

## *Drosophila melanogaster*'in somatik hücrelerinde kobalt nanopartiküllerinin indüklediği genotoksositeye karşı resveratrol'ün antigenotoksik etkisi

Ayşen Yağmur Kurşun<sup>1</sup> , Burçin Yalçın<sup>1</sup> , Merve Güneş<sup>1</sup> , Ghada Tagorti<sup>1</sup> , Bülent Kaya\*<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

\*Corresponding author : [bkaya@akdeniz.edu.tr](mailto:bkaya@akdeniz.edu.tr)  
Orcid No: <https://orcid.org/0000-0002-0491-9781>

Received : 07/02/2022  
Accepted : 15/06/2022

**Özet:** Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte yeni teknolojik ürün olarak nanopartiküllerin (NP, <100 nm) üretimi ve farklı alanlardaki kullanımları hemen her alanda giderek yaygınlaşmıştır. Sahip oldukları birçok avantaj sayesinde çok farklı alanlarda kullanılan NP'lerin insan sağlığına ve çevreye etkileri hakkındaki bilgiler hala çok yetersizdir. Bu nedenle son teknoloji ürünü bu maddelerin genotoksik potansiyellerinin tespiti bu maddelerin biyogüvenilirliği bakımından önemlidir. Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksi-stilben: RSV) üzüm çekirdeğinde bol miktarda bulunan ve son yıllarda farklı mekanizmalardaki yardımcı etkileri üzerinde yoğun çalışılan doğal bir antioksidandır. Bu çalışmada, *Drosophila melanogaster*'de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) ve tek hücre alkali jel elektroforezi testi (KOMET) kullanılarak Kobalt nanopartiküllerinin (Co NP) genotoksitesine karşı RSV'ün antigenotoksik etkisi araştırılmıştır. SMART genetik değişimleri geniş bir spektrumda hızlı ve ucuz şekilde belirlemeye yarayan güvenilir bir yöntemdir. KOMET ise özgün hücrelerde değişen alkali lezyonları ve DNA'daki tek iplik kırıklarını tespit eden farklı genotoksik ajanlar ile indüklenen genetik hasarın belirlenmesinde güçlü ve duyarlı bir tekniktir. Yapmış olduğumuz çalışma kapsamında SMART ve KOMET yöntemleri ile değerlendirilen ve somatik hücreler olan kanat imajinal disk hücrelerinde ve *Drosophila* hemositlerinde genotoksik etkiye sahip olduğunu tespit ettiğimiz Co NP'lerinin (10nM) RSV ile hem ön uygulamalı hem de eş zamanlı çalışmalarında Co NP'lerinin genotoksik etkisine karşı RSV'ün uygulanan tüm dozlarda (0.1, 0.5 ve 2.5 mM) antigenotoksik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Drosophila melanogaster*, Kobalt nanopartikülü, Resveratrol, Antigenotoksosite, SMART, KOMET

### *Antigenotoxic effect of resveratrol against genotoxicity induced by cobalt nanoparticles in somatic cells of Drosophila melanogaster*

**Abstract:** With the developing technology in recent years, the production of nanoparticles (NP, <100 nm) as a new technological product and their use in different fields have become increasingly widespread in almost every field. Although NPs are widely used in many different fields due to their many advantages, the information about their effects on human health and the environment is still very insufficient. Therefore, the determination of the genotoxic potential of these state-of-the-art substances is important for their biosafety. Resveratrol (3, 4', 5-trihydroxy-stilbene: RSV) is a natural antioxidant that is abundant in grape seeds and its auxiliary effects in different mechanisms have been studied intensively in recent years. The antigenotoxic effect of RSV against genotoxicity of Cobalt Nanoparticles (Co NPs) was investigated using single cell alkaline gel electrophoresis test (KOMET). SMART is a reliable method for quickly and inexpensively detecting a wide spectrum of genetic changes. KOMET, on the other hand, is a powerful and sensitive technique for the detection of genetic damage induced by different genotoxic agents that detect altered alkaline lesions and single strand breaks in DNA in specific cells. Within the scope of our study, Co NPs (10nM) which were evaluated by SMART and KOMET methods and we found to have genotoxic effects in wing imaginal disc cells which are somatic cells and *Drosophila* hemocytes, were able to resist the genotoxic effect of Co NP in both pre-application and simultaneous studies with RSV. It was observed that RSV had an antigenotoxic effect at all doses (0.1, 0.5 and 2.5 mM).

**Keywords:** *Drosophila melanogaster*, Cobalt nanoparticle, Resveratrol, Antigenotoxicity, SMART, COMET

## 1. Giriş

“Nanoteknoloji” terimi Nobel ödüllü bilim insanı Richard P. Feynman tarafından sunulduğu andan itibaren bir araştırma alanı olarak tanımlanmıştır ve günümüzde de kullanılmaktadır (Feynman 1960, Khan ve ark. 2019). Bu gelişmeyi takiben nanoteknoloji alanında yapılan araştırmalar ile nano ölçek düzeyinde malzemeler üretilerek çok önemli bir aşamaya geçilmiştir (Khan ve ark. 2019). Nanopartiküller (NP’ler) olarak tanımlanan bu malzemeler, en az bir boyutu 100 nm’den küçük olan partikülat maddeleri içeren geniş bir malzeme sınıfı olarak tanımlanmıştır (Laurent ve ark. 2008). NP’ler farklı kriterlere göre sınıflandırılabilirler. Bunlar; kökenlerine göre; doğal ve antropojenik, boyutlarına göre; 1-10 nm, 10-100 nm ve 100 nm’den büyük olanlar ve kimyasal bileşenlerine göre; inorganik maddeler, organik maddeler ve elementler şeklindedir (Strambeanu ve ark. 2015). NP’ler laboratuvar koşullarında sentetik olarak üretilmesinin yanı sıra doğal olaylar sonucunda da meydana gelebilmektedir. NP’lerin doğal kaynakları arasında volkanik kül, çöl tozları, aerosoller örnek olarak verilebilmektedir (Bernhardt ve ark. 2010, Strambeanu ve ark. 2015).

NP’ler çok farklı çeşitte ve boyutta olabilmeleri sayesinde, ilaçların farmakolojik ve terapötik etkilerini geliştirme, moleküler görüntüleme, ilaç dağıtımı ve ayrıca NP’lerin yüzeylerine bağlanabilecek fonksiyonel gruplar sayesinde de tümörlerle mücadele için yeni yöntemler olmak üzere çeşitli alanlarda sıklıkla kullanılmaktadırlar (Krishna ve ark. 2017). NP’lerin üretimi ve tüketici kullanımı sonrasında çevre, ekosistem ve sular bu materyaller ile kontamine olmaktadır (Barker ve ark. 2006). Bu çevresel kontaminasyonun yanı sıra insanlar, gıda ürünlerinde nanoteknoloji kullanımının yaygınlaşması sonucunda da bu materyallere maruz kalabilmektedir (Theodore ve Kunz 2005).

Ayrıca NP’lerin endüstriyel teknolojideki kullanımı artmasına rağmen bu partiküllerin insan sağlığındaki olası zararlı etkileri tartışılmaktadır (Colvin 2003, Gogotsi 2003, Nel ve ark. 2006). İnsanların özellikle metal bazlı NP’lere olan maruziyeti, NP’lerin doğal olarak ortaya çıktıkları su, hava ve NP’lerle kontamine olmuş gıda ürünlerinde bir kirlenici madde olarak bulunmaları veya antropojenik faktörlerdeki giderek artan aktivite nedeniyle önemli ölçüde artmaktadır (Mahmoud ve ark. 2016).

Özellikle son yıllarda yapılan pek çok çalışma, dışarıdan yiyecekler yoluyla veya ek olarak koruma amacıyla alınan pek çok koruyucu molekülün savunma sisteminin yetersiz kaldığı durumlarda organizmayı çeşitli kimyasalların ve serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruduğunu göstermiştir (Gökpinar ve ark. 2006, Demir ve ark. 2008a, b, 2009, 2010, 2013a, 2013b). Bundan dolayı bu çalışma kapsamında laboratuvar koşullarında Co NP’lerinin (10mM) indüklediği genotoksik hasara karşı resveratrolün (RSV) anti-genotoksik etkileri *in vivo Drosophila SMART* ve *KOMET* yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Son yıllarda NP’lerin endüstriyel teknolojideki kullanımının artmasına rağmen önemli hedeflerden olan genetik materyal

ve çevreye olası zararlı etkileri tartışılmaktadır (Lux Report 2008). Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışma literatüre katkıda bulunmaktadır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Kimyasallar

Co NP’leri (CAS No: 7440-48-4) ve RSV (CAS No: 501-36-0), Sigma Aldrich (USA) firmasından temin edilmiştir.

### 2.2. Nanopartikül Karakterizasyonu

Co NP’leri, Tecnai G2 F30 model cihaz ile Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) ile görüntülenmiştir. Ayrıca partikül büyüklük dağılımı ve Zeta potansiyel ölçümleri Malvem Zetasizer Nano-ZS model cihaz ile yapılmıştır.

### 2.3. *Drosophila* Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART)

*Drosophila* SMART yöntemi, *Drosophila* kanat imajinal disk hücrelerinde oluşan genetik değişimler sonucu heterozigotluğun kaybolması ve farklılığın fenotipte gözlenmesi esasına dayandığı ve nokta mutasyon, delesyon, kromozomlarda ayrılma ve rekombinasyon gibi birçok genetik sonucun belirlenebildiği bir test sistemidir (Graf ve ark. 1984). Bu çalışmada, normal metabolik aktiviteye sahip *mwh / mwh* ve *flr<sup>3</sup> / TM3, Bd<sup>S</sup>* bireylerin çaprazlanması ile elde edilen transheterozigot larvalar kullanılmıştır. Yapılan çaprazlamalar aşağıdaki gibidir:



Kuru halde bulunan *Drosophila* hazır besininin (*Drosophila* Instant Medium) yaklaşık 4.5 gramı hazırlanan test edilecek madde derişimlerinin 9 mL’si ile ıslatılarak farklı uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Bütün çalışmalar sabit sıcaklık ayarlı inkübatörde (25±1 °C) yapılmıştır. Uygulamalar sonunda elde edilen bireylerin kanat preparatları Graf ve ark. (1984)’nin metoduna göre stereo mikroskop altında hazırlanmıştır. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda 40X büyütmede incelenmiş ve elde edilen veriler Kaya ve ark. (2000)’nin metoduna göre sınıflandırılarak bu test için kullanılan Microsta istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir (Frei ve Würzler 1988, Kaya ve ark. 2000).

### 2.4. Alkali Tek Hücre Jel Elektrofrez Testi (KOMET)

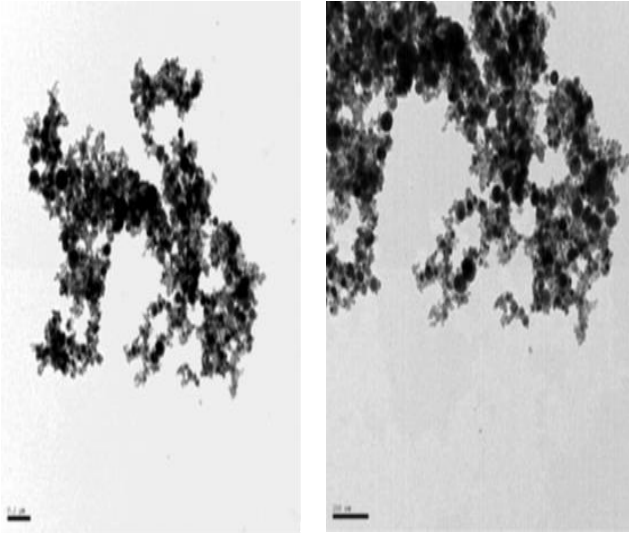
Bu çalışma kapsamında incelenecek olan Co NP, RSV ve birlikte uygulamalarının *Drosophila* hemositlerinde muhtemel DNA hasarı etkisi KOMET testi ile belirlenmiştir. *Drosophila* hemosit izolasyonu Irving ve ark. (2005) metoduna göre gerçekleştirilmiştir. Hücreler fosfat tamponu (PBS) ile süspansiyon edilerek düşük erime ısısına sahip agaroz (LMA) ile hızlı bir şekilde karıştırılmış ve normal erime ısısına sahip agaroz (NMA) ile kaplanmış lamlar üzerine yayılmıştır. Lamlar soğuk plakada bekletilmiş ve sonrasında içerisinde lizing solüsyonu (2.5 M NaCl, 100 mM Na<sub>2</sub>EDTA, 10 mM Tris, %1 Triton X-100 ve %1 N-lauroylsarcosine sodium salt solution, pH = 10) bulunan etrafı ışık almayan şalelere yerleştirilmiştir. Lizing işlemi sonrasında preparatlar elektrofrez tankında bulunan solüsyon (1 mM Na<sub>2</sub>EDTA ve 300 mM NaOH, pH = 13) içerisine konularak burada 30 dakika beklemesi

sağlanmıştır. Daha sonra, 25 V, 300 mA'de 30 dakika elektroforez yürütme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforezden sonra lamlar, içerisinde nötralizasyon solüsyonu (400 mM Tris buffer, pH = 7.5) bulunan şale içerisine alınmıştır. Her bir doz için *Drosophila* hemositlerinde 50 hücre 40X büyütmede Floresan (Nikon Eclipse E200) mikroskopta sayılarak deney tamamlanmıştır. Tüm ölçümler Comet-IV (Version 4.11) programı ile otomatik ölçüm şeklinde yapılmıştır.

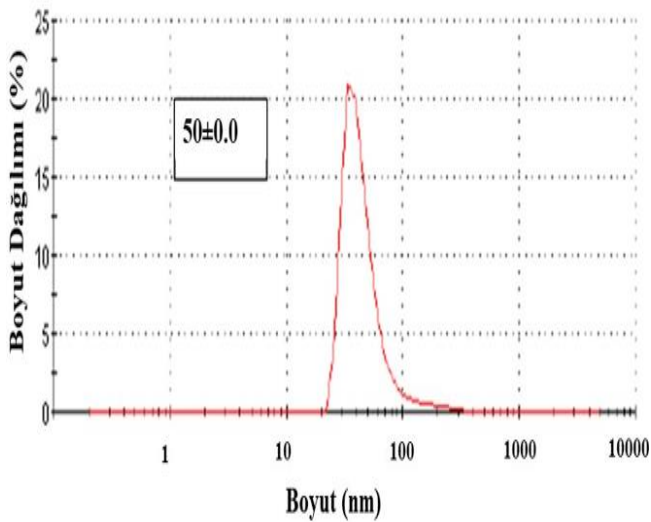
### 3. Sonuçlar

#### 3.1. Nanopartikül Karakterizasyonu

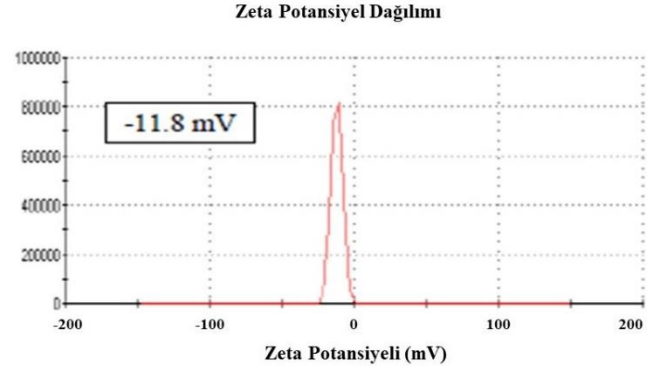
Co NP'lerinin ortalama boyutu 50 nm olarak belirlenmiştir. Ayrıca zeta potansiyel değeri -11.8 mV olarak bulunmuştur. Co NP'lerinin özellikleri Şekil 1, 2 ve 3'te özetlenmiştir.



Şekil 1 Co NP'lerinin TEM görüntüleri



Şekil 2 Co NP'lerinin Partikül Büyüklük Dağılımı



Şekil 3 Co NP'lerinin Zeta Potansiyeli

#### 3.2. *Drosophila melanogaster* Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART)

72±4 saatlik distile su uygulamasında, 80 kanat sayılan preparatta 13 adet küçük tek tip klon, 2 adet büyük tek tip klon bulunurken ikiz klon saptanmamıştır. Toplamda 15 adet klon sayılmıştır. Toplam *mwh* klon sayısı 15 adet bulunmuştur. Distile su uygulamasında klon indüksiyon frekansı ise 0.77 olarak hesaplanmıştır. Pozitif kontrol grubu olarak kullanılan EMS, negatif kontrol grubu olan distile su ile karşılaştırıldığında tüm klon tiplerinde pozitif sonuç elde edilmiştir. RSV'ün tüm dozları distile su ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır. Co NP'leri (10mM) ise çözücüleri olan etanol (%1) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuç ( $p<0.05$ ) verdiği görülmüştür. Ayrıca Co NP'leri ile RSV'ün eş zamanlı ve ön uygulama sonuçları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak genotoksitenin indirgenmesi açısından anlamlı ( $p<0.05$ ) bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. Özellikle RSV ön uygulamasının eş zamanlı uygulamaya göre Co NP toksitesini daha fazla indirdiği tespit edilmiştir. SMART yöntemi sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

#### 3.3. Alkali Tek Hücre Jel Elektroforezi (KOMET)

Elde edilen sonuçlara göre pozitif kontrol grubu olan konsantrasyonu 5 mM olan EMS'nin tüm parametreler (kuyruk yoğunluğu ve kuyruk moment) açısından kontrol grubu olan distile suya göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) tek iplik DNA hasarı gözlenmiştir. Bunun yanında RSV'ün tüm konsantrasyonlarının (0.1, 0.5 ve 2.5 mM) bütün parametreler açısından kontrol grubu olan distile suya oranla istatistiksel olarak anlamlı tek iplik DNA hasarı gözlenmemiştir. Co NP'lerinin (10 mM) çözücüsü olan etil alkole göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) tek iplik DNA hasarına yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca Co NP'leri ve RSV'ün birlikte uygulamalarının tümü Co NP'leri çözücüsü olan etil alkol ve RSV çözücüsü olan distile suya göre kıyaslandığında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak tek iplik DNA hasarına yol açmadığı tespit edilmiştir. KOMET yöntemi sonuçları Şekil 4 ve Şekil 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *D. melanogaster*'in Normal Kanatlı Bireylerinde (*mwh/flr<sup>3</sup>*) Co NP Genotoksitesine Karşı Resveratrol'ün Ön Uygulamasının *in vivo* Antigenotoksik Etkileri

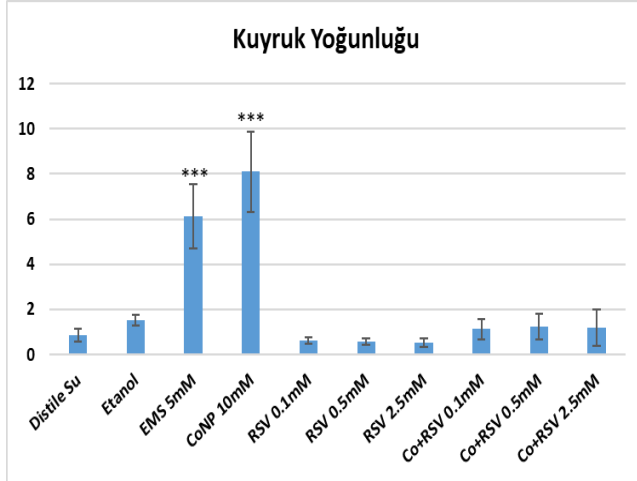
Değişimler (mM)	Kanat Sayısı	Küçük tek tip klonlar (1-2 hücre) (m=2)			Büyük tek tip klonlar (>2 hücre)			İkiz klonlar (m=5)			Toplam mwh klonlar (m=2)			Toplam klonlar (m=2)			Klon İndüsiyon Frekansı (10 <sup>5</sup> hücre)
		No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	
		Normal Kanat															
Distile Su (48h)	80	12	0.15		2	0.02		0	0		14	0.18		14	0.18		0.72
Etanol %1 (48h)	80	5	0.06	-	3	0.04	i	0	0	i	8	0.10	-	8	0.10	-	0.41
EMS (1mM)	32	71	2.29	+	27	0.87	+	9	0.29	+	105	3.39	+	108	3.48	+	13.45
48±4 h																	
Resveratrol 0.1mM	80	17	0.21	i	3	0.04	i	0	0	i	20	0.25	i	20	0.25	i	1.02
Resveratrol 0.5mM	80	19	0.24	i	5	0.06	i	0	0	i	24	0.30	i	24	0.30	i	1.23
Resveratrol 2.5mM	80	18	0.22	i	3	0.04	i	1	0.01	i	22	0.28	i	22	0.28	i	1.13
CoNP (50nm) 10mM	80	36	0.45	+	5	0.06	i	0	0	i	40	0.5	+	41	0.51	+	2.05
72±4 h 10mM CoNP (50nm) + 48±4 h Resveratrol (mM)																	
0.1	80	28	0.35	-	3	0.04	-	1	0.01	i	32	0.4	-	32	0.40	-	1.64
0.5	80	24	0.30	-	2	0.02	-	1	0.01	i	27	0.34	-	27	0.34	-	1.38
2.5	80	19	0.24	-	6	0.08	-	2	0.02	i	27	0.34	-	27	0.34	-	1.38

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi; +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m=çarpım faktörü; olasılık düzeyi=0.05.

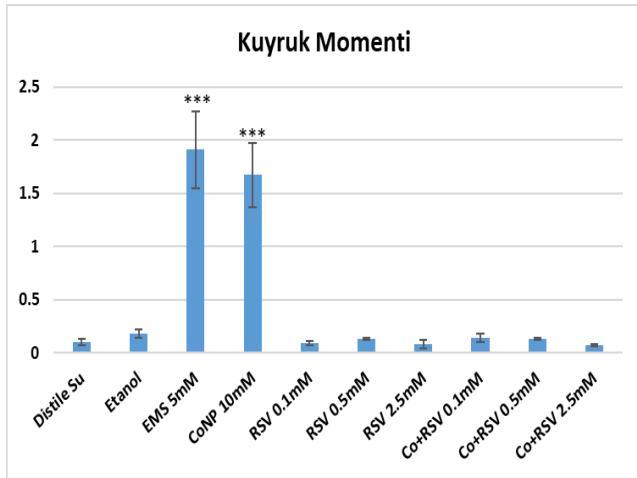
**Tablo 2.** *D. melanogaster*'in Normal Kanatlı Bireylerinde (*mwh/flr<sup>3</sup>*) Co NP Genotoksitesine Karşı Resveratrol'ün Eş Zamanlı Uygulamasının *in vivo* Antigenotoksik Etkileri

Değişimler (mM)	Kanat Sayısı	Küçük tek tip klonlar (1-2 hücre) (m=2)			Büyük tek tip klonlar (>2 hücre)			İkiz klonlar (m=5)			Toplam mwh klonlar (m=2)			Toplam klonlar (m=2)			Klon İndüsiyon Frekansı (10 <sup>5</sup> hücre)
		No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	
		Normal Kanat															
Distile Su (72h)	80	13	0.16		2	0.02		0	0		15	0.19		15	0.19		0.77
Etanol %1 (72h)	80	14	0.18	i	2	0.02	i	3	0.04	i	19	0.24	i	19	0.24	i	0.97
EMS (1mM)	32	71	2.29	+	27	0.87	+	9	0.29	+	105	3.39	+	108	3.48	+	13.45
72±4 h																	
Resveratrol 0.1mM	80	2	0.02	-	1	0.01	i	0	0	i	3	0.04	-	3	0.04	-	0.15
Resveratrol 0.5mM	80	8	0.10	-	2	0.02	i	0	0	i	10	0.12	-	10	0.12	-	0.51
Resveratrol 2.5mM	80	4	0.05	-	1	0.01	i	2	0.02	i	7	0.09	-	7	0.09	-	0.36
CoNP (50nm) 10mM	80	36	0.45	+	5	0.06	i	0	0	i	40	0.50	+	41	0.51	+	2.05
72±4 h 10mM CoNP (50nm) + 72±4 h Resveratrol (mM)																	
CoNP 10mM+0.1mM RSV	80	27	0.34	-	8	0.10	-	2	0.02	i	36	0.45	-	37	0.46	-	1.84
CoNP 10mM+0.5mM RSV	80	26	0.32	-	6	0.08	-	0	0	i	32	0.40	-	32	0.40	-	1.64
CoNP 10mM+2.5mM RSV	80	28	0.35	-	2	0.02	-	1	0.01	i	31	0.39	-	31	0.39	-	1.59

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi; +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m=çarpım faktörü; olasılık düzeyi=0.05.



**Şekil. 4** KOMET Testinde *Drosophila* Larvalarına Co NP, RSV ve Co NP ile RSV'ün Birlikte Uygulanmasından Sonra *Drosophila* Hemositlerinde Meydana Gelen DNA Hasarı (Kuyruk Yoğunluğu %)[<sup>a</sup>:Üç bağımsız deneyden elde edilen  $\pm$ standart hata (her deney setinde 50 hücre sayılmıştır)]



**Şekil. 5** KOMET Testinde *Drosophila* Larvalarına Co NP, RSV ve Co NP ile RSV'ün Birlikte Uygulanmasından Sonra *Drosophila* Hemositlerinde Meydana Gelen DNA Hasarı (Kuyruk Momenti  $\mu\text{m}^2$ )[<sup>a</sup>:Üç bağımsız deneyden elde edilen  $\pm$ standart hata (her deney setinde 50 hücre sayılmıştır)]

#### 4. Tartışma

Son yıllarda geliştirilen ve çok farklı alanlarda kullanılan nanopartiküllerin genotoksitesisi hakkındaki veriler; ürünlerin çok yeni olması, her nanoboyutta farklı etkilere sahip olmasından dolayı, hem yetersiz hem de farklı test sistemlerinde çelişkili sonuçlar yaratmaktadır. Nanopartiküllerin fizikokimyasal özellikleri teknoloji ve endüstriyel uygulamalar için oldukça elverişlidir, biyolojik uygulamalardaki kullanımı ise canlı hücrelerin biyoyoumluluğuna bağlıdır (Lappas 2015). Ancak bu fizikokimyasal özellikleri sağlık risklerini de beraberinde taşır ki bunlardan birisi de toksik etki göstermeleridir. Nanopartiküller özellikle küçük boyutlarda olmaları nedeniyle kolayca hücre zarını geçerek nükleusa ulaşabilmekte ve nükleer porlardan da girerek DNA ile

etkileşime geçip DNA hasarına sebep olabilmektedir. Genotoksiteside nanopartiküllerin indüklediği toksik ve genotoksik mekanizmalar sadece DNA ile etkileşime geçerek değil mitozda görev alan proteinleri etkileyerek, reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek ve hücrelerdeki antioksidan bariyerinin (süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH)) kırılmasına neden olarak da DNA hasarına yol açabilirler (Carmona ve ark. 2015a, 2015b). RSV, üzüm çekirdeğinde bol miktarda bulunan ve son yıllarda farklı mekanizmalardaki yardımcı etkileri üzerinde yoğun çalışılan doğal bir antioksidandır. RSV biyotik ve abiyotik stres koşullarına karşı, üzümlerde sentezlenen stilben grubu bir fitoaleksindir (Zhang ve ark. 2013). RSV güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve koruyucu etkisi hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerle kanıtlanmıştır (Lee ve ark. 2012). RSV antioksidan etkisini; koenzim Q ile yarışp oksidatif zincir kompleksini azaltarak, mitokondride oluşan süperoksit radikali yakalayarak ve fenton reaksiyonu ürünleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunun inhibisyonuna neden olarak göstermektedir (Sayın ve ark. 2008). Bunun yanında antiaging, antidiyabetik, antiplatelet özelliklere sahiptir ve lipoproteinlerin oksidasyonunun inhibisyonunu sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Mallebrera ve ark. 2015). Antiplatelet özelliği sayesinde RSV'ün, nitrik oksit sentez üretimini etkileyerek (Das ve Maulik 2006), indüklenen oksidatif strese karşı hücre içi indirgenmiş GSH düzeyini artırarak ve miyokardiyumdaki katalaz etkinliğini artırarak kalpte koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır (Sayın ve ark. 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmalar RSV'ün çeşitli hücre tiplerinde intrasellüler serbest radikalleri ve diğer oksidanları etkili olarak temizlediğini göstermiştir (Zhang ve ark. 2013). Görüldüğü üzere son zamanlarda pek çok araştırmacı tarafından RSV'ün koruyucu etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fakat gerçekleştirilen literatür incelemesi sonucunda Co NP'lerinin genotoksitesisine karşı, RSV'ün olası koruyucu etkilerinin *Drosophila* KOMET ve SMART yöntemleri ile araştırılmadığı tespit edilmiştir. Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışma kapsamında SMART yöntemi ile değerlendirilen ve somatik hücreler olan kanat imajinal disk hücrelerinde genotoksik etkiye sahip olduğu bilinen Co NP'leri, RSV ile eş zamanlı ve ön uygulama şeklinde çalışılmıştır. Co NP'lerinin genotoksik etkisine karşı RSV'ün uygulanan tüm dozlarda (0.1, 0.5 ve 2.5 mM) antigenotoksik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Özellikle RSV'ün Co NP'e karşı ön uygulamasının birlikte uygulamaya göre toksitesiyi daha fazla indirdiği belirlenmiştir. Bu durum da RSV'ün güçlü bir koruyucu olarak genotoksitesiyi indirgeyebileceğine işaret etmektedir. KOMET yöntemi ile değerlendirilen hemositlerde Co NP'lerinin etkisiyle meydana gelen DNA hasarına karşı iki parametre açısından da (kuyruk yoğunluğu, kuyruk momenti) RSV'ün tüm derişimlerinin koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmadan RSV'ün koruyucu etkisine dair elde edilen veriler önceki çalışmaların sonuçları ile de paralellik göstermektedir ve RSV'ün genotoksitesiyeye karşı güçlü bir koruyucu olabileceği fikrini güçlendirmektedir.

## 5.Sonuç

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz *Drosophila* KOMET ve SMART verileri literatürü destekler şekilde Co NP'lerinin sahip olduğu yüksek genotoksisiteyi ve bu yüksek genotoksisiteyi RSV'ün güçlü bir koruyucu olarak düşürebildiğine işaret etmektedir. Ancak bu çalışmada indüklenen genetik hasara karşı RSV'ün gösterdiği koruyucu etkinin altında yatan mekanizmanın aydınlatılması için farklı mekanizmalarla çalışan test sistemleri ve farklı model organizmalarla yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında (Proje No: 113Z564) desteklenmiştir.

## Kaynaklar

Barker PE, Butler T, Dawley JM, Herran P, King B, Nathanson KL, Patel K, Wedeking J, Weiss H, Wubinger J, Ziesmann S. 2006. Nanotechnology Briefing Paper: Clean Water Act, in Section of Environment, Energy, and Resources. Amer Bar Assoc. Chicago, IL.

Bernhardt ES, Colman BP, Hochella MF, Cardinale BJ, Nisbet RM, Richardson CJ, Yin L. 2010. An Ecological Perspective on Nanomaterial Impacts in the Environment. *J Environ Qual*. 39:1-12.

Carmona ER, Inostroza-Blancheteau C, Obando V, Rubio L, Marcos R. 2015a. Genotoxicity of copper oxide nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Mut Res*. 791:1-11.

Carmona ER, Inostroza-Blancheteau C, Rubio L, Marcos R. 2015b. Genotoxic and oxidative stress potential of nanosized and bulk zinc oxide particles in *Drosophila melanogaster*. *Toxicol & Ind Health*. 32:1987-2001.

Colvin V. 2003. The potential environmental impacts of engineered nanomaterials. *Nat Biotechnol*. 21, 1166-70.

Das DK, Maulik N. 2006. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Invent*. 6:36-47.

Demir E, Kocaoğlu S, Kaya B. 2008a. Protective Effects of Chlorophyll Against the Genotoxicity of UVB in *Drosophila* SMART Assay. *Fresenius Environ Bull*. 17:2180-6.

Demir E, Kocaoğlu S, Kaya B. 2008b. Protection Against Ultraviolet B-Induced Genotoxicity by the Chlorophyllin in *Drosophila melanogaster*. *Fresenius Environ Bull*. 17:2187-92.

Demir E, Kocaoğlu S, Çetin H, Kaya B. 2009. Antigenotoxic Effects of Citrus aurantium L. Fruit Peel Oil on Mutagenicity of Two Alkylating Agents and Two Metals in the *Drosophila* Wing Spot Test. *Environ Mol Mutagen*. 50:483-8.

Demir E, Kocaoğlu S, Kaya B. 2010. Antigenotoxic properties of chlorophyllin and chlorophylls in the *Drosophila* wing spot test. *Fresenius Environ Bull*. 19:3131-38.

Demir E, Kaya B, Kocaoğlu S. 2013a. Antigenotoxic Activities of Ascorbic acid, Chlorophyll a and Chlorophyll b in Acrolein and Malondialdehyde-Induced Genotoxicity in *Drosophila melanogaster*. *Ekoloji*. 22:36-42.

Demir E, Kaya B, Marcos R, Kocaoğlu S, Çetin H. 2013b. Investigation of the genotoxic and antigenotoxic properties of essential oils obtained from two *Origanum* species by *Drosophila* wing SMART assay. *Turk J Bio*. 37:129-38.

Feynman RP. 1960. There's Plenty of Room at the Bottom. *Eng Sci Mag*. 23:5.

Frei H, Wurgler FE. 1988. Statistical methods to decide whether mutagenic test data from *Drosophila* assays indicate a positive, negative or inconclusive results. *Mut Res*. 203:297-308.

Gogotsi Y. 2003. How safe are nanotubes and other nanofilaments. *Mater Res Innovations*. 7:192-4.

Gokpinar S, Koray T, Akçiçek E, Gökse T, Durmaz Y. 2006. Algal Antioksidanlar. *E.U. Su Ürün Derg*. 23: 85-9.

Graf U, Wurgler FE, Katz AJ, Frei H, Juan H, Hall CB, Kal, PG. 1984. Somatic Mutation and Recombination Test in *Drosophila melanogaster*. *Environ Mol Mutagen*. 6:153-188.

Irving P, Ubeda JM, Doucet D, Troxler L, Lagueux M, Zachary D, Hoffmann JA, Hetru C, Meister M. 2005. New insights into *Drosophila* larval haemocyte functions through genome-wide analysis. *Cell Microbiol*. 7:335-350.

Kaya B, Yanikoğlu A, Creus A, Marcos R. 2000. Genotoxicity testing of five herbicides in the *Drosophila* wing spot test. *Mut Res*. 465:77-84.

Khan I, Saeed K, Khan I. 2019. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arab J Chem*. 12:908-931.

Krishna RN, Gayathri R, Priya VD. 2017. Nanoparticles and Their Applications - A Review. *J Pharm Sci Res*. 9:24-27.

Lappas CM. 2015. The immunomodulatory effects of titanium dioxide and silver nanoparticles. *Food Chem Toxicol*. 85:78-83.

Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robi C, Vander Elst L, Muller RN. 2008. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chem Rev*. 108:2064-2110.

Lee JG, Yon JM, Lim C, Jung AY, Jun KY, Nam SY. 2012. Combined treatment with capsaicin and resveratrol enhances neuroprotection against glutamate-induced toxicity in mouse cerebral cortical neurons. *Food Chem Toxicol*. 50:3877-85.

Lux Report 2008. Nanomaterials state of the market: stealth success, broad impact. Available at: <http://portal.luxresearchinc.com/research/document/3735> [16.11.21]

Mahmoud A, Öztaş E, Arici M, Özhan G. 2016. *In Vitro* Toxicological Assessment of Magnesium Oxide Nanoparticle Exposure in Several Mammalian Cell Types. *Int J Toxicol*. 35:1-9.

Mallebrera B, Brandolini V, Font G, Ruiz MJ. 2015. Cytoprotective effect of resveratrol diastereomers in CHO-K1 cells exposed to beauvericin. *Food Chem Toxicol*. 80:319-327.

Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. 2006. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Sci*. 311:622-7.

Sayın O, Arslan N, Güner G. 2008. Resveratrol ve kardiyovasküler sistem. *Turk J Biochem*. 33:117-121.

Strambeanu N, Demetrovici L, Dragos D, Lungu M. 2015. In: Lung M(ed) Nanoparticles' Promises and Risks. Chapter 1: Nanoparticles: Definition, Classification and General Physical Properties. Springer International Publishing, Switzerland.

Theodore L, Kunz RG. 2005. Nanotechnology: Turning Basic Science into Reality. John Wiley & Sons, Inc.

Zhang W, Xue J, Ge M, Yu M, Liu L, Zhang Z. 2013. Resveratrol attenuates hepatotoxicity of rats exposed to arsenic trioxide. *Food Chem Toxicol*. 51:87-92.