

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PIPERAZİNİN *GALLERIA MELLONELLA*'NİN BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NUR EMİNE SEFER**

**TEMMUZ 2018**

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PİPERAZİNİN *GALLERIA MELLONELLA*'NİN BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nur Emine SEFER**

**DANIŞMAN: Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL**

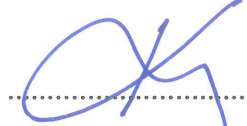
**ZONGULDAK**  
**Temmuz 2018**

**KABUL:**

Nur Emine SEFER tarafından hazırlanan “Piperazinin *Galleria mellonella*'nın Bazı Biyolojik Özellikleri Üzerine Etkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 10/07/2018

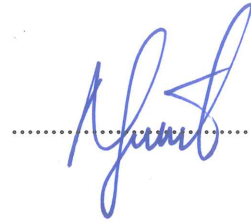
**Danışman:** Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü



**Üye:** Prof. Dr. Nursel GÜL

Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü



**Üye:** Prof. Dr. Ender BÜYÜKGÜZEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü



---

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. ..../..../2018



Doç. Dr. Ahmet ÖZARSLAN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

  
Nur Emine SEFER

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PIPERAZİNİN *GALLERIA MELLONELLA*'NİN BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Nur Emine SEFER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL

Temmuz 2018, 87 sayfa

Piperazin antihelmintik bir madde olup hayvanların paraziter enfeksiyonlarını tedavi edici ilaç olarak kullanılır. Çalışmamızda piperazin türevlerinden piperazin heksahidratın farklı besinsel konsantrasyonlarının büyük bal mumu güvesi *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae) larvalarının ergin evreye kadar yaşama oranına ve gelişme süresi üzerine etkisi incelendi. Konsantrasyonlar 0,001, 0,01, 0,1 ve % 1 (gr/100gr besin) olarak belirlendi. Birinci evre larvaları belirlenen farklı konsantrasyonlardaki piperazin ihtiva eden besinlerle ergin oluncaya kadar yetiştirildi. Piperazin içermeyen kontrol besini ile Piperazin içeren tüm besinsel konsantrasyonlar değerlendirildiğinde piperazinin *G. mellonella*'nın larval evre (7. evre), pup ve ergin evrelerinde yaşama oranını önemli derecede düşürdüğü görüldü. Benzer etki piperazinin yüksek konsantrasyonlarında dişilerin yumurta verimi üzerinde de görüldü. Piperazinin en yüksek besinsel miktarı (% 1) dişilerin bir günde bıraktığı yumurta sayısını  $81,17 \pm 5,09$ 'e  $52,93 \pm 4,80$ 'e önemli derecede düşürdü. Bu antihelmintik maddenin denenen en yüksek konsantrasyonu yumurta açılımını  $97,85 \pm 0,59$ 'e  $74,84 \pm 3,66$ 'e düşürmesine

## ÖZET (devam ediyor)

rağmen kontrol ile arasında istatistiksel bir fark oluşmadı. Kontrol besininde larvaların % 98,75 ± 1,08'i 7. evreye ulaşırken bu larvaların % 90,00 ± 2,5'ı pup evresine, % 83,75 ± 3,24'i ise ergin evreye ulaştı. Piperazinin en yüksek besinsel konsantrasyonu 7. evreye ulaşan larva oranını % 26,25 ± 5,96'e, pup olma oranını % 21,25 ± 5,69'e, ergin olma oranını ise % 20,00 ± 6,37'ye önemli derecede düşürdü. Piperazinin düşük besinsel konsantrasyonlarıyla beslenen larvaların 7. larval evreye ulaşma süreleri ve pup olma süreleri üzerinde istatistiksel olarak bir fark gözlemlenmedi. Ancak piperazin içeren % 0,1'lik besinsel konsantrasyonda ergin evreye ulaşma süresi önemli derecede uzadı. Piperazinin %1'lik besinsel konsantrasyonu *G. mellonella*'nın birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli derecede geciktirdi. Buna ilaveten bu konsantrasyon ergin olma süresini 37,66 ± 0,77 günden 41,32 ± 2,31 güne ortalama 4 gün olmak üzere önemli derecede uzatmıştır. Antihelmintik bir madde olan piperazin insan ve diğer hedef olmayan organizmalara karşı düşük akut toksisiteye sahip olduğundan, iyi ayarlanan konsantrasyonları ile insektisit olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Galleria mellonella*, piperazin, yaşama oranı, beslenme

**Bilim Kodu:** 401.04.00

## **ABSTRACT**

**M.Sc. Thesis**

### **THE EFFECT OF PIPERAZINE ON SURVIVORSHIP AND DEVELOPMENT OF *GALLERIA MELLONELLA***

**Nur Emine SEFER**

**Zonguldak Bülent Ecevit University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology**

**Thesis Advisor: Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL**

**July 2018, 87 pages**

Piperazine is an anthelmintic agent and is used as a drug for parasitic infections in animals. In our study, piperazine hexahydrate which a piperazine derivative, was used to study its effects on survivorship and developmental time throughout adult emergence of Greater wax moth, *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae) with different dietary concentrations. Concentrations were determined as 0.001, 0.01, 0.1 and % 1. The first instar larvae were grown up to adults with nutrients containing the specified concentrations of piperazine. When all nutritional concentrations containing piperazine were compared with piperazine-free control diet, it was found that piperazine significantly lowered the survival rate of *G. mellonella* at the larval (7th stage), the pupal and adult stages. Similar effect was observed on the egg production of the females all high concentrations of piperazine. The highest concentration of piperazine (% 1) significantly decreased egg number laid per day per female from  $81.17 \pm 5.09$  to  $52.93 \pm 4.80$ . However, this concentration resulted in insignificant decrease in egg hatching rate from  $\% 97.85 \pm 0.59$  to  $\% 74.84 \pm 3.66$ . Control diet produced

## ABSTRACT (Continued)

7th instars of %  $98.75 \pm 1.08$ , pupae of %  $90.00 \pm 2.5$ , and adults of %  $83.75 \pm 3.24$ . The highest nutritional concentration of piperazine significantly decreased the survivorship of 7th instars to %  $26.25 \pm 5.96$ , pupation to %  $21.25 \pm 5.69$  and adult emergence to %  $20.00 \pm 6.37$ . There was no statistically significant difference in the time to reach the 7th larval and the pupal stages at low dietary concentrations of piperazine. However, at the % 0.1 nutritional concentration of piperazine, the developmental time to adult stage was considerably longer. The highest nutritional concentration of piperazine resulted in significant increase in whole developmental time from first instar to adult emergence. In addition, this concentration significantly prolonged the adult developmental time from  $37.66 \pm 0.77$  to  $41.32 \pm 2.31$  days by approximately 4 days. Because the anthelmintic agent, piperazine, has low acute toxicity to humans and other non-target organisms, it can be used as an insecticide with well-adjusted concentrations.

**Keywords:** *Galleria mellonella*, piperazine, survivorship, nutrition.

**Science Code:** 401.04.00



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana gerekli bilgi, öneri, deneyim ve yol göstermek üzere her türlü yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL'e ve yaptığım çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Ender BÜYÜKGÜZEL'e gönülden teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarında bana hiçbir şekilde desteğini esirgemeyen, her türlü bana yardımcı olan, manevi desteğini üzerimden eksik etmeyen Uzm. Moleküler Biyolog Cihat ÇELİK ve Uzm. Biyolog Serkan SUGEÇTİ'ye çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam için vermiş olduğu destekten ötürü mesai arkadaşım, değerli büyüğüm sayın müdürüm Şule Turhan KAFKASLI'ya, tezim için araştırmalarımda yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşım, meslektaşım Mustafa ÇİĞDEM'e, tez yazım aşamasında yardımlarından ötürü mesai arkadaşım Mustafa AYKUL ve Erdal ASLAN'a, verdikleri desteklerle beni her zaman umutlandıran Mihrace Çiğdem GÜNEY, Filiz ŞENER, Lalezar AYYILDIZ DÜZEN, Eda YENER, Elife MERAL, Dilek BULUT, Hayvan Sağlığı Şubesi'nde çalışan mesai arkadaşlarım ve her zaman yanımda olup bana manevi desteklerini esirgemeyen dostlarım Duygu BEDEL ve Saime KALİNCİK'e sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında her anında bana destek olan hiçbir zaman bana ümitsizliği göstermeyen annem Nurtane SEFER, babam Kasim SEFER, ağabeyim Emre SEFER, yengem Hatice ÖRDEK SEFER, kardeşim Emir İslam SEFER'e ve desteklerini her zaman hissettiğim yengem Gülten YAPRAK ve dayım Mustafa YAPRAK'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmayı (Proje No: 2016-73769380-02) destekleyen Bülent Ecevit Üniversitesi Rektörlüğüne, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP) teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER.....	35
2.1. <i>G. MELLONELLA</i> İLE İLGİLİ YAPILAN BAZI ÇALIŞMALAR.....	35
BÖLÜM 3 MATERYAL VE METOT.....	41
3.1. <i>GALLERIA MELLONELLA</i> ' NİN LABORATUVARDA YETİŞTİRİLMESİ.....	41
3.2. PİPERAZİNİN DENEYLERDE KULLANILMASI.....	41
3.3. <i>G. MELLONELLA</i> LARVALARININ ELDE EDİLMESİ.....	42
3.4. BESLENME İÇİN DENEY DÜZENİĞİNİN HAZIRLANMASI VE LARVALARIN BESİNE AKTARILMASI.....	43
3.5. <i>G. MELLONELLA</i> ' NİN YAŞAMA ORANI, GELİŞME SÜRESİ VE ERGİN ÖMÜR UZUNLUĞU İLE İLGİLİ DENEYLER.....	45
3.6. DIŞILARIN YUMURTA VERİMİ VE AÇILMA ORANI.....	46
3.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	47

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4 ARAŞTIRMA BULGULARI.....	49
4.1. PİPERAZİNİN <i>G. MELLONELLA</i> LARVALARININ YAŞAMA ORANI VE GELİŞME SÜRESİNE ETKİSİ .....	49
4.2. PİPERAZİNİN <i>G. MELLONELLA</i> 'NİN ÖMÜR UZUNLUĞU, YUMURTA VERİMİ VE AÇILMA ORANINA ETKİSİ .....	58
BÖLÜM 5 TARTIŞMA .....	61
BÖLÜM 6 SONUÇ.....	69
KAYNAKLAR.....	71
ÖZGEÇMİŞ .....	87

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. <i>G. mellonella</i> 'nın petek çıtası üzerindeki görünümü. ....	3
Şekil 1.2. <i>G. mellonella</i> yaşam döngüsü. ....	7
Şekil 1.3. <i>G. mellonella</i> yumurtaları. ....	8
Şekil 1.4. <i>G. mellonella</i> 7. Evre larvaları. ....	9
Şekil 1.5. <i>G. mellonella</i> pup evresi. ....	10
Şekil 1.6. <i>G. mellonella</i> ergini (erkek). ....	11
Şekil 1.7. <i>G. mellonella</i> ergini (dişi). ....	12
Şekil 3.1. Kontrol besini (piperazin içermeyen) ve içerisinde besin + piperazinin farklı konsantrasyonlarını içeren deney düzeneği. ....	44
Şekil 3.2. Deneyin yapılış aşamaları ....	45
Şekil 4.1. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın larval yaşama oranına etkisi. ....	49
Şekil 4.2. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın larval gelişme süresine etkisi. ....	50
Şekil 4.3. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın pupal yaşama oranına etkisi. ....	50
Şekil 4.4. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın pupal gelişme süresine etkisi. ....	50
Şekil 4.5. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın ergin yaşama oranına etkisi. ....	51
Şekil 4.6. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın ergin gelişme süresine etkisi. ....	51
Şekil 4.7. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın larva, pup ve ergin evreye ulaşma süresine etkisi. ...	52
Şekil 4.8. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın larva, pup ve ergin olma oranına etkisi. ....	53
Şekil 4.9. Kontrol grubunda 7. evre larvalarının görünümü. ....	54
Şekil 4.10. Yüksek piperazin konsantrasyonlarında <i>Galleria mellonella</i> larvalarının larval evreyi tamamlayamamış ve pup evresine geçememiş halleri, larval gelişim bozuklukları. ....	54
Şekil 4.11. Kontrol grubunda <i>Galleria mellonella</i> puplarının görünümü. ....	55
Şekil 4.12. Yüksek piperazin konsantrasyonlarında <i>Galleria mellonella</i> puplarının görünümü, koyu renkli ve ergin evreye geçememiş halleri. ....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.13. <i>Galleria mellonella</i> erginlerinin görünümü. ....	55
Şekil 4.14. Yüksek piperazin konsantrasyonlarında <i>Galleria mellonella</i> erginlerinin görünümü.....	56
Şekil 4.15. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın ergin ömür uzunluğuna etkisi. ....	58
Şekil 4.16. Piperazinin <i>G. mellonella</i> dişilerinin yumurta verimine etkisi. ....	58
Şekil 4.17. Piperazinin <i>G. mellonella</i> dişilerinin yumurta açılımına etkisi.....	59



## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1. Pestisitlerin etkiledikleri canlı gruplarına ve bunların biyolojik dönemlerine göre isimlendirilmesi .....	20
Çizelge 1.2. Antihelmintik ilaçların sınıflandırılması .....	25
Çizelge 1.3. Piperazinin özellikleri .....	26
Çizelge 1.4. Tıbbi endikasyonla kullanılan piperazin türevleri .....	32
Çizelge 3.1. Bronskill (1961) tarafından geliştirilen yapay besin içeriği.....	42
Çizelge 4.1. Piperazinin <i>G. mellonella</i> larvalarının yaşama oranı ve gelişme süresine etkisi.	57
Çizelge 4.2. Piperazinin <i>G. mellonella</i> 'nın ergin ömür uzunluğu, yumurta verimi ve açılma oranına etkisi.....	60





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

°C	: Santigrad Derece
%	: Yüzde
g	: Gram
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
lt	: Litre
ml	: Mililitre
m	: Metre
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre

### KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ANOVA	: Analysis of Variance
ATP	: Adenin Trifosfat
Bt	: <i>Bacillus thuringiensis</i>
BZP	: N-benzilpiperazin
Ca	: Kalsiyum
CO <sub>2</sub>	: Karbon Dioksit
CH <sub>3</sub> Br	: Metil Bromit
DA	: Dopamin
Dcm	: Dilate kardiyomiyopati
DDT	: Dikloro Difenil Trikloroetan

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

EDB	: Etilen Dibromit
GABA	: $\gamma$ -aminobütirik Asit
GluCl	: Glutamat Kapılı Klorür
HIV	: İnsan Bağışık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
LSD	: Çoklu Karşılaştırma Testi (En Küçük Önemli Fark)
MCPP	: Metaklorfenilpiperazin
MeOPP	: 4-metoksifenil piperazin
MDBP	: 3,4 metilendioksibenzil piperazin
Mtb, TB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MPTP	: 1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropridin
NE	: Norepinefrin
NO	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
OP	: Organik Fosforlu
PDB	: Naftalin (Paradichlorebenzen)
SO <sub>2</sub>	: Kükürt Dioksit
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TFMPP	: 3-triflorometilfenil piperazin
$\chi^2$	: Ki Kare (Chi square)

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Böcekler Paleozoik devirden itibaren 350 milyon yıldan beri yaşamaktadırlar. Kayalardaki fosil kalıntılarında bulunan ilk kayıt 300 milyon yıl öncesine ait olan Paleozoik'in Pensilvanian periyoduna aittir. Kelebekler (Lepidoptera) ve Sınır kanatlı (Neuroptera) böcekler ise Jura periyodunda 170 milyon yıl önce ortaya çıkmışlardır. Çiçekli bitkiler Mezozoik' in Kretase periyodunda ortaya çıkmışlardır. Böcekler ise bu devirde tam olarak gelişme imkanı bulmuş ve önemli derecede çeşitlenme göstermişlerdir. Senozoik devirde ufak ve narin yapıya sahip türler ortaya çıkmıştır ve günümüzde yaşayan örneklerine benzemektedir. Kelebek, sinek ve arı gibi grupların tozlaşmada önemli etkileri bulunmaktadır ve böylelikle evrimleşme süresince bitki evrimiyle paralel seyretmektedir. Her jeolojik dönem bir böcek grubu ismi verilerek ifade edilir. Senozoik dönemin (3. zamanın) en başarılı hayvan grubunu böcekler oluşturur. Bu sebeple bu devire "böcek devri" denir ve diğer böcekler hayvan gruplarına oranla belirli bir üstünlük sergilemişlerdir. Kanatlı ve kanatsız böcekler stigmalarla solunum yapan karasal hayvanlardır. Ancak kanatlı böceklerin bir bölümü larvalarının yapmış olduğu sekonder uyumla suya geçmiş ve böylelikle çeşitlenmeleri hız kazanmıştır. Böceklerin tarihi, insanlarla olan ilişkileri, faydaları ve zararları sebebiyle insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır.

Böceklerin çoğu bitki ile beslendiklerinden yaşam şekilleri bakımından zararlı olmaktadır. Yaklaşık 1 milyon 300 bin böcek türünün %99'dan fazlası insanlar için faydalı , %1'den azı da insanlara ve doğaya zararlıdır (Nalçacıoğlu 2008). Böceklerin canlılar üzerindeki zararları (insan, hayvan ve bitkilere) fazladır. Bunu "İnsanlar hastalık ve zararlılardan arta kalan mahsulü elde eder, ama bunun bir kısmını da gene onlara kaptırır" düşüncesi açıklamaktadır. Zarar veren böcekler diğer böceklere oranla daha az olmasına rağmen sebep oldukları hasar oldukça büyük olup ortalama 150-200 böcek türü devamlı, 400-500 arası böcek türü ara sıra, 6000'in üzerinde böcek türü ise nadir olarak yüksek boyutlarda doğaya zarar vermektedir (Akkuzu vd. 2002). Dünyadaki mahsulün 1/3'ü zararlı böcekler tarafından yok edilmektedir.

Genelde ürün kaybına sebep olan faktörler iklim, zararlı hayvanlar, iç hastalıklar, bakteriler, parazit mantarlar olarak sıralansa da içlerinde en önemli olan etki böceklere aittir. Örnek olarak hamam böcekleri, tahta kuruları, güveler ,yarım kanatlılar, karıncalar, bitler, termitler, çekirgeler, sinekler, pireler, gibi yaklaşık 10.000 zararlı tür, canlılar üzerinde sorun halindedir (Demirsoy 2006).

İklim değişikliği dünyanın dört bir yanında en önemli küresel değişimdir. Böcek aktivesindeki iklim kaynaklı değişikliklerin tarımsal üretimi çeşitli şekillerde etkilemesi muhtemeldir. Artan böcek popülasyonları ekin bitkileri strese sokacak ve mahsül kaybı riskini artıracak, verim ve hasat kalitesini azaltacaktır. Böcekler sıcağa karşı aşırı duyarlıdırlar. Değişen iklimin böcekler üzerindeki olası etkileri; salgınları, göçü, biyoçeşitlilikteki değişimlere neden olabilir. İklim değişikliğinden dolayı böcek popülasyon sayısında artma, dirençli biyotiplerin gelişmesinde bir artış söz konusudur (Kambrekar and Gulugudda 2015).

Gittikçe artan dünya nüfusuyla beraber tarım ve orman ürünlerine de ihtiyaç giderek artmaktadır. Zararlı böceklerin tarım alanlarının üzerinde büyük etkileri bulunmaktadır. Toprak besin varlığı, invaziv bitkiler ve böcek varlığı ekosistem yapısını ve işlevini doğrudan değiştirebilir (Wright et al. 2014). Bu etkiler tarımsal kalite ve miktarın azalması şeklindedir (Ecevit 1988, Fenemore 2016). Zararlı böceklerin çok sayıda olması ormancılık sektöründe hem bölgesel hem de yerel düzeyde ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Böceklerden kaynaklanan felaket riskini azaltmak için böceklerin izlenmesi ve uygun şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir (Susanne 2012).

Lepidoptera takımında bulunan türlerin larvaları endüstriyel ve tarımsal bitkilere zarar vermek suretiyle ekonomik açıdan önemli kayıplara neden olmaktadır. *Achroia grisella* F. (Küçük bal mumu güvesi) ve *Galleria mellonella* L. (Büyük bal mumu güvesi) bu türlere örnek verilebilir. Bu böceklerin larvaları; kovanda bulunan petek, bal, bal mumu ve polen artıkları gibi arı ürünleriyle beslenip ve çeşitli tahribatlara yol açmaktadır (Uygur ve Girişgin 2008, Demirsoy 2014). Lepidopter türlerinden olan *G. mellonella* laboratuvar koşullarında deneylerde kullanılarak fizyolojik, biyokimyasal ve bazı metabolik olayların moleküler düzeyde incelenmesinde önemli derecede katkı sağlamıştır (Mandato et al. 1997, Pohlen and Baldwin 2001, Büyükgüzel et al. 2002, Tunaz et al. 2002, 2003, Büyükgüzel et al. 2013 a,b).

*G. mellonella*, Lepidoptera takımı, Pyralidae familyasına ait holometabol bir böcek türüdür ve halk arasında “büyük bal mumu güvesi” olarak bilinmektedir. Büyük bal mumu güvesi, bal arısı (*Apis mellifera* L.)’nin kovanlarında tahribata yol açan büyük ekonomik zararlılardandır. Bu tahribatlar arıların kovanlarda bulunan bal, bal peteği, bal mumu gibi kovan ürünleri ile beslenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Şekil 1.1.). Bunun neticesinde arıcılık sektöründe önem teşkil eden kayıplara yol açılmaktadır (Charriere and Imdorf 1999, Somerville 2007, Ellis et al. 2013). *G. mellonella*’nın arıcılık sektöründeki ekonomik öneme sahip olması sebebiyle bu böcekle mücadele edebilmek amacıyla böceğin hayat döngüsü, biyolojisi, moleküler biyolojisi, ekolojisi, fizyolojisi ve davranışı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Beck 1960, Warren and Huddleston 1962, Smith 1965, Fröbius et al. 2000, Coskun et al. 2006, Ellis et al. 2013, Tsai et al. 2016, Erdem et al. 2016, Büyükgüzel and Büyükgüzel 2016b).



**Şekil 1.1.** *G. mellonella*’nın petek çitası üzerindeki görünümü (Nur Emine SEFER).

Tarım zararlılarıyla yapılan kimyasal savaşta aşırı ve gereksiz ilaç kullanımı zararlıların direnç oluşturması, çevre kirliliği ve doğal dengenin bozulması gibi birçok probleme sebep olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından direnç; bir popülasyondaki bireylerin çoğunun ölümüne sebep olan zehirli maddenin belirli bir dozuna karşı, aynı türün diğer popülasyonundaki bireylerin tolerans kazanma kabiliyetinin gelişmesi olarak tanımlanmıştır.

Zararlı bir böceğe karşı devamlı bir şekilde uygulanma süresi uzun olarak insektisit veya insektisit grubunun kullanılması o böcek üzerinde seleksiyon veya mutasyona neden olarak ilaca karşı direnç oluşmasına neden olabilmektedir. İnsektisitlerin bilinçsiz ve bir o kadar yaygın kullanılması zararlılarda morfolojik, çok yönlü, davranışsal, fizyolojik ve çapraz direnç olmak üzere 5 direnç tipini oluşturmaktadır. Bu direnç tiplerinden fizyolojik direnç

zararlı bünyesinde bulunan fizyolojik faaliyetler neticesinde biyokimyasal yollarla oluşan direnç tipidir. Böcekler üzerinde şekillenen direnç dünyada çok önemli konu haline gelmiştir. Son 25 yıldır bu konu ile ilgili böcekler üzerinde yoğun olarak çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar böceklerde insektisitlere karşı oluşan direnç mekanizmalarının belirlenmesine yoğunlaşmıştır. Yapılan biyokimyasal çalışmalar neticesinde daha erken dönemde direnç tespit edilmiş ve bunun ışığında alınması gereken tüm tedbirler belirlenmiştir (Yorulmaz ve Ay 2010).

İnsektisit direnci, birçok böcek vektör hastalığında artan bir problemdir. Yaygın olarak kullanılan insektisitlere karşı direncin altında yatan temel mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için deneylerde kullanılan moleküler teknikler son zamanlarda bu mekanizmaların çoğunu DNA seviyesinde başlatmaya ve incelemeye yönlendirmiştir. (Hemingway and Ranson 2000). 1947 yılında karasinekler üzerine uygulanan (sentetik organikli) DDT'ye karşı böcek direnci bulunmuştur. 600'ü geçen zararlı böcek türünün en az bir insektisite karşı direnç geliştirdiği belirlenmiştir (Demiröz 2015). Karasineklerin DDT'yi metabolize etme yeteneği üzerine yapılan bir çalışmada DDT'nin yüksek dozlarında, dirençli suşun DDT'yi metabolize etme yeteneği önemli ölçüde engellenmiştir. Bu sebeple, kara sineklerinin insektisitlere karşı açıklanamayan bir direncinin olduğu belirtilmiştir (Barbers et al. 1954).

Tarımsal ürünlerde böceklerin oluşturduğu zararı azaltmak, oluşan zararı önlemek ve kontrol altına almak için kullanılan tarım ilaçlarına insektisit, yabancı bitkilerin büyümesi, kontrolü, öldürülmesi için kullanılan tarım ilaçlarına herbisit, her ikisine de pestisit denir (Baykal 1995, Agrios 2005). Ülkemizde Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından kabul edilen ve son yıllarda Avrupa ülkelerinde kullanımı yaygınlaşan "Bitki Koruma Ürünleri" pestisit yerine tercih edilmektedir (Aydınoglu vd. 2002). Pestisitleri günümüzde toplumun çoğunluğu tarım ilacı olarak adlandırmaktadır. Kimyasal mücadelede tercih sebebi ucuz olması, kısa sürede sonuç vermesi ve kolay uygulanması olarak sıralanabilir. Böcek ilacı gibi kimyasalların kullanımı, tarımsal üretim ve üretkenliği artırmıştır. Ancak olumsuz etkilerde artmıştır. Bu etkiler tarım arazilerine, balıkçılığa, faunaya ve floraya verilen zararı içerir. Diğer bir olumsuz etki ise yararlı yırtıcılarının kasıtsız olarak yok edilmesidir ve böylece birçok türdeki tarım zararlılarının ölümcüllüğünü artırır. Ayrıca, özellikle gelişmekte olan ülkelerde pestisitlere maruz kalma nedeniyle artan mortalite ve morbidite kaydedilmiştir. Bu etkilerin maliyetleri büyüktür ve çiftçilerin getirilerini

etkiler. Ancak, bu yüksek maliyetlere rağmen, çoğu ülkede çiftçiler böcek ilacı kullanmaya devam etmektedir (Wilson and Tisdell 2001).

Tarım zararlısı böcekler ile yapılan mücadele çalışmalarında amaç; zararlıları tamamen ortadan kaldırmaya yönelik olmayıp, popülasyonları üzerinde değişiklik yapmaktır. Bu değişiklikler fiziksel, kimyasal, biyolojik ve diğer bazı yöntemler kullanılarak buldukları popülasyonu belli bir seviyeye indirmektir (Charriere and Imdorf 1999, Kılınçer vd. 2010, Sezer ve Ozalp 2011). Büyük bal mumu güvesinin kovanda oluşturduğu zararlara karşı kabartılmış peteklerin korunması için kimyasal (alüminyum fosfat, asetik asit, formik asit, sülfür, naftalin, metil bromid, kükürt, etilen dibromür ve karbondioksit), fiziksel (sıcak veya soğuk) uygulamalar ve biyolojik insektisitler (*Bacillus thuringiensis*) olarak çeşitli yöntemler uygulanıp denenmektedir (Burges and Bailey 1968, Ahmad et al. 1994, Charriere and Imdorf 1999, Kumova ve Korkmaz 2000, Akyol ve Korkmaz 2008, Akyol vd. 2009, Babarinde et al. 2013).

Son yıllarda laboratuvar şartlarında yapay besinler hazırlanıp ve onlarla yetiştirilen böcekler ile farklı kimyasal yapı ve etki mekanizmasına sahip olan antihelmintik, antibakteriyel, antifungal ve antiprotozoal ilaçların insektisit özelliklerine yönelik yapılan deneyler ve çalışmalar üzerinde yoğunlaşmıştır (Hamzaoğlu 2012, Vuran 2012, Kastamonuluoğlu 2013, Büyükgüzel ve Kayaoğlu 2014, Harmancı 2015, Çalık et al. 2015, Kılıç vd. 2015, Hız ve ark. 2016, Sugeçti et al. 2016, Çelik 2017).

Model organizma olarak günümüzde pek çok böcek türü deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. *G. mellonella* ise bu konuda iyi bir örnektir (Kavanagh and Fallon 2010, Junqueira 2012, Harding et al. 2013). Büyük bal mumu güvesi *G. mellonella* laboratuvar şartlarında kolayca yetişmekte olup, ekolojik adaptasyon kabiliyeti yüksek, hayat döngüsünün oldukça kısa, tek seferde çok fazla yumurta verebilen, pek çok sayıda sağlıklı bireylerin elde edilebildiği bir türdür. Bu özelliklerinden dolayı kliniksel olarak ilaç deneme çalışmalarında ve hastalık etkeni olan mikroorganizmaların etkinlik araştırmaları gibi birçok alanda model organizma olarak tercih edilmektedir (Jacobsen 2014, Champion et al. 2016, Hız vd. 2016). Bu böceğin larvaları ve pupları bazı parazitoid böceklerin (endoparazitoid ve ektoparazitler) laboratuvar koşullarında çoğaltılabilmesinde yalancı konak olarak kullanılmaktadır (Wiedenmann et al. 1992, Gupta et al. 1996, Bernardi et al. 2000, Büyükgüzel 2001b, Büyükgüzel and İçen 2004, Büyükgüzel 2006). Ayrıca *G. mellonella* çeşitli yapay besinlerde

ve koyu renkli bal peteği (kuluçka peteği) ile iyi gelişmesini sürdürebildiği için biyolojik ve kimyasal mücadele çalışmalarına ilaveten endoparazitoid (*Pimpla turionellae*) ve ektoparazitoid (*Bracon hebetor*) böcekler ile birlikte konak-parazitoid etkileşimi ile ilgili alışmlarda da kullanılmaktadır (Büyükgüzel 2001a, Büyükgüzel and İçen 2004, Büyükgüzel 2006, Büyükgüzel et al. 2011, Kayıs ve Emre 2012, Alam et al. 2014). Laboratuvar koşullarında diğer bazı parazitoid türlerin kitle halinde yetiştirilmesinde *G. mellonella* konak olarak da kullanılmaktadır (Grenier et al. 1986, Thomson 1986).

*G. mellonella* ekonomik açıdan önemli yaklaşık 160.000 tre sahip olan Lepidoptera takımına ait tarım zararlısı gvelerdendir. Ekolojik olarak öneme sahip olan Lepidoptera takımında en çok göze çarpan tür *G. mellonella*'dır. *G. mellonella* arıcılık açısından kovanda bulunan bal peteği ve bal gibi arı ürünlerinde tahribata yol açarak ekonomik kayıpların şekillenmesine neden olur (Charriere et al. 1997).

Laboratuvar şartlarında araştırmalar için ideal araştırma böceği olan *G. mellonella*'nın sistematik sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.

**Kingdom (Alem) : Animalia** – Hayvanlar Alemi

**Phylum (şube) : Arthropoda** – Eklem Bacaklılar

**Class (Sınıf) : Insecta** – Böcekler

**Order (Takım) : Lepidoptera** – Kelebekgiller

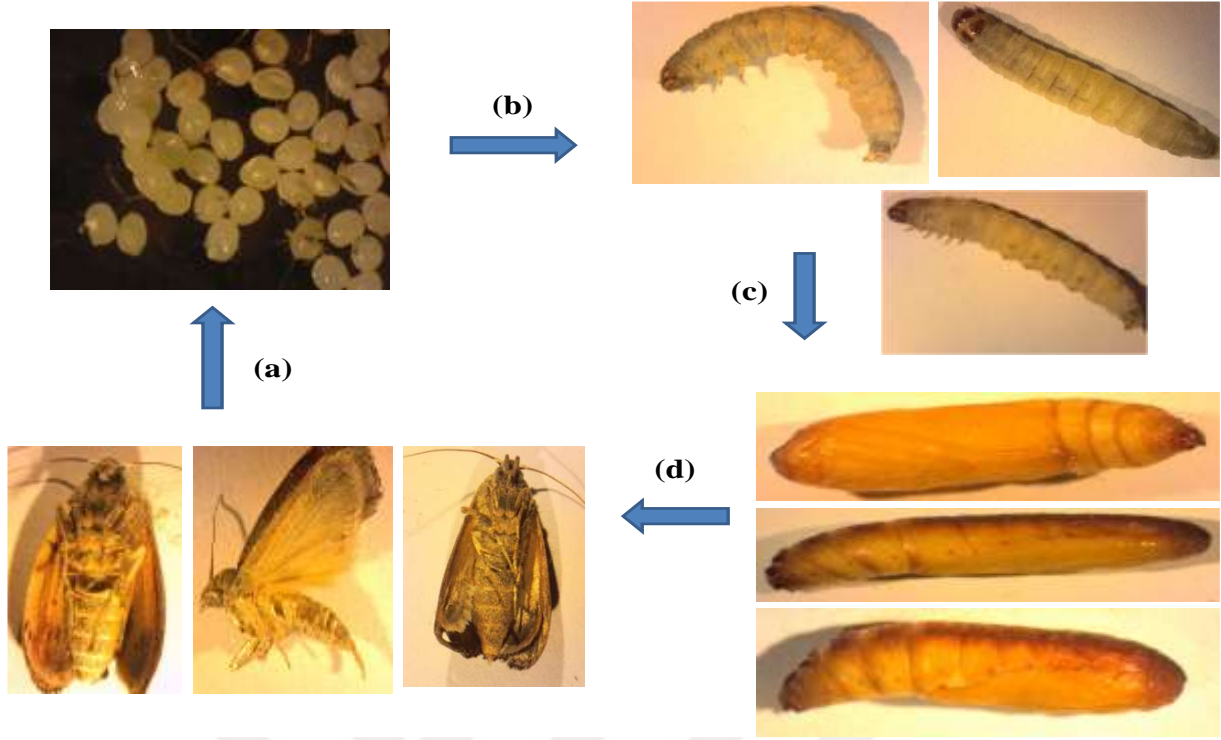
**Family (Aile) : Pyralidae**

**Genus (Cins) : Galleria**

**Species (Tr) : Galleria mellonella** (Büyük Bal mumu Güvesi) (Linnaeus 1758).

*G. mellonella* holometabol bir böcektir ve yaşam döngüsü, yumurta larva, pup ve ergin evrelerinden oluşmaktadır (şekil 1.2.). Böceğin yaşam döngüsünü tamamlaması için geçen süre haftalar ila aylar arasında değişir ve hem biyotik ve abiyotik faktörlerden etkilenir (Kwadha et al. 2017).



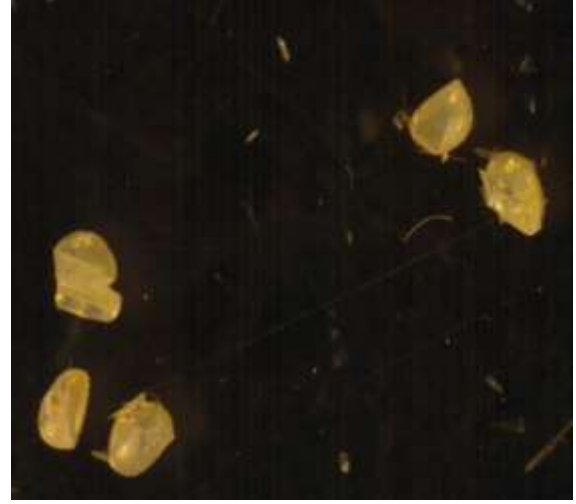


**Şekil 1.2.** *G. mellonella* yaşam döngüsü, a-) yumurta, b-) 7. evre larva, c-) pup evresi, d-) ergin evre (Böcek fizyolojisi ve Biyokimyası Araştırma Laboratuvarında çekilmiştir, Nur Emine SEFER).

Yumurtalar; çiftleşmiş ergin dişiler tarafından bırakılmaktadır. Yumurtalarını bırakmak için bal arısı kovanlarındaki arıların kolayca ulaşamayacakları yerler olan yarık ve çatlakları tercih ederler. Buralara yumurtalarını kümeler halinde bırakılırlar ve her kümedeki yumurta sayısı ortalama 50-150 arasında değişkenlik gösterebilir (Şekil 1.3). Yumurtalar ortalama 0,028 mg ağırlığına, 0,45 mm uzunluğa ve 0,40 mm çapa sahip, krem, beyazımsı bazen de pembe renge olabilirler ve küçüklüklerinden ötürü çıplak gözle görmek çok güçtür (Charriere and Imdorf 1997). Bırakılan yumurtaların açılma süresi, ortalama 8-17 gün olup, bu süreyi bulan ortamın sıcaklığı ve nemi etkiler. Açılma süresi 24-27 °C’de 5-8, 10-16 °C’de 35 gün kadar sürmektedir. Gelişmesinin durduğu sıcaklık 9 °C’nin altıdır.



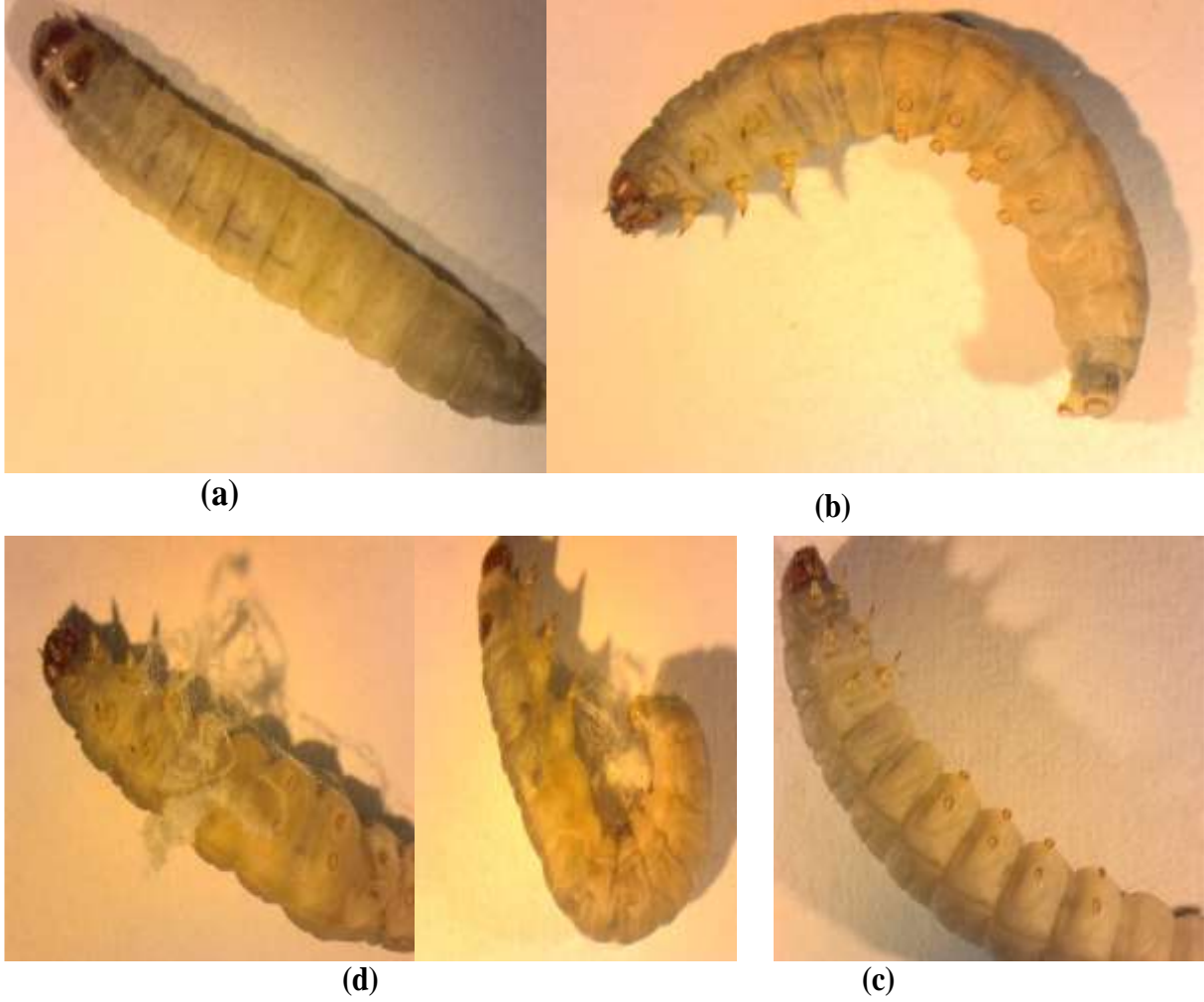
(a)



(b)

**Şekil 1.3.** *G. mellonella* yumurtaları, a-) yeni bırakılmış yumurtalar, b-) açılan yumurtalar (Nur Emine SEFER).

Larval gelişim süreleri sıcaklık, nem ve besin kaynağına bağlıdır. Besin kalitesinin larva gelişimini ve bağışıklığı arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tüm yaşam döngüsü boyunca sıcaklık ve bağıl nem gibi abiyotik faktörler çok önemlidir. 29–35 °C sıcaklık ortalama gelişme için optimum olduğu gösterilmiştir ve 15 °C'nin altındaki sıcaklıklarda gelişmeleri durur. Balmumu güvesi gelişimi için uygun nem aralıkları için hiçbir rapor bulunmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda % 29–33 bağıl nemin hayatta kalım için uygun olduğunu göstermektedir. Bu gözlemler, böceğin tropik ve subtropiklerde hayatta kalma kabiliyetini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Bu süre sıcaklık ve besin durumuna göre ortalama 40 gündür. (Charriere and Imdorf 1999, Cyborovsky 2000, Kwadha et al. 2017). Larvalar sarı-krem olarak değişen renge sahiptirler (Şekil 1.4).



**Şekil 1.4.** *G. mellonella* 7. Evre larvaları (a-c), ağ örmeye başlamış larvalar (d) (Nur Emine SEFER).

Larvalar besinde hızlı bir şekilde hareket edip ilerlerler ve bunun neticesinde besinde beslenme tünelleri oluştururlar. Larvalar vermiform tipe sahip olup, stemma olarak adlandırılan tek görme organı bulunmaktadır. Yumurtadan çıkan *G. mellonella* 7 larval evreye sahiptir. Larval gelişim süreleri besin kaynağı, sıcaklık, neme bağlı olarak değişiklik gösterip ortalama 40 gün sürer. Gelişimleri 15 °C'nin altındaki sıcakta dururken, 29-35 °C'de en iyi gelişimi gösterir (Charriere and Imdorf 1999, Cyborovsky 2000). Arı kovanlarında bulunan petek, mum, polen gibi madde artıklarıyla beslenip kovanda tahribata neden olurlar. Gelişmesini tamamlayanlar 28 mm'ye kadar ulaşabilir. Gelişimini tamamlayan larvaların beslenme faaliyeti durur ve pup haline geçmek için kozalarını örerler (Tutkun ve Boşgelmez 2003).

Pupa dönemi ortam şartlarına göre değişiklik göstererek 8 ile 62 (1-9 hafta) gün arasındadır (Şekil 1.5). Normal koşullarda pup olma süresi 8-14 gün olmaktadır. Pupa döneminde

beslenme faaliyeti olmaz. Bu dönem başkalaşım (metamorfoz) dönemidir. Pupa döneminde beslenme olmadığından peteklerin zarar görmediği bir dönemdir (Eischen and Dietz 1987, Charriere and Imdorf 1997, Özer 1962).



**Şekil 1.5.** *G. mellonella* pup evresi (Nur Emine SEFER).

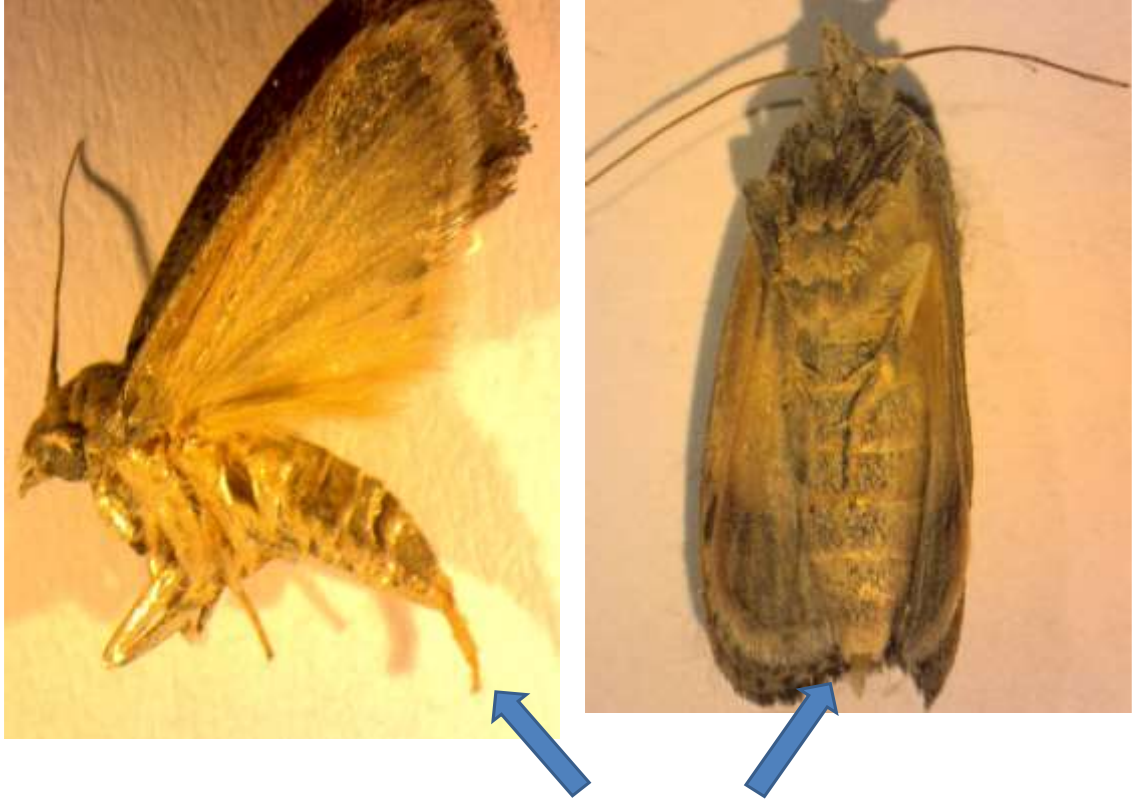
Dişi erginler erkeklerden daha büyük ve iri olup, kelebeklerin renkleri açık kahverengi-sarıgriye doğru değişmektedir (Şekil 1.6 ve Şekil 1.7). Koşullara bağlı olarak ömür süreleri de cinsiyetlere göre değişiklik gösterir; dişilerin 1-3 hafta, erkeklerin 2-4 hafta arasında yaşam süreleri değişmektedir (Charriere and Imdorf 1999). Dişi güve, erkeklerin taraklı (çentikli) kanat marjının tersine neredeyse düz bir distal forma kanatlara sahiptir. Dişiler ağız parçaları gaga benzeri bir görünüm (sivri burun) veren ileriye doğru çıkıntı yapan bir labial palpe sahiptir; fakat erkeklerde ağız parçaları keskin bir şekilde yukarı doğru kıvrılır ve içeri doğru çengelli bir vaziyette görünür (Kwadha et al. 2017).

Erginlerin 3 vücut bölümü vardır ve bölümler cephalo (baş), thorax (göğüs) ve abdomen (kuyruk) olarak sıralanır. Başları göz, anten ve ağızdan oluşmaktadır. Gözlerin yapısı bir çift bileşik gözle üç adet küçük nokta göz şeklinde olup anten bipektinant yapıda, ağız ise emici

ağız tipine sahiptir. Hem erkek hem de dişiler, kendi segmentlerinde (erkeklerde 40-50 ve kadınlarda 50-60) farklılık gösteren aynı anten tipine sahiptir. Thoraksları; prothoraks, mezothoraks ve metathoraks olmak üzere 3 segmentten oluşur. İki çift kanatlara sahiptirler ve bu kanatlar mezothoraks ve metathorakstan çıkmaktadır. Büyük balmumu güvesi, koksa, trohanter, femur, tibia, tarsus ve pre- tarsustan oluşan tipik altı parçalı lepidopteran bacağına sahip olup, üç çift bacağına sahiptirler ve böceğin bacak tipi yürüyücü tipidir.



**Şekil 1.6.** *G. mellonella* ergini (erkek) (Nur Emine SEFER).

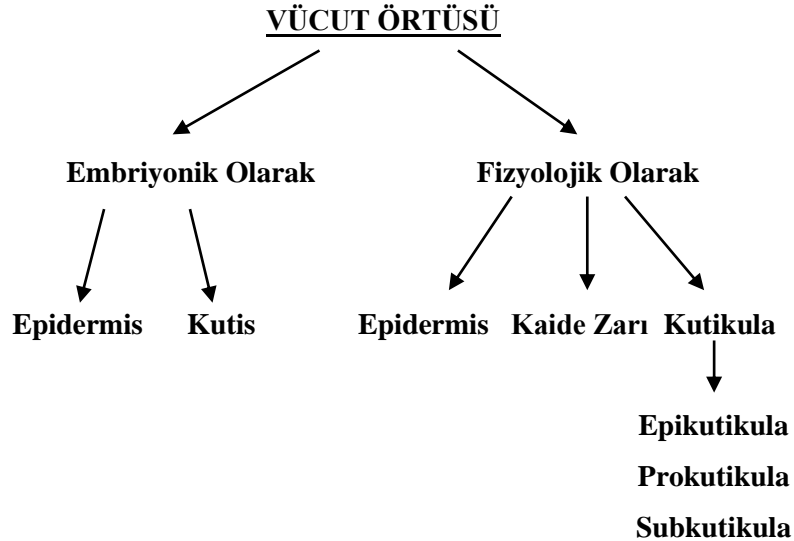


**Şekil 1.7.** *G. mellonella* ergini (dişi) dişi eşey organları (Nur Emine SEFER).

Genital yapıların bulunduğu Abdomen 11 segmentlidir ve abdomende bir telson kısmı bulunur. Genital yapılar abdomenin 8. ve 9. segmentinden çıkar. Eşey organları ise dişide 8. sternumda bulunmaktadır. Dişilerde bu kısımda ovipositor olarak adlandırılan bir boru bulunmakta olup, bu boru yumurta bırakmaya yarar. *G. mellonella* erkeklerinde dişilerden farklı olmak üzere kavuşma boşluğu bulunmaktadır. Erginlerin çiftleşme için gün içinde aktif oldukları dönem karanlık ya da gece saatleridir (18:00-24:00). Erginler akşam saatleri olduğunda çalılıklar veya ağaçların olduğu bölgeleri tercih ederek çiftleşirler ve yaklaşık 24 saat içerisinde çiftleşmektedirler. Erkek güveler kanatlarıyla dişileri uyarmak için timpanal bir organdan akustik bir ses üretir. Erkekler dişi çeken ve sonuçta çiftleşmeye neden olan seks feromonunu serbest bırakır. Çiftleşmede feromonlar ile birlikte kullanılan ultrasonik ses palpları üretebilmektedir. Erkeklerin dişilerden (dişiler ortalama 12 gün, erkekler ortalama 21 gün) daha uzun bir ömrü vardır (Hamida 1992, Özer 1962, Kwadha et al. 2017). *G. mellonella* dişileri akşam olup karanlık çökünce yumurtalarını bırakmak için diğer kovanlara nazaran daha pasif kovanları seçip kovanda bulunan yarık ve çatlaklardan içeri girerler ve arıların ulaşamayacakları kovanın en ücra yerlerine yumurtalarını bırakırlar.

*G. mellonella*'nın vücut örtüsü 2 tabakadan meydana gelmiş olup, üst kısımda ektoderm kökenli epidermis ve kaide zarı, alt kısımda peritondan meydana gelen kutis bulunmaktadır. Üstte bulunan deride kütikula oluşturan bezler, feromon bezleri gibi birçok bez bulunmaktadır (Demirsoy 2006). Semiyokimyasallar (yarı- kimyasallar), canlı organizmalar tarafından çevrelerine salınan ve sinyali algılayan sonraki bir böcek organizmasında davranışsal veya fizyolojik bir tepki veren kimyasal bileşiklerdir. Bunlar geniş bir yelpazedir ve feromonlar ve allelokimyasallar olarak iki gruba ayrılır. Son on yılda, böceklerin kimyasal ekolojisinde, analitik ve elektrofizyolojik tekniklerin ve ekipmanların mevcut olmasının yanı sıra mevcut olanların iyileştirilmesinin ardından önemli gelişmeler olmuştur. Bal arıları en çok çalışılan canlı organizmalar arasındadır. Böcekler bu teknikleri kovan kaynaklarını yetişkinler ve olgunlaşmamışlar için ve ovipozisyon alanları olarak kullanırlar ve daha da önemlisi, kolonileri bulmak için kovanla ilişkili benzersiz kimyasal ipuçlarından yararlanırlar. Büyük balmumu güvesi, erkeklerin ürettiği ve özgül dişiler tarafından algılanan seks-feromonlar ve akustik sinyaller tarafından kolaylaştırılan benzersiz bir çift oluşturma davranışı sergiler. Yapılan çalışmalarda *G. mellonella*'da akustik sinyallerin ve seks feromonunun sırasıyla uzun ve kısa menzilli çiftleşme ipuçlarına hizmet ettiğini ileri sürmektedir (Kwadha et al. 2017).

*G. mellonella*'nın vücut örtüsü aşağıdaki gibidir.



*G. mellonella*, bal arılarının (*A. mellifera*) yoğun olarak bulunduğu bölgelerde özellikle de düşük rakımlı, ılıman iklim kuşağında sahip yerlerde bulunup yayılım gösterirler. Tüm dünyada arıcılar açısından petekleri korumada sıkıntıya düşülen ve önem teşkil eden zararlı olarak bilinir. Büyük bal mumu güvesinin pup ve ergin evreleri peteklerde bir tahribata neden

olmazken larvaları peteklerde büyük zararlara sebep olmaktadır. Kovanda arı puplarının üzerine ağlar yaparak pupların açılmasında engel oluşturup arı popülasyonuna ve popülasyonun gelişmesine zarar verirler (Demirsoy 2006).

Bal arısı kovanları *Galleria mellonella* açısından erken safhada kontrol edilmedikçe kovanda büyük hasara neden olur, çünkü *Galleria mellonella* larvaları balmumu, polen ve petekler ile beslenir. Bu bal peteğinin tahrip olmasına ve zayıflamış kolonilerin bozulmasına yol açar (Garedew et al. 2004). Arıların gözetimsiz bıraktığı kovanlarda peteklerde renk değişikliğine sebep olarak ciddi hasar meydana getiriler. Zayıf ve ölü kolonilere sahip kovanlar ve depolama alanındaki petekler güveler tarafından saldırıya müsait durumdadır. Zararlı yaz aylarında birçok balmumu deposunda yaygın olarak görülür. Balmumu, bal arılarının en yararlı ürünlerinden biridir. Balmumu birçok besin maddesi içerir. İlaç endüstrisinde, dış hekimliğinde ve kozmetikte kullanılır. *Galleria mellonella*, dünyadaki balmumunun en yıkıcı ve ekonomik olarak önemli zararlılarından biridir. *Galleria mellonella* ile birlikte İran'da üretilen ekonomik kayıp % 38'e kadar ulaşmıştır (Jafari et al. 2010).

Arıcılık sektöründe önemli kayıplara neden olan *G. mellonella* larvaları karanlık, sıcak, havalandırması yetersiz ortamlarda depo edilen peteklerde de büyük zarara neden olurlar. Böceğin en büyük düşmanı arılar olduğundan sağlıklı aktif ve güçlü koloniler işçi arılar tarafından kontrol edilir ve böylece zarar pek fark edilmez veya az olur ancak anasız ve yaşlı anaya sahip koloniler ile daha önce pestisit veya hastalıklara maruz kalarak zayıf düşmüş bal arısı kolonilerinde *G. mellonella* büyük kayıplara ve zarara sebep olmaktadır. Ülkemizde bulunan mevcut 5.000.000'a yakın koloninin yaklaşık 600.000 adedi *G. mellonella* ile farklı yoğunluklarda kontamine durumdadır (URL-1 2018).

Ülkemizde bulunan arı koloni başına verimliliğin dünya ortalamasından düşük olmasında bal arısı paraziti ve zararlıları önemli faktördür. Ülkemizde bal ve balmumu üretimi üzerinde yoğunlaşmıştır. Ülkemizin sahip olduğu yaklaşık 4.700.000 adet koloniden 75.000 tona yakın bal ve 3.483 ton balmumu üretimi yapılmaktadır. Arıcılık sektöründeki zararlar peteklerde oluşan sorunlar, mum üretim sorunları; arıcıların petek muhafazasında yeterli bilgi ve bilince sahip olmaması, kabartılan petekleri yıllarca kullanmaları, mum işleme teknolojisinde bulunan eksikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple kabartılmış peteğin ve balmumunun *G. mellonella*'dan korunması önem arz etmektedir (Akyol ve Korkmaz 2008).



Bal insanlar için önemli bir besindir ve arıların diğer besinsel ihtiyaçları da büyük önem taşımaktadır ve bu sebeple *G. mellonella*'nın arıcılık sektöründeki olumsuz etkisinden dolayı bu tarım zararlısıyla mücadele yöntemleri önem kazanmıştır (Delaware 2000).

Ayrıca laboratuvarında endoparazitoid ve ektoparazitoid biyolojik kontrol grubu böceklerin kültürünün devamlılığı için büyük balmumu güvesi *Galleria mellonella* yalancı konak olmak üzere kullanılır. Endoparazitoid böcek türü olan *Pimpla turionellae* L. (Hymenoptera: ichneumonidae) için kültür devamlılığını sağlamak amacıyla tercih edilen en uygun konak *G. mellonella* L. puplarıdır (Yazgan 1981, Sugeçti et al. 2016).

Parazitoit böcekler yumurta, larva ve pup olmak üzere gelişim dönemlerini konakçı üzerinde gerçekleştirip, ergin evreye ulaşınca serbest bir şekilde yaşamlarına devam eden böceklerdir (Boz ve Gülel 2012).

Parazitoidlerin larvalarının beslenme şekline göre endo ve ekto parazitoidler olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar (Wharton 1993, Godfray 1994). Endoparazitoidler, konağın içine yumurtalarını bırakır ve konağın sahip olduğu besinini kullanıp gelişimine devam ederler (Driesche 1988, Faulds 1991, Raguraman and Singh 1999). Ektoparazitoidler ise yumurtalarını konak içine değil konak yüzeyine bırakırlar. Bu parazitoid böcekler konak vücudu içine gömülü şekilde ağız parçarıyla beslenmesini ve gelişimini devam ettirir (Gülel 1982, Melton and Browning 1986).

Biyolojik mücadele çalışmalarında kullanılan parazitoid böceğin laboratuvar koşullarında yoğun olarak üretiminin yapılması için parazitoid böcek ve konağın aynı zamanda laboratuvarında yetiştirilmesi gerekir. *P. turionellae*'nin kültüre çok kolay alınabilme özelliği mevcuttur. *P. Turionellae* dişileri lepidoptera takımına ait böceklerin (konak böceğin) puplarına parazitlenme işlemini gerçekleştirdiği için bu konak böceğin gelişimini tamamen engellemesine neden olur ve böylece biyolojik mücadele yönünden önemli bir böcek türü halini alır (Harmancı 2015).

*G. mellonella* ile fiziksel mücadele yöntemi 2 şekilde olmaktadır. Birincisi ergin dişilerin değişik yöntemlerle yakalanıp öldürülmesi şeklinde, ikincisi ise sıcak veya soğuktan yararlanarak zararlı ile mücadelesidir. Fakat bu yöntemler ile arıların buldukları koloni ortamında uygulamalarda bulunmak pek mümkün olmamaktadır. Ancak depo edilen

kabartılmış peteklerde veya farklı amaçlarla kullanılacak bal mumlarının korunmasında tercih edilebilecek bir yöntemdir. Her iki yöntemde de sıcaklık veya soğukluk derecesi ile zaman birbirine bağımlı seyrederek. Sıcaklığın artması veya düşmesi uygulama süresinde azalmaya tersi durumda ise artmaya neden olur. Yöntemlerden soğutma işlemi uygun ve ucuz bir metot olup gerekli şartlar sağlandığında rahat ve güvenle kullanılabilir. Sıcaklık uygulaması pratik ve ucuzdur fakat arıların bulunduğu ortamlarda ve ballı peteklere tatbik etme imkanının olmamasından dolayı sınırlı bir uygulamadır. *G. mellonella* ortam neminin % 70 ve ortam sıcaklığının 4 °C olduğu durumlarda gelişmektedir. Büyük balmumu güvesini öldürmek için 45 °C'nin üzeri sıcaklığa ihtiyaç vardır. Yüksek sıcaklıklarda kovanda hem arılar zarar görür hem de bal mumu erir ve petek gözleri deforme olur, petekler tekrar kullanılamazlar ve petekteki bal korunamaz. Bu sıcaklık uygulaması yöntemi daha çok boş kovan ve ballık gibi arıcılık malzemelerinin zararlıdan arındırılmasında ve petek olarak saklanmayıp temel petek yapımında veya farklı alanlarda kullanılacak bal mumunun korunmasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Peteklerin eritilmesinde 70-80 °C gibi yüksek sıcaklık değeri parazitin tüm evrelerinin ölmesi için yeterlidir. Her iki yöntemin de olumsuz tarafı arı bulunan kolonilerde ve bal bulunan peteklerde uygulanamamasıdır (Akyol 2013, Kumuva ve Korkmaz 2000). Peteklerin soğuk hava depolarında veya 10°C'nin altında saklama işlemi *G. mellonella* larval gelişimini etkiler ve yumurta açılımı üzerinde engelleyici etkide bulunur. Tüm gelişme dönemlerindeki *Galleria mellonella*'yı ve yumurtalarını öldürmek için petekler belli sıcaklıkta (-12 °C'da 3 saat veya -15°C'da 2 saat, 60 °C'de 34 saat tutulması) bekletilmektedirler (Cymborowski 2000, Kumuva ve Korkmaz 2000). Petekler üzerinde oluşturduğu tahribatlar neticesinde verim kaybına neden olmaktadır. 1 kilogram balmumu üretimi için bal arıların 5-25 kg bal tüketmeleri gerekmektedir. Böylece kolonilerin ihtiyacı olan olan peteklerin yapımı esnasında, arılar bal üretimi için harcayacakları enerji ve zamanı kullanarak kolonilerde verim kaybına neden olmaktadır. Bu durum ekonomik açıdan değerlendirildiğinde arıların etkilenmesi önem teşkil etmektedir (Kumuva ve Korkmaz 2000).

Kültürel ve diğer önlemler olarak bal mumu güvesinin gelişmesi, çoğalması ve zarar vermesine engel olmak için alınacak önlemler bu grupta yer alır. *G. mellonella* çok kullanılmış siyah petekleri çok sever bu sebepten kararmış peteklerin kovanda uzun süre tutulmayıp sonbaharda toplanarak temel petek yapmak üzere eritilmesi lazımdır. Kovandaki ihtiyaç durumunda kolonilere temel petek veya beyaz petek verilmesi *G. mellonella*'nın çoğalmasını engellemekte kullanılabilir. Arılara yeterli besin kaynaklarını sunarak

koloni kuvvetli hale getirilmeli ve arı kovanında bulunan çatlaklar varsa kapatılmalıdır. Canlının kovanda gelişmesi için kovanda bulunan malzemelerin de önemi büyüktür. Kovanların yapılış şekli ve yapıldığı malzeme, kovanda arıların ulaşamayacakları yarık, çatlak veya bölümler, zararlının girişini kolaylaştıracak delikler kovanda oluşabilecek tahribat ve zarar da çok önemlidir. Ayrıca, arıların pestisit kullanımını en aza indirmek lazım, petekler düzenli olarak değiştirilmeli ve kovanların bakımı düzenli olarak yapılmalıdır ve *Galleria mellonella* tarafından istila edilmiş petekler imha etmelidir. Koloni kontrollerini daha dikkatli yapmalı, yapılan kontrollerde yerleri değiştirilen peteklerin arıların ulaşamadıkları yerlere ulaşmasını sağlamalı ve koloni olarak kullanılacak petek büyüklüğünün iyi ayarlanması lazımdır. Ayrıca, arıların, haşere saldırılarına karşı hassas olan kovanları ve kolonileri zararlılara ve hastalıklara karşı koruyan kovan ürünleri (balmumu, bal ve polen depoları gibi) için uygun bir depolama yöntemi geliştirmelidir. Ancak, kültürel uygulamalar sıkıcıdır ve küçük ölçekli arıcılık faaliyetlerinde en iyi şekilde çalışır (Akyol 2013, Kwadha et al. 2017). Kışın saklanan peteklerin arasına sofr tuzu konulması ve kovanın alt kısımlarına tuz serpilmesi de mücadele yöntemidir. *G. mellonella* mücadelesinde kesinlikle naftalin kullanılmamalıdır. Ona alternatif olarak kekik, ceviz yaprağı, defne yaprağı ve lavanta çiçeği peteklerin arasına konularak uygulanan mücadele yöntemidir (URL-4 2018).

Biyolojik mücadele bir canlının popülasyon yoğunluğunu kontrol etmek için başka canlıların kullanılma yöntemine denir. İlk kez biyolojik mücadele terimi 1919 yılında ABD'den H.S.Smith tarafından kullanılmıştır. Eski Mısırlıların 5000 yıl kadar önce farelere karşı kedileri kullanmaları biyolojik mücadelenin başlangıcı sayılmaktadır. 1000 yıl kadar önce de Çin'de karıncaların avcı böcek olarak kullanıldığı bilinmektedir (URL-5 2018). Bu amaçla *G. mellonella*'yı kontrol altına almak için çeşitli Bakteriler, nematodlar, funguslar ve predatörler (avcı böcekler) ve parazitoidler kullanılmaktadır. Fakat bu uygulamaların tamamı laboratuvar şartlarında başarılıdır, depolanmış petekler üzerinde veya kolonide kullanılması aynı şekilde başarılı olmamaktadır. Bununla birlikte kullanım güçlüğü ve ekonomik olup olmaması da pratikte kullanımının yaygınlaşmasını engelleyen faktörlerdir. *Bacillus thuringiensis*, *Bracon hebetor*, *Trichogramma* türleri biyolojik mücadelede kullanılan biyolojik ajanlardır. *B. thuringiensis* isimli bakteri biyolojik mücadele amacıyla kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan en önemli bakteridir türüdür. *B. thuringiensis*'in insanlara ve bal arılarına olumsuz bir etkisi yoktur ancak sporları genç mum güvesi larvaları tarafından sindirim sistemine alındıklarında zehir etkisi yapmakta ve ölümüne sebebiyet vermektedir. İnsanlara ve bal arılarına karşı

zararsız olması bakteri sporlarının veya kristallerini bal arısı kolonilerinde kullanımını sağlayabilmekte ve böylece bu yöntemi diğer yöntemlere kıyasla daha avantajlı kılmaktadır. Bu yöntemin kolonide yapılmasını sınırlayan en önemli faktör kovan koşullarının sıcak ve nemli olduğu durumlarda spor ve kristallerin hızla parçalanması ve bunların korunması için de önlemler almaya gereksinim duyulmasıdır. Burges tarafından enfekte petekler izole edilir ve Bt içine batırılır veya kovanda ise süspansiyon ile püskürtülerek yapılan çalışmada Bt sadece ilk sezonda etkili olmuştur ancak ikinci ve üçüncü çalışmalarda larva ölüm oranını önemli derecede düşürmüştür. Aynı bir çalışmada, Gulati ve Kaushik Bt'nin sadece 13 ay boyunca etkili olduğunu bildirmişlerdir. Burges yaptığı çalışmada ergin dönemde, bal arılarının mumları biriktirdiğini ve bunun da Bt'nin spor içeriğini seyrelttiğini ve bakterinin bozulduğunu belirtmiştir. Williams daha önce spor formülasyonlarını uygulamak için geliştirilen yöntemlerin ekonomik olarak uygun olmadığını ileri sürmüştür (Akyol 2013, Kwadha et al. 2017).

Biyolojik mücadele çerçevesinde zararlı böcekler ile mücadele yöntemlerinden biri juvenil hormon analoglarından pyriproxyfenidir. Canlı vücudundaki biyokimyasal aktivitelerde değişikliklere sebep olmaktadır. *G. mellonella* üzerinde juvenil hormon kullanılarak yapılan bir çalışmada canlının yaşamsal faaliyetlerinde gerekli olan biyokimyasal bileşenlerde değişiklikler ortaya çıkarmış ve kullanılan bu hormonun biyolojik mücadele sürecinde kullanılabileceği tespit edilmiştir (Tunçsoy ve ark. 2012).

Kimyasal mücadele; zararlı popülasyonlarını ekonomik zarar eşiği altında tutmak amacıyla mücadele çalışmalarında kimyasal bileşiklerin kullanıldığı zirai mücadele yöntemidir. Kimyasal mücadele yöntemi en çok tercih edilip kullanılan, uygulanması kolay, sonuçlarının çok kısa zamanda gözle görülebilen bir mücadele yöntemidir. Etkinliğini kısa süre içinde gösterir ve zararlılara karşı mücadele çalışmalarında ilk sırada düşünülen mücadele yöntemidir (Akyol 2013).

Ülkemizde çok yaygın olmasına rağmen, çevreye verdiği olumsuz etkilerden dolayı günümüzde gelişmiş ülkelerde bu yöntemden yavaş yavaş vazgeçilmektedir. Kimyasal mücadele yönteminde kullanılan kimyasal bileşiklere 'Pestisit' adı verilir. Pestisitler tarımsal ürünlere zarar veren hastalık etmenleri, zararlıları ve yabancı otları öldüren, ortadan kaldıran bileşikler olarak tanımlanırlar. Yabancı kaynaklı olan pestisit kelimesi; pest(:zararlı), cide(:öldürücü) anlamına gelmek üzere, zararlı öldürücü anlamındadır. Pestisitlere genelde

tarım ilacı adı verilmektedir. Pestisitlerin etkiledikleri canlı gruplarına ve bunların biyolojik dönemlerine göre isimlendirilirler (Çizelge 1.1). Kimyasal mücadele yönteminin de en büyük dezavantajı arı bulunan kolonide bulunan peteklerin korunmasında kullanılamaması olup, kimyasalların bir çoğunun bal mumunda ve balda kalıntı sorununun oluşmasıdır. Son yıllarda peteklerin üzerine püskürtme şeklinde uygulanan koruyucu ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Fakat kimyasal kullanımı gerektiren bazı yöntemlerin kullanılması, kimyasal kalıntı problemi olan petekleri insan sağlığı açısından da problemlile hale getirmektedir. Türkiye’de *G. mellonella*’ya karşı senelerce Naftalin (Paradichloobenzen) kullanılmış ve yasaklanmasına rağmen bir çok arıcı tarafından hala günümüzde de tercih görüp kullanılmaktadır. Naftalin elbise dolaplarımızın içine kadar girmiş bir ürün olup insan sağlığı açısından oldukça zararlıdır. Naftalin süblimleşme ile bulunduğu ortamın havasına karışabilmekte ve aynı zamanda balmumu içerisine de nüfuz edebilmektedir. Bu da tıpkı diğer kimyasal ilaçlar gibi kalıntı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kimyasal ilaç seçiminde tercihi, kullanımından ötürü kolaylığın olması ve tüm bölgelere daha kolay nüfuz edebilme kabiliyeti ile fumigant ilaçlar oluşturur. Ülkemizde bu fumigant ilaçlar *G. mellonella*’ya karşı henüz ruhsat almamıştır. Bu ilaçların kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli bir husus gaz sızdırmaz özel ortamların hazır olması gerekmektedir. Arıcılar tarafından kullanılan dumanla dezenfeksiyon işlemi arı kovanlarında *G. mellonella*’nın kontrolü için kullanılan eski bir yöntemdir. Dünyada yaygın olarak kullanılan kimyasallar; Kükürt Dioksit (SO<sub>2</sub>), Karbon Dioksit (CO<sub>2</sub>), Kalsiyum (Ca), Metil Bromit (CH<sub>3</sub>Br), Etilen Dibromit (EDB), Naftalin (Paradichlorebenzen (PDB), Asetik Asit, Formik Asit vb. uygulamalarıdır. Fakat kullanılan bu fumigantlar böcek üzerinde tam etkili değildirler. Bununla beraber bu tür fumigantların insan ve bal arılarına karşı zararlı etkileri vardır (Akyol 2013, Güner 2009, URL-6 2018).

**Çizelge 1.1.** Pestisitlerin etkiledikleri canlı gruplarına ve bunların biyolojik dönemlerine göre isimlendirilmesi

<u>Etki ettiği canlı grubu</u>	<u>Pestisit ismi</u>	<u>Etki ettiği canlı grubu</u>	<u>Pestisit ismi</u>
Böcekler	İnsektisit	Funguslar	Fungusit
Akarlar, örümcekleri	Akarisit	Fungusların Faaliyetini durduran	Funfustatik
Nematodlar	Nematisit	Yabancı otlar	Herbisit
Yumuşakçalar (Salyangozlar)	Mollusisit	Bakteriler	Bakterisit
Kemiriciler	Rodentisit	Algler	Algisit
Kuşlar	Averisit	Kaçırıcılar	Repellentler
Yaprak bitleri	Afisit	Çekiciler	Atraktanlar

<u>Etki ettiği biyolojik dönem</u>	<u>Pestisit ismi</u>
Larva dönem	Larvisit
Yumurta dönemi	Ovisit
Hem yumurta hem larva dönemi	Ovarlarvasit
Ergin dönem	Adultisit

Artan dünya nüfusunun gıda ihtiyacını karşılayabilmek için kalitesi ve verimi yüksek ürünler maliyeti düşük çevre kirliliğine yol açmayan tedbirlerin alınması ile mümkündür. Fakat dünyada ve yurdumuzda ürün artışını sağlayabilmek adına tarım zararlıları ile mücadelede “pestisit” adı verilen kimyasallar çokça kullanılmaktadır. Pestisitlerin kullanımı ürün miktarlarında artışa neden olmalarına rağmen çokça ve bilinçsizce kullanımı gıdalar üzerinde uzun süre kalarak çevre kirliliğine sebep olup, insan sağlığı için zararlıdır (Kurutaş ve Kılınç 2003). İnsektisitlerin büyük bir kısmı böceklerin merkezi sinir sistemine etki ederek ölümlerine neden olurlar. Sinir sisteminin hassasiyeti ölüm nedeni oluşturur. İlk hedefleri başka yerler olsa bile son etkileri sinir sistemi üzerinedir. Vücut insektisit ile etkileşime girdiğinde, insektisitlere karşı koyma mekanizmasına sahip olup metabolik parçalanma ve boşaltım mekazizması şeklinde insektisitlerin etkisini azaltır (Aydın ve Mammadov 2017).

Organofosfatlı insektisitler ve karbamatlar asetilkolinesteraz inhibitörleri grubunda yer almaktadır. Günümüzde hala ortalama 200 farklı organofosfatlı insektisit ve 25 karbamat grubu insektisit kullanılmaktadır. Organofosfatlı insektisitler, fosforik asit veya fosfortiyolik

asit esterleri olup fosfor atomuna bağlanan kimyasalın özelliklerine göre değişse de genellikle asetilkolinesteraz üzerine etki gösterirler. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimini sinir sisteminde inhibe edip, aktivitesini engeller ve sinir uçlarında asetilkolin (ACh) birikmesine sebep olur. Sinir uçlarında biriken asetilkolin (ACh) ile birlikte sinirsel iletimin geri dönüşmeyecek bir hal alır ve bloke edilip ölümle sonuçlanır. Karbamatlı insektisitler ise karbamik asit esterleri olup asetilkolinesterazı inhibe ederek sinirsel iletimi bloke ederler. Her iki grubun ana toksisite mekanizması asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu şeklindedir. Toksikokinetik ve toksikodinamikleri yan zincirlerinde bulunan yapısal farklılıklardan ötürü farklılık gösterir (Özkaya ve ark. 2013, Aydın ve Mammadov 2017).

Tarım zararlıları ile mücadelede kullanılan kimyasal maddenin etkileri böcek türüne ve kullanılan kimyasalın çeşidine göre farklılık göstermektedir (Ahmad et al. 1997, Soderlund and Knipple 1999, Büyükgüzel 2001a, Mcleod et al. 2002, Riberio et al. 2003, Büyükgüzel 2009, Santos et al. 2011, Durmuşoğlu vd. 2011, Büyükgüzel ve Kayaoğlu 2014). Zararlılara karşı yapılacak etkili bir müdahalede ilgili böcek türünün biyolojisinin, yayılış alanlarının, zarar verme şeklinin çok iyi bir şekilde bilinmesi lazımdır. Bununla beraber mücadelede kullanılacak kimyasal maddenin bu zararlı tür üzerinde olan etki mekanizmasının bilinmesi gerekmektedir. Bu sebeplerden ötürü kimyasal mücadele yöntemlerine alternatif olarak hedef zararlılar ile yapılan mücadele çalışmalarında hedef olmayan diğer canlılar üzerinde daha az toksik etkisi bulunan antihelmintik ilaçlar tercih edilip laboratuvar şartlarında denenmeye başlanmıştır (Büyükgüzel ve Kayaoğlu 2014, Çalık et al. 2015, Kılıç vd. 2015, Sugeçti et al. 2016, Çelik 2017).

Antihelmintik ilaçlar, insan ve hayvan vücudunda solunum yolları, mide-bağırsak (sindirim kanalı), kalp, göz, karaciğer ve diğer organlara yerleşen parazit helmintler üzerinde etkisi bulunan ilaçlardır (Kaya vd. 2007). İnsan tıbbı ve veterinerlik tıbbı için çok önemli bir yere sahiptir (Holden-Dye et al. 2007). Antihelmintik ilaçların iç parazitleri olan helmint üzerinde etkisi ya onları konakçının vücudunda öldürerek ya da vücut dışına atılmalarını sağlayarak hedef canlıyı bu parazitlerden arındırmasıdır. Antihelmintikler etkilerini zararlının enerji metabolizmalarını bozarak, üremelerini, sinirsel iletimlerini ve diğer bazı mekanizmaları üzerinde etki yaparak göstermektedir. Bu ilaçların hayvanlarda kullanımı dönemler halinde haftalık, aylık veya mevsimlik olmak üzere vücutta bulunan parazit sayısını azaltmak amacı içindir (Kaya vd. 2007).

Helmentiazis ise helmintler ile oluşan enfeksiyon grubuna verilen bir addır. Helmintler ile bulaşan hastalar az gelişmiş ülkelerde ve tropikal bölgelerde daha çok rastlanmaktadır. Son yıllarda globalleşme ile gelişen teknoloji dünyanın daha da küçülmesine sebep olup bu enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu durum tüm dünya için önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Helmint kaynaklı hastalıklar tüm dünyada hemen hemen iki milyardan fazla insana olumsuz etki etmektedir ve dünya Sağlık Örgütü yaklaşık 2 milyar insanın vücudunda parazit solucan enfeksiyonları barındırdığını bildirmektedir (Holden-Dye et al. 2007). Günümüzdeki parazit hastalıklarına daha önce karşılaşmamış topluluklar turizm, hızlı ulaşım koşulları, iltica, toplu göçler askeri operasyonlar gibi sebeplerden ötürü yakalanabilirler. Bu sebeplerden ötürü parazit hastalıkları belirli bir bölgelerin hastalığı olarak değerlendirilmeye alınmamalıdır (Korkmaz 2006). Antihelmintiklerin hayvancılık faaliyetine etkisi gıda üretiminde etki oluşturup ekonomide önemli yer almaktadır (Holden-Dye et al. 2007). Gastrointestinal nematodlar, sığırlarda ekonomik kayıplardan sorumludur ve düşük süt üretimi, azalan çalışma verimliliği ve hatta ölüm ile karakterizedir (Ali et al. 2018).

İnsanlar için patojen olan helmintler farklı sinir sistemi ve organlara sahip kompleks çok hücreli organizmalardır. Sınıflandırılması yuvarlak (nematodlar) ve yassı kurtlar şeklindedir. Yassı kurtlar yaprağımsılar (trematodlar) ve şeritler (sestodlar) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu ayrımla birlikte onların kemoterapiye olan duyarlılıkları önemli bir tablo oluşturmaktadır. Bazı istisnalar haricinde (Echinococcus ve Strongyloides gibi) helmintler insan vücudunda çoğalmaz. Bu sebeple helmintlere maruz kalma süresi ve alınan helmint sayısı enfeksiyonun şiddetini belirlemektedir ve böylece bu durum kemoterapinin şeklini belirlemede önem arz etmektedir. Bakteri, virüs ve protozoonların tersine, helmintlerin bir çoğu insan vücudunda hayat döngüsünü tamamlayamaz ve sayısını arttıramaz. Bu nedenle çoğunlukla alınan infektif parazit sayısı enfeksiyonun ağırlığını belirlemektedir (Korkmaz 2006).

Parazitik nematodlar, insanlar ve birçok hayvan türüne etki eder. Bitkileri parazit yapan nematodlar tarım için küresel bir problemdir. Böylelikle, bu nematodlar insan sağlığı, hayvancılık üretimi, evcil hayvanların refahı ve mahsul üretimi üzerine büyük bir zarar getirmektedir. 21. yüzyılda, parazitik nematodların yaygınlığı ile iki büyük zorluk ortaya çıkmıştır. Birincisi, dirençli nematod suşlarının ortaya çıkmasıyla birçok antelmintik ilaç etkinliğini kaybetmesi; ikincisi, mahsullerin korunması için kullanılan nematisitlerin çevresel etkileriyle ilgili ciddi kaygılar ortaya çıkmasıdır (Holden-Dye et al. 2007). Nematod enfeksiyonlarının anthelmintik tedavisi, çiftlik ve evcil hayvanlarda solucan kontrolünün



dayanak noktasıdır. Ancak, ilaca dirençli nematodların ortaya çıkmasıyla kontrol tehdit altındadır (Epe and Kaminsky 2013). 'Antelmintik ilaç direnci' terimi, bazı nematod parazitlerinin tavsiye edilen terapötik doz seviyelerinde antelmintik ilaçlarla tedaviden sağ kalması için kalıtsal yeteneğini açıklar. Direnç oluşturan genler, geniş getiren hayvanların ve atların önemli patojenik nematodlarının çoğunda mevcut gibi görünmektedir. Dirençli genotiplerin seçimi, hedeflenen nematod popülasyonlarını kontrol edemeyen ilaçların raporlarının artmasına neden olabilir. Dünyanın birçok yerinde anthelmintik direnç bildirilmiştir ve bazı ülkelerde çoklu ilaca dirençli suşlar ortaya çıkmıştır. Birleşik Krallık'ta, son araştırmalar koyun ve at nematodları arasında benzimidazollere karşı artan bir direnç düzeyinin varlığını göstermiştir (Taylor and Hunt 1989).

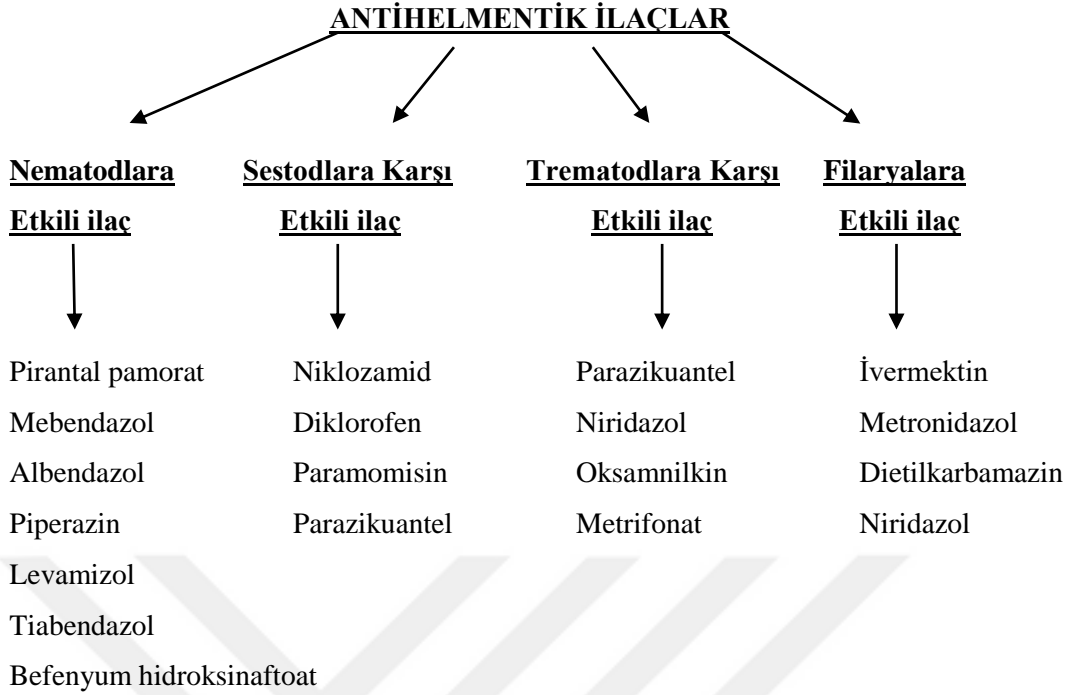
Son 10 yıl boyunca, serbest yaşayan nematod *Caenorhabditis elegans* ile antihelmintikler ve nematisitlerin eylemleri için moleküler genetik teknikleri kullanılmıştır. Genetik yapı bakımından insanlarla birçok ortak özellik taşıyan *C. elegans* türü ile uzun yıllardır insan biyolojisini üzerine çalışmalar yapılmıştır. *C. elegans*, insan ve hayvanların parazit solucan enfeksiyonlarına karşı kullanılan antihelmintik ilaçların çoğuna duyarlıdır. *C. elegans* antihelmintik ve nematisit keşif programları için model bir parazitik nematod olarak doğrudan kullanımı olmuştur. *C. elegans*'ta hücre sinyalleşmesinin temel yönlerini tanımlamak için son derece yararlı farmakolojik araçlar sağlayan çok sayıda antihelmintik ilaç örneği bulunmaktadır. Bu, ileri genetik ekranlarda antihelmintiklerin kullanımı, ardından ilaca karşı duyarlılığa yatkınlık kazandıran genlerin haritalanması ve karakterizasyonu ile başarılmıştır (Holden-Dye et al. 2007).

Antihelmintik ilaçların bir kısmı geniş diğer kısmı da dar spektrumludur. Benzimidazollar, imidazotiyazollar, avermektinler, milbemisiner, tetrahidropirimidinler ve bir nebze de bazı organik fosforlu (OF) bileşikler geniş spektrumlu; piperazinler, salisilanidler praziquantel, iki fenollü bileşikler, triklabendazol, bunamidin gibi ilaçlar ise dar spektrumlu olarak sınıflandırılmaktadırlar. Parazitik helmintlerin tedavisi için mevcut ilaçlarda son 20 yılda önemli gelişmeler olmuştur. Afrika'da bulunan bağırsak solucanları, tenyalar, şistozomlar, filaryal ve doku nematodlarına karşı praziquantel, ivermektin, albendazol, mebendazol, benzimidazol sıkça kullanılan ilaçlar arasındadır. Benzimidazol ilaçlar (örneğin, antelmintikler albendazol, fenbendazol, oksfenbendazol, tiyabendazol, mebendazol; proton pompası omeprazolün inhibitörleri, lansoprazol, pantoprasol) hem insan hem de veteriner ilaçlarında kullanılan maddeleri temsil eder (Hall 1998, Velik et al. 2004). Antihelmintik

ilaçlardan bazıları parazitler üzerinde son derece etki göstermektedirler; örneğin benzimidazollar, ve önbenzimidazollar, klosantel, levamizol avermektinler, triklabendazol gibi bazıları parazitleri % 100 oranında vücuttan uzaklaştırırlar. Bununla birlikte parazitlerin tümüyle vücuttan uzaklaştırıp-bağışıklığın gelişmesini engellemesi ve konakçıyı bir sonraki enfestasyona duyarlı kılar ve bu sebepten ötürü herhangi bir ilacın canlıda bu ölçüde etkili olması istenmemektedir. Bu yüzden parazitler üzerinde etkinlikleri  $\geq$  % 90 etkili olanlar yüksek;  $\leq$  % 70 etkili olanlar zayıf; % 70-90 arasında etkili olanlar orta derecede etkinliği ifade etmektedirler (Kaya 2007).

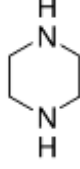
Antihelmintik ilaçların bazıları parazitlerde başlıca enerji metabolizması üzerinde etkili olup enerji metabolizmasını bozarak glikolizin önlenmesine, glikozun emilmesine veya taşınmasının bozulmasına, mitokondriyal tepkimelere ve elektron taşınmasıyla alakalı fosfatlanmaya engel olmaktadır Sinirsel iletimi engelleyerek Asetilkolin esteraz (AchE)'in etkinliğini engelleyip, kaslarda gerilimin artırılmasına, kolinerjik agonistlere, zarın depolarizasyonuna, serotonin metabolizmasında meydana gelen bozulmalara sebep olmaktadır. Üremeyi engel olarak, diğer bazı mekanizmalarla nükleik asit sentezi ve sonuçta üremenin engellenmesi gibi bağışıklık sisteminde opsonizer etki yaratır (Kaya 2007). Antihelmintik ilaçlar etki ettikleri helmint çeşitlerine göre gruplandırma gösterirler (Çizelge 1.2.) (Holden-Dye and Walker 2007). Nematodların nöromüsküler iletimi üzerinde hızlı ve seçici bir şekilde hareket ederler. Levamizol, pyrantel ve morantel nematod kasının nikotinic asetilkolin reseptörlerinde agonisttir ve spastik felce neden olur. Piperazin, nematod kaslarındaki reseptörlerde bir GABA ( $\gamma$ -aminobütirik asit) agonistidir ve gevşek felce neden olur. Avermektinler glutamat kapılı klorür (GluCl) kanallarının açılmasını artırır ve faringeal pompalamanın felcine neden olur. Prazikuantel nematodların tegreni üzerinde seçici bir etkiye sahiptir ve kalsiyumun geçirgenliğini artırır. Benzimidazol ilaçlar, nematodlar, cestodlar ve fluke  $\beta$ -tubulinine seçici olarak bağlanır ve mikrotübül oluşumunu inhibe eder. Salisilanilidler: rafoxanide, oksiklozanid, brotianid ve closantel ve ikame edilmiş fenol, nitroksinil, proton iyonoforlarıdır. Clorsulon, fluke fosfogliserat kinaz ve mutazın seçici bir antagonistidir. Dietilkarbamazin, araşidonik asit metabolizmasında rol oynayan konakçı ve muhtemelen parazit enzimleri bloke eder ve doğuştan gelen, spesifik olmayan bağışıklık sistemini güçlendirir (Martin 1997).

**Çizelge 1.2. Antihelmintik ilaçların sınıflandırılması**



Piperazin kimyasal olarak dietilendiamin yapısındadır (Çizelge 1.3). Piperazin kuvvetli bir baz olup havadan su ve karbondioksit emer; su ve gliserinde iyi çözünür ancak alkolde az çözünür. Işıktan korunup sıkıca ağzı kapatılmış şişelerde saklanmasına özen gösterilmelidir. Piperazin dayanıklı ve nem çekici maddedir. Piperazin çeşitli anyonlarla başlıca piperazin adipat, -fosfat, -sitrat, -tartarat, n-sülfat, -hidroklörür, -hidrat ve -heksahidrat şeklinde tuzları oluşturmaktadır. Bu tuzlardan piperazin hidroklörür, -sülfat, -sitrat ve -tartarat beyaz renge sahip olup hafif asidik lezzette ve suda serbestçe suda çözünür. Tuzlardan piperazin hidrat ve -heksahidrat özel bir kokuya sahip, tuzlu, lezzetli ve cama benzeyen şekliyle kristalize halde bulunan alkolde 1000 mg/ml, suda 330 mg/ml miktarında çözünür. Piperazin adipat ise beyaz renge sahip, toz halinde bulunur ve hafif asit lezzetinde olup suda 50 mg/ml miktarında çözünür. Bu tuzlardaki % olarak piperazin bazının oranı ifade edildiğinde şöyledir: -sitrat 35, -adipat 37, -fosfat 42, -heksahidrat 44, -klörür 48, -sülfat 46 ve -dihidroklörür 50-53 (Burgu ve Karaer 2005).

**Çizelge 1.3. Piperazinin özellikleri**

Kimyasal formül- Moleküler yapısı	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> 
Molar kütle	86.136 g / mol
Görünüm	Beyaz kristal katı
Erime noktası	106 ° C (223 ° F; 379 K)
Kaynama noktası	146 ° C (295 ° F; 419 K)
Sudaki çözünürlük	Serbestçe eriyen
Asitlik (pKa)	9.8
Temellilik (pKb)	4.19
CAS Numarası (Amerikan Kimya Derneği)	110-85-0
Yoğunluk	1,1 g/cm <sup>3</sup> Anatolik ve Terapötik kimyasal Sınıflandırma sistemi
ATC kodu (Anatomik ve Terapötik kimyasal Sınıflandırma Sistemi)	P02CB01 (WHO)
Protein bağlama	% 60-70

Piperazin ağızdan verildikten sonra ve özellikle tuzları sindirim kanalının ön kısmından iyi emilir. Vücutta piperazinin bir kısmı metabolize edilirken, diğer kısmı da % 30-40 olarak değişme uğramadan idrarla atılır. İlaç verilmesinden sonra 30 dk. içinde idarda görülmeye başlar.

Yapı yönünden GABA'ya benzeyen piperazin parazitin kaslarında gerilimin artmasına sebep olur ve böylelikle parazitte yumuşak felç gelişir. Akabinde sindirim kanalındaki konumu ve hareket yeteneği kaybolan parazitler bağırsak hareketleriyle vücuttan dışarıya uzaklaştırılırlar. Piperazin parazitlerde süksinik asit üretimi konusunda da engelleyici faktör oluşturur (Burgu ve Karaer 2005). Nöromuskuler bağlantı kısmında antikolinerjik etki göstererek helmintlerin paralizine sebep olurlar (Albay 1996, Castillo et al. 1964).

Piperazin tuzları hayvanlarda askarit ve nodüler parazitler üzerinde etkilidir ve bu parazitleri % 100'e yakın oranda uzaklaştırır. Piperazin şeritlere ve kamçılı kurtlara karşı (Trichuris türleri) etkisizdir. Kanatlılarda Ascaritler; atlarda Oxyuris, Parascaris, Trichonema türleri ve

diğer küçük Strongyluslar ve geviş getirenlerde ise Toxaascaris, Neoascaris ve *Uncinaria stenocephala* piperazine karşı duyarlılık gösterirler (Kaya vd. 2007).

Parazitler üzerinde piperazinin etki gücü değişkenlik gösterir. Atlarda olgun ve olgunlaşmamış *Parascaris equorum* ve olgun Trichonema türleri % 100, Oxyuris türleri % 80, Triodontophorus türleri ve *Strongylus vulgaris* % 60 seviyesinde duyarlılık gösterir; diğer Habronema ve Strongylus türlerine etkisizdir. Kediler ve köpeklerde Toxacara ve Toxoascaris türlerine % 100 duyarlılık gösterip kancalı kurtlara ise % 75 oranında etkili olur (Kaya vd. 2007).

Canlılar üzerinde piperazin tuzlarının antihelmintik etkisi tamamen piperazin bazıyla alakalı olup, 100 mg piperazin hidrata eşdeğer olarak 104 mg piperazin fosfat, 120 mg piperazin adipat ve 125 mg piperazin sitrat alınmaktadır (Kaya vd. 2007).

Piperazin, memelilerde çok düşük toksisiteye sahiptir. Piperazin, insanlara ve veterinerlik ilaçlarına karşı yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. İlk klinikte gut tedavisi için ürikosurik ilaç olarak uygulanmıştır ama çok başarılı olamamıştır. Piperazin antelmintik özellikleri 1949 yılında Fayard tarafından bildirildi (Mason P A and Sturman G 1972). 1949 senesinde Fayard tarafından askarit ile enfekte 2000 hastada, günde 1,5 gramlık iki doz halinde piperazin kullanılarak % 70-95 oranında sonuç elde etmiştir. 1954 senesinde Brown tarafından piperazin heksahidrat içeren bir şurupla 51 askaridiasis vakasını 2-5 gün süreyle tedaviye alınmış olup, bunlardan 5 gün süreyle tedavi görenlerde % 100'ü, 4 gün süreyle tedavi görenlerde % 93'ü, 3 gün süre ile tedavi edilenlerde % 87'si ve iki gün ilaç kullananlarda % 85'inden olumlu sonuç alınmıştır (URL-2 2018).

Anti-Bakteriyel ilaç olarak keşfedilen Piperazin çeşitli biyolojik olarak aktif moleküllerin oluşturduğu ilginç bir heterosiklik parçadır. Yapılan bir çalışma piperazinin Gram pozitif bakterilere karşı daha aktif olduğunu göstermiştir ve bu çalışma ile piperazin türevleri Gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisi için bir dönüm noktası ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Desmukh et al. 2013). Piperazin, altı üyeli bir nitrojen içeren heterosiklik ilaçların rasyonel tasarımı için büyük önem taşır. Antipsikotik, antihistamin, anti-anjiyen, antidepresan, antikanser, antiviral, kardio koruyucular, anti-inflamatuar ve görüntüleme ajanları gibi çeşitli terapötik kullanımları olan iyi bilinen ilaçların içinde bulunur (URL-3 2018).

Piperazinin *Ascaris* kas hücreleri üzerindeki etkileri elektrofizyolojik tekniklerle araştırıldığı bir çalışmada kas hücrelerinin farklı bölgelerine piperazinin elektroforetik uygulaması, bu ilacın hem uyarıcı hem de inhibitör nöromüsküler sinapsların bulunduğu bölgeye uygulandığında membranlarını hiperpolarize ettiğini göstermiştir. Piperazin ile indüklenen kas hiperpolarizasyon derecesi, hücre dışı klorür konsantrasyonuna bağlıdır. Klorür iyonlarının bir fraksiyonu, sülfat anyonları ile yer değiştirdiğinde azalır. Bu nedenle piperazin, doğal inhibitör bir vericinin farmakolojik bir analogu olarak kabul edilebilir (Castillo et al. 1964). Norton & de Beer'in (1957) piperazinin ascaristeki ekisinin araştırdıkları bir çalışmada piperazinin asetil koline etkisiyle kasılmalara ve parazitte felce sebep olduğu ve felçli parazitin ev sahibi bağırsaklarından peristaltik hareketlerle dışarı atıldığı sonucuna varılmıştır.

Piperazinin kardiyak kas üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada negatif inotropik ve kronotropik etkiler görüldü. Düşük dozlarda üretilen etkiler atropin ile antagonize edilirken daha yüksek dozlar doğrudan kardiyak depresyonuna sebep oldu. Piperazin başlangıçta asetilkolin ile karşılaştırıldığında üretilen bu negatif inotropik ve kronotropik etkiler yavaş şekilde ilerledi. Piperazin ile yapılan klinik çalışmalarda, nadiren toksik semptomlar rapor edilmiştir ve bunlar titreme, uyumsuzluk ve psişik rahatsızlıklar gibi merkezi sinir sistemi stimülasyonu şeklinde olmuştur (Mason and Sturman 1972).

Her ne kadar piperazinin uzun bir kullanım öyküsü olsa da ilişkili teratojenitesi seyrek. Bununla ilgili seyrek vakalar bulunmaktadır. 12 ve 14 haftalık gebeliğinde piperazin içeren ilaç alan bir anneden doğan bilateral dana dudak, yarı damak ve anoftalmi olan bir bebek vakasına rastlanılmıştır. Başka bir vakada gebeliğin altı ve sekizinci haftasında annesi tarafından piperazin içeren ilaç almış bir sağ ayak anomaliliği olan bir bebeği içermektedir. Bu raporlar, veri sayfası önerilerinin gözden geçirilmesine yol açmıştır ve şu anda tavsiye edilen, birinci trimesterde kullanılmamak ve tercihen doğumdan sonra tedaviyi gerçekleştirmektir. Bir başka teorik düşünce ise piperazinin potansiyel olarak nörotoksik olmasıdır ancak yeterli renal fonksiyona sahip hastalarda normal dozda bir problem olması pek olası değildir. Fetal sinir sistemi üzerine herhangi bir etki spekülasyon konusu olmaya devam etmekte ve bugüne kadar klinik olarak ispatlanamamıştır. Piperazinin anne sütünden atıldığı gerçeğinden yola çıkarak, firma üreticileri bebeğin annenin ilaç alımından hemen önce beslenmesini önerir. Bundan sonra sekiz saat süresince süt verilmesi ve ilacın vücuttan atılması için emzirilmesinden kaçınılmalıdır (Leach 1990).

Tüberküloz, tarihe karışan en büyük bulaşıcı hastalıktır ve her yıl dünya genelinde yaklaşık 3 milyon insanı öldürür. Tüberkülozun geçmişin bir belası olduğuna inanılmasına rağmen, hastalık dünya çapında insanlara endişe verici bir şekilde etki etmeye devam etmektedir. Tüberkülozdan sorumlu patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb, TB), çeşitli konakçı lezyonlarında hayatta kalması ve bağışıklığından kaçınmak için farklı stratejiler kullanır. Mtb, yaklaşık 2 milyar insana TB bakterisi bulaştırmıştır ve her yıl 8 milyonu aktif TB üretmektedir. Tüberküloz, zayıflamış bağışıklık sistemine sahip insanlar için özellikle tehlike arz etmektedir ve HIV ile enfekte insanlar arasında en önemli ölüm nedenidir. Yapılan çalışmalarda 1,2,4-üçlü piperazin bileşiklerinin bir koleksiyonunun Mtb'ye karşı sentezi ve tarama sonuçlarına yer verilmiştir (Kyle et al. 2016).

Kanser, dünya çapında her yıl şekillenen ölüm sayılarından ve daha özel olarak Asya ve Avrupa' daki en yüksek ölüm oranlarından sorumludur. Son yıllardaki raporlar, bu piperazin türevinin melanom hücrelerinin büyümesini etkili bir şekilde önlediğini ve çoğunun baskılanması yoluyla apoptosise neden olduğunu ileri sürmektedir. Piperazin kalıntısı taşıyan alkaloidlerin de daha önce antikanser etkileri araştırılmıştır. Bazı yeni raporlar, farklı elektron çeken ve elektron verici fonksiyonel grup içeren piperazin türevlerine heterosiklik veya aromatik gruplarının eklenmesinin, kayda değer antikanser etkinliği gösterdiği bulunmuştur (Mistry et al. 2016).

Piperazin böcek ilacı olarak kauçuk kimyasal madde, korozyon önleyici ve üretilen imalatında bir ara ürün olarak yaygınca kullanılır. Piperazin (dietilendiamin), yaygın olarak kullanılan önemli bir alisiklik amindir. Farmasötik endüstrisinde metil ve hidroksil türevlerinin sentezinde ve sentetik kimya endüstrisinde ara madde olarak kullanılır. Günümüzde piperazinle kontamine atık suyun temizlenmesi için saf kültür mikrobiyal hücrelerin önemli bir potansiyel kullanımında çalışmalar yapılmaktadır. Çeşitli çalışmalar piperazin ve türevlerinin toksik olup insan ve diğer canlı organizmalara karşı kansorejen olduğunu göstermiştir. Bu nedenle piperazinin bozulması çevre için büyük endişe kaynağıdır (Cai et al. 2013).

Son yıllarda, birçok ilaca dirençli mikroorganizmaların sorunları dünya çapında birçok ülkede alarm seviyesine ulaşmıştır. Bu zorlu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antihelmintik ilaç ailesinden olan piperazin bir heterosiklik yapıda ilaçtır. Piperazin türevlerinin amid bağlantılı çok sayıda antibiyotik türevi olduğu da gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda çeşitli amid

türevleri hazırlanmış ve antimikrobiyal etkinliklere sahip oldukları bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin tamamı, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından taranmış olup bu çalışmalarda standart ilaçlar olarak Gentamisin ve Kloramfenikol kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, sırasıyla bazı bileşiklerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı oldukça aktif oldukları görüldü (Somashekhar and Ar 2013).

Sentetik ilaçlar dünyada en yaygın suistimal edilen ilaçlar arasındadır. Bu istismar özellikle dans kulübü ve ışıklı sahnelerde gençler arasında yaygınlaşmaktadır. Son birkaç yıldır, piperazinden türeyen ilaçlar, çoğunlukla internet üzerinden ekstazi hapları olarak ya da "Çılgınlık", "Mutluluk", "Şarj", "Bitkisel Ekstazi" olarak temin edilmektedir. Piperazin ilaçları, N-benzilpiperazin (BZP) ve bunun metilendioksi analogu 1-(3,4 metilendioksibenzil) piperazin (MDBP) gibi benzilpiperazinler ve fenilpiperazinler olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir (Arbo et al. 2012).

Kötüye kullanım ilaçları olarak kullanılan piperazin türevli bileşikler arasında en fazla çalışılan BZP'dir. AB, ABD, Yeni Zelanda, Brezilya'da kontrol altındadır. Bu maddelerin kullanımı Dünya Anti-Doping Ajansı tarafından yasaklanmıştır. Yapılan bir çalışmada Sıçan beyin synaptosomlarında, BZP, dopamin (DA) ve norepinefrin (NE)'nin geri alımını kuvvetle inhibe ettiği gösterilmiştir. Farelerde BZP'nin davranış uyarıcı etkilerle bir uyarıcı gibi işlev gördüğü belirtilmiştir. Sıçanlara intravenöz yolla uygulandığında, beyin diyalizatlarında BZP'nin etkileri doğrulanmıştır. Piperazinler gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilir. Emilen ilacın bir kısmı metabolize edilir ve idrarla atılır. Farklı insanlar tarafından piperazinlerin atıldığı oranlarda toksisitesinin değişkenliği yönünden büyük bir farklılık gösterir. Piperazin tasarımcı ilaçları, karbondioksit içerisinde metabolize olurlarken, fenilpiperazinler benzilpiperazinlerden daha kapsamlı olarak metabolize olurlar ve hemen hemen sadece metabolitler olarak atılırlar (Arbo et al. 2012).

Piperazinlerin kötüye kullanımı ilk olarak Amerika'da 1990'ların sonunda bildirilmiştir. İskandinavya'da 2000 yılından bu yana birçok kullanım rapor edilmiştir. Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı Avrupa İzleme Merkezi 2006 yılında AB'de satılan yasadışı tabletlerin neredeyse % 10'unun ekstazi piyasasının bir parçası olarak meta-klorfenilpiperazin (MCPP) olan piperazin metaboliti olduğunu belirtti. Hayvanlarda yapılan çalışmalar sonucunda dopaminin (DA) yeniden alımını, serotonin ve noradrenalinin inhibe ettiği ve



dopaminerjik ve serotoninjik etkileri baskın olduğu gösterilmiştir. Sıçan çalışmaları BZP'in potansiyel amfetamin benzeri davranışsal ve artan ansiyete ile ilişkili etkiler göstermiştir. BZP amfetamin ve diğeri semptomimetiklere benzer; uyarıcı ve toksik etkiler gösterir. Bunlar arasında taşikardi, nöbetler, titreme, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme, potansiyel kardiovasküler semptomlar (örneğin; artmış kalp hızı ve basıncı), iştahsızlık, uyku, enerji kaybı, garip düşünceler, ruh hali, kafa karışıklığı ve sinirlilik etkileri vardır. Litaratürde piperazinleri içeren ölümlerin çok az örneği mevcuttur (Elliott 2011).

Son zamanlarda, dünyanın çeşitli ülkelerinde tıbbi kullanımı bulunmayan ve etkileri yasadışı maddelere benzediği yeni bir madde grubunun kullanıldığı ve bu grubun kötüye kullanımının gittikçe yaygınlaştığı bildirilmektedir. Kullanımı yaygınlaşan bu yeni grup, piperazinden türetilen bazı maddelerden oluşmaktadır ve bunların kötü amaçlı kullanımlarının tüm dünyada yaygınlaştığı ve bazı bulgularda bu maddelerle ilişkili ciddi toksisite ve hatta ölümler ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Çizelge 1.4.). Bu amaçla, 2007 yılında Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulu' na gönderilen piperazin türevleri ile ilgili dosyalar kurum tarafından incelenmeye alınmış yapılan araştırmalar neticesinde ülkemizde de piperazin türevlerinin kötüye kullanımının yaygınlaştığı görülmüştür. Yasal olmayan madde kullanımı, dünyanın bir sürü ülkesinde suç oranlarını ve sağlık bakım giderlerini arttırarak önemli bir sorun haline gelmektedir. Bu sebeplerle sorunun büyüklüğü gittikçe artmaktadır. Piperazinden türetilen bazı moleküller depresyon ve psikoz tedavisinde kullanım sahası göstermektedir. Piperazin türevi ilaçlar psikiyatrik hastalıklar dışındaki klinik tablolar ile seyreden durumlarda da ilaç olarak kullanımları geliştirilmiştir. Bu duruma örnek olarak lösemi, allerji, angina pektoris, vertigo, ağrı bulantı-kusma, erektil disfonksiyon ve demans sağaltımında kullanılan birtakım ilaçlar sıralanabilir. Günümüzde yeni ilaç geliştirme denemelerinde piperazinden türetilen yeni moleküller üzerinde çalışılmaktadır. Diğeri taraftan piperazin bazı türevleri dünyada yaygın kullanımı olan endüstriyel yapıda olan maddelerdir. Bu maddeler, pestisit, plastik, reçine, fren sıvısı vb. gibi olan endüstriyel maddelerin üretim aşamalarında kullanılmaktadırlar (Çelik vd. 2007).

**Çizelge 1.4.** Tıbbi endikasyonla kullanılan piperazin türevleri

İlaç Adı	Farmakolojik Sınıf/Tıbbi endikasyon
Piperazin sitrat	Antiparaziter
İmatinib	Lösemi
Antrafenin	Analjezik
Fipeksid	Nootropif
Trazodon, Nefazodon, Befuralin, Trelibet, Piberalin, Enziprazol, Etoperidon	Antidepresan ( depresyon, ağrı)
Buklizin, Setrizin, Sinnarizin, Siklizin, Flunarizin, Hidroksizin, Meklizin, Niaprazin	Antihistaminik (alerji, bulantı- kusma, vertigo, vb.)
Flufenazin, Perfenazin, Asetofenazin, Proklorfenazin, Trifluoperazin, Karfenazin, Milipertin	Antipsikotik
Sildenafil, Vardenafil	Erektile disfonksiyon
Trimetazidin, Ranolazin	Antianginal
Urapidil	Antihipertansif

Piperazin türevleri içinde merkezi sinir sistemini uyararak amfetamin benzeri etki oluşturanlar mevcuttur. Bu moleküllerin tedavi dışında son yıllarda yaygınlaşarak kötüye kullanımlarının olduğu bildirilmektedir. Tıbbi yönden kullanılmayan bu maddeler “tasarım ilaçları” olarak adlandırılmaktadır. Tasarım ilaçları sokak ilaçları olarak bilinirler ve bunlar gizli üretimi olan ve yasaklanmış ilaçlar listesinde yer almazlar. Bu tasarım ilaçları narkotik ve halüsinojen etkili tıbbi tedavi yöntemlerine tabi olan bir ilacın moleküler yapısında değişiklik yapılarak elde edilir. Tıbbi alanda kullanımlarının mevcut olmaması sebebiyle de uzun süreç alan güvenlik testlerinden geçemediklerinden toksisiteyi belirlemediştir. Bu maddelerin toksik etkileriyle beraber yasadışı üretim şartları da insanlarda olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. Bazıları ölümcül sonuçları olan zehirlenmelerden piperazin türevlerinin kullanılması sorumlu bulunmuştur. Bu maddeler yasaklanmamış durumdadırlar ve rutin olan sistematik toksikolojik inceleme testlerinde yer almamaktadırlar. Bu sebepler kötüye kullanımlarının daha da yaygınlaşmasına yol açmaktadır (Çelik vd. 2007).

Piperazin türevlerinin saptanması genellikle kromatografik yöntemlerle gerçekleştirilir. Geliştirilen kromatografik yöntemler, yasadışı ilaç pazarından kaynaklanan piperazin türevlerinin niteliksel ve niceliksel analizine izin verir. Sonuçlar hem tabletlerin hem de kapsüllerin, paket yaşları üzerinde varlığı bildirilmemiş çeşitli piperazin türevleri içerdiğini ve bunların konsantrasyon seviyelerinin çok çeşitli ve önceden tahmin edilemeyeceğini göstermektedir (Byrska et al. 2010).

Piperazinden tasarlanan ilaçlar, kardiyomiyoplast H9c2 hücrelerinde mitokondriyal yetmezlik yoluyla toksisiteye neden olur. Sentetik ilaçların kötüye kullanılması, dünya çapında genç insanlar arasında yaygın bir durumdur. Bu bağlamda, piperazin türevli ilaçlar kısa bir süre rekreasyonel ilaç pazarında ortaya çıkmıştır. Klinik çalışmalar ve olgu sunumları hipertansiyon, taşikardi ve artmış kalp atış hızı gibi semptomatik etkileri tanımlamaktadır. N-benzilpiperazin (BZP), 1- (3-triflorometilfenil) piperazin (TFMPP), 1-(4-metoksifenil) piperazin (MeOPP) ve 1- (3,4 metilendioksibenzil) (MDBP) H9c2 sıçan kardiyak hücre hattında piperazin sitotoksitesi araştırılmıştır. Sonuç olarak, piperazinden tasarlanan ilaçlar in vitro bir modelde kardiyotoksik etkileri ilk kez açıklandı. Test edilen tasarımcı ilaçlar arasında, TFMPP, sitotoksiteye neden olan en güçlü ilaçtır. H9c2 hücrelerinde, piperazin tasarımcılı ilaçlar,  $Ca^{+2}$  homeostaz bozukluklarına, ATP tükenmesine, dilate kardiyomiyopati (Dcm) kaybına ve 1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropridin (MPTP) açılmasına neden olarak hücre ölümünü indükledi. Bu ilaçların genellikle BZP ile TFMPP veya methylenedioxymethamphetamine (MDMA) ile BZP/TFMPP gibi sıklıkla aynı tablette tüketildiği kaydedilir. Amfetaminden tasarlanan ilaçlarla daha önce gözlemlendiği gibi, ilaçlar tek tek sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda birleştirildiğinde belirgin toksisite ortaya çıkabilir. Piperazinden tasarlanan ilaçlarının kombinasyonları zaten insan zehirlenmelerine karıştığından, izole edilen ilaçların gözlenen sitotoksik etkileriyle ilgili mekanizmaları açıklamak için değil, aynı zamanda da bu ilaç kombinasyonlarının etkilerine değinmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Arbo et al. 2014).



## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. *G. MELLONELLA* İLE İLGİLİ YAPILAN BAZI ÇALIŞMALAR

*G. mellonella* ile mücadele amaçlı ve *G. mellonella*'nın model olarak kullanıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır; Bunları şu şekilde özetleyebiliriz:

Smith (1938) arılar ile büyük bal mumu güvesinin yaşamsal ilişkini incelemiş ve çalışma sonucunda arıların olduğu yerlerde *G. mellonella*'nında olduğu belirtmiştir. Böcek ile genetik çalışmalarının yapılmayıp sadece biyolojisi üzerinde çalışıldığına değinmiştir.

Arı ırklarının *G. mellonella*'ya karşı farklı duyarlılık göstermesi üzerine yapılan çalışmada İtalyan arı ırkının sahip olduğu temizlik davranışının (*Hygenic behaviour*) diğer esmer arılara göre daha iyi olması *G. mellonella*'yı arı kovanından uzaklaştırdığı ve barındırmadığı görülmüş ve bu arılar üzerinde çalışmalara başlanmıştır (Çağlar vd. 2001, Cyborovsky 2000, Hamida 1992).

Dominguez and Bande (1992) boş balmumu peteklerin korunması için yaptıkları çalışmada fosfomin kullanmış olup 3 farklı dozunu denemişlerdir. Çalışma sonucunda fosfominin *G. mellonella*'nın tüm larvalarını öldürdüğünü bildirmiştir.

Verma (1995), *G. mellonella*'ya karşı biyolojik insektisit olarak *Bacillus thuringiensis* kullanmış olup çalışma sonucunda *G. mellonella*'nın % 98.7'sinin öldüğünü tespit etmiştir.

Taszlow et al. (2017) *Bacillus thuringiensis* ile tekrarlanan enfeksiyondan sonra *Galleria mellonella*'nın humoral immün yanıtı üzerine çalışmış olup düşük dozda *Bacillus thuringiensis*'in intrahemoselik enjeksiyonu ile indüklenip enfeksiyondan kurtulan *Galleria mellonella* larvalarının, aynı bakterinin öldürücü dozunun yeniden enjekte edilmesine daha

dirençli olduğunu, fakat test edilen diğer bakteriler ve mantarlar için dirençli olmadığını tespit etmişlerdir.

Krell (1996) *G. mellonella*'nın peteklere zararını depolama sırasında verdiğini ve bu sebepten ötürü en güvenilir çözümün ve *G. mellonella*'dan en iyi korunma yönteminin peteklerin eritilerek balmumu biçimine haline getirilip ve soğuk ortamda saklanması olduğunu belirtmiştir.

Brown et al. (2008) Balmumu güvesi *Galleria mellonella*'da farklı antifungal moricin benzeri peptidlerin araştırıldığı bir çalışmada hepsi Lepidoptera'ya (güveler ve kelebekler) ait olan 23 eşsiz olgun peptidi kodlayan 30 morisin benzeri peptid genini tanımlanmış olup bu farklı peptid ailesinin, kelebeklerin savunma yanıtında rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Pellissier et al. (2016) *Galleria mellonella*'nın patojenleri tanıyabilen doğuştan gelen bir bağışıklık sistemine sahip olması ve doğal bağışıklık sisteminde hücrelerle etkileşimleri içeren hastalıkların araştırılması için mükemmel bir omurgasız model olduğunu belirtmiştir. *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* enfeksiyonunu incelemek için model olarak *G. mellonella* larvalarının hemositlerini kullanarak in vitro fagositik bir test yapmış olup böcek fagositik hücrelerinin promastigotlara yetişebildiğini ve enfektif formun bu hücrelerin içindeki amastigot formuna farklılaştığını ve bu modeldeki hücrelerde 24 saat sonra amastigotların tükendiğini enfeksiyondan sonra NO (endotel kaynaklı gevşetici faktör) seviyelerinin muhafaza edildiği için parazite karşı dirençli olduğunu tespit etmişlerdir.

Bloom et al. (2011) *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* ve *Galleria mellonella*'nın konuk ve insanlar için model organizma olarak enfeksiyöz hastalık araştırmalarında kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada *C. elegans*'ın, yüksek verimli analizleri yürütme kabiliyeti olduğu, *D. Melanogaster*'in evrimsel olarak korunan doğuştan gelen bağışıklık yanıtının olduğu ve *G. mellonella*'nın 37 °C'de deneyler yapma ve kolayca inoküle etme yeteneği olan bir patojen olduğu sonucuna varılmıştır.

Jacobsen (2014) *G. mellonella* larvalarının, *Candida* enfeksiyonları için bir model olarak, örneğin genetik olarak modifiye edilmiş *C. albicans* suşlarının virulansını belirlemek için gittikçe artan bir şekilde kullanıldığını belirtmiştir.

Godal et al. (2014) *Candida albicans*'ın duyarlı bir suşunu kullanarak antifungal bileşiklerin saptanması ve *Galleria mellonella* modeliyle in vivo aktivitenin doğrulanmasını incelemiş olup en çok umut veren ajanların biyolojik aktivitesi için in vitro olarak *C. albicans* enfeksiyonunun bir *Galleria mellonella* modelinde elektron mikroskobu ve in vivo olarak değerlendirildi.

Dong Li et al. (2013) antifungal maddelerin değerlendirilmesi için *Galleria mellonella* – *Candida albicans* enfeksiyon modelinin kullanılmış olup,  $5 \times 10^5$  koloni oluşturan birim larva, antifungal ajanları değerlendirmek için *G. mellonella*-*C. albicans* enfeksiyon modelini optimize etmek için uygun bir inokulum olduğu tespit edilmiştir. Bu optimize edilmiş model kullanılarak, flukonazol, amfoterisin B ve flusitozinin antifungal etkisi ve amfoterisin B ve flusitozin arasındaki sinerji başarıyla doğrulanmış olup, bu çalışma antifungalleri in vivo olarak değerlendirmek için hızlı, ucuz ve güvenilir bir yol olarak belirtilmiştir.

Kelly and Kavanagh (2011), mantar tedavisinde kullanılan ilaç olan kaspofunginin uygulanmasıyla enfekte olan *G. mellonella* larvalarının hayatta kalmasını arttırabileceğini ve bunun, kaspofunginin antifungal özelliklerine ve ayrıca kaspofunginin insektin immün tepkisine yol açma yeteneğine bağlı olduğunu bulmuşlardır.

Petekler ile değişik ortam koşullarında çalışmalar yapılmış olup; 4 saat süreyle 38 °C'de % 50 nemde % 98'lik CO<sub>2</sub> uygulamasının veya -12 °C'de 3 saat, 60 °C'de 3-4 saat gibi farklı sıcaklık ve süre uygulamasının *G. mellonella*'nın tüm yaşamsal evreleri üzerinde olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır (Morse and Nowogrodzki 1990).

Gündüz ve Gülel (2005), ektoparazitoid *Bracon hebetor*'un konakçı böcekten *G. mellonella* ve *Ephestia kuehniella*'nın yaşına bağlı olarak, gelişme süresi üzerine etkisini incelemiş olup konakçı türünün ve *B. hebetor*'un ergin evreden önceki gelişim süresi üzerinde etkileri olduğunu bulmuşlardır.

Bazı araştırmacılar bitkisel kaynaklı bazı insektisitlerin böcekler üzerindeki etkilerini incelemiş olup ve böceklerin beslenmesini önleyici, büyüme ve gelişmeyi geciktirici ve yumurta verimi düşürücü gibi etkilerini ortaya çıkarmışlardır (Isman 2006, Erdoğan 2013).

Sak ve Uçkan (2009), cypermethrinin *G. mellonella*'nın puplaşma ve ölüm oranlarına etkisi üzerinde çalışmışlardır. Cypermethrin konsantrasyonunun artmasıyla larval ve pupal gelişim süresinde gecikme, pup oluşma yüzdesinde gerileme ve ölüm oranında artış gözlemlenmiştir.

Kalyoncu ve ark. (2005) farklı sıcaklık derecelerinin *Galleria mellonella* (L.) puplarının açılma oranına etkilerini incelemiş; sıcaklığın böceğin yaşamında önemli bir etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Daha önce Nurulloğlu'nun (1998) *G. mellonella* puplarıyla + 4 °C'de yaptığı bir çalışmada, deney süresinin uzadığı, puplardan çıkan ergin sayısının azaldığı ve boyut olarak küçük erginlerin olduğu bildirilmiştir. Kalyoncu ve ark. (2005) yaptığı çalışmada da puplardan çıkan erginlerin küçük olduğu, birkaçının kıvrık kanada sahip olduğu ve pup açılma yüzdesinin deney süresine ve sıcaklığa göre azaldığı bildirilmiştir.

Son zamanlarda tez çalışmalarımı yürüttüğüm laboratuvar ekibi tarafından antibakteriyel, antiviral ve antihelmintiklerin *G. mellonella* üzerindeki etkilerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmış ve hala devam etmektedir. Büyükgüzel ve Kayaoğlu (2014), antihelmintik bir madde olan niklozamidin böceğin biyoloji ve fizyolojisi üzerine etkisini; Kılıç vd. (2015), antihelmintik bir madde olan triklabendazolun böceğin larvalarının yaşama ve gelişimi üzerine etkisini; Çalık et al. (2015), antihelmintik bir ilaç olan mebendazolün böceğin yaşama, gelişme, ergin ömür uzunluğu, dişi yumurta verimi, yumurta açılımı üzerine etkisini; Hız vd. (2016), gemifloksasinin böceğin erginlerinde eşey oranı, dişi ve erkek ömür uzunluğu, yumurta verimi ve açılma oranına etkisini; Sugeçti et al. (2016), benzimidazol türevi antihelmintik bir antibiyotik olan oksfendazolün böceğin yaşama, gelişme, ergin ömür uzunluğu, yumurta bırakma ve yumurta açılımı üzerine etkisini; Çelik (2017) antihelmintik bir madde olan oksiklozanidin böceğin yaşama, gelişme ve toplam proteini üzerine etkisini; Büyükgüzel ve Büyükgüzel (2016a), asiklovirin böceğin larvalarının yetiştirilmesinde kullanılan yapay (Bronskill besini) ve doğal (kabartılmış boş koyu renkli eski petek) besinlerdeki mikrobiyal kontaminasyona etkisini; Büyükgüzel ve Büyükgüzel (2016b), asiklovirin böceğin ergin özelliklerinden ömür uzunluğu, yumurta verimi ve açılma oranına etkisini inceleyip araştırmışlardır.

Bu çalışmalarda kullanılan antihelmintiklerin yüksek konsantrasyonlarının (% 1,0) böceğin 7. evre larva, pup ve ergin evrelerinde yaşama oranını düşürdüğünü, gelişme süresini uzattığını göstermişlerdir (Büyükgüzel ve Kayaoğlu 2014, Çalık et al. 2015, Sugeçti et al. 2016). Kılıç vd. (2015), triklabendazolün % 0,001 ve % 0,01'lik konsantrasyonlarda 7. evre



larva oranı (son evre) ve ergin olma oranının kontrole göre azaldığını, % 0,1'lik konsantrasyonda ise pup ve ergin evreye ulaşma oranında önemli derecede düşüş tespit etmişlerdir. Çalık et al. (2015), mebendazolün % 1'lik besinsel miktarı ile beslenmiş olan dişilerden hiç yumurta elde edilemediğini, Büyükgüzel ve Kayaoğlu (2014) , Hız vd. (2016), Sugeçti et al. (2016), denenen tün antihelmintik ve antibakteriyel maddelerin tüm konsantrasyonlarının yumurta verimini önemli derecede düşürdüğünü belirlemişlerdir. Hız vd. (2016), kullanılan antibakteriyel gemifloksasinin erkek ve dişi bireylerin eşey oranı ile ömür uzunluğu üzerinde etkili olmadığını belirtmişlerdir. Büyükgüzel ve Büyükgüzel (2016a), antiviral madde asiklovirin *G. mellonella*'nın besindeki antimikrobiyal etkisinin mikrobiyal kaynakların ilk baştaki yoğunluğuna, mikrobiyal organizmaların türüne ve beslenme ortamına göre farklılıklar oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada besin ortamlarında bulunan bakteri, maya ve küf bulaşmasını önlemede % 1,0'lik asiklovir doz aralığının daha etkili olduğu belirtilmiştir.



## BÖLÜM 3

### MATERYAL VE METOT

#### 3.1. *GALLERIA MELLONELLA*' NİN LABORATUVARDA YETİŞTİRİLMESİ

Büyük bal mumu güvesi *G. mellonella* L.(Lepidoptera: Pyralidae) pup ve erginleri Biyoloji Bölümü böcek kültür odası laboratuvarında yetiştirilerek stok böcek kültürünün devamı sağlandı. Böcek kültürünün devamı için yumurtadan yeni çıkmış larvalar yapay besinde (Bronskill 1961) yetiştirildi. Bronskill tarafından geliştirilen yapay besin içeriği Çizelge 2.1'de verilmiştir. Deneilerde böcek tarafından bırakılan yumurtadan yeni çıkmış larvalar (birinci evre) kullanıldı. Kültür,  $28 \pm 2$  °C ve %  $65 \pm 5$  nisbi neme ayarlı olan bir inkübatörde (Nüve, FN 400) ve gün boyu devamlı karanlık ortamda yürütüldü.

Bronskill (1961) tarafından geliştirilen besinin bileşenleri gerekli miktarda tartılarak geniş bir kap içerisinde karıştırıldı ve karıştırıcı ile homojen bir karışım oluşturuldu (Şekil 2.1). Hazırlanan besin bir litrelik cam kavanozlara (80x180 mm) yaklaşık 1/3 oranında dağıtıldı ve kavanozların içine yumurta bırakması için 10 ile 15 arasında dişi bırakılarak ağızlarına tel kafes yerleştirilmiş olan kapaklar ile kapatıldı. Yaklaşık olarak 25 ile 30 gün sonra gelişimlerini tamamlayıp olgunlaşan 7. evre larvaların pup olmaları için kuru bir ortam sağlamak amacıyla katlanmış pelur kağıt parçalarının bulunduğu başka bir kavanoza aktarıldı (Campos et al. 1990). Bu kavanozun içinde oluşan puplardan yaklaşık 7 veya 8 gün sonra ergin bireyler elde edildi. Elde edilen ergin bireylerin bir bölümü ile stok böcek kültürünün devamı sağlanırken bazı erginler ise piperazinin farklı konsantrasyonlarının etkisi ile ilgili beslenme çalışmaları için gerekli yumurtaların elde edilmesinde kullanıldı.

#### 3.2. PİPERAZİNİN DENEYLERDE KULLANILMASI

Piperazinin besine ilave edilmesi ile yürütülen beslenme deneylerinde denenen miktarların konsantrasyonu 100 g besin başına gram (%) olarak ifade edildi. Piperazinin, besinin hazırlanması sırasında doğrudan besine ilave edildi. Kontrol besini (piperazin içermeyen) hariç piperazinin *G.*

*mellonella* için 0,001, 0,01, 0,1, 1 g olmak üzere dört farklı konsantrasyonu denendi. Kontrol deneylerinde ise yalnızca piperazin içermeyen besin kullanıldı. Bu çalışmada denenecek piperazin konsantrasyonları tarımsal yönünden zararlı Lepidoptera takımına ait olan *G. mellonella* (Büyükgüzel and Kalender 2007, 2008, 2009) üzerinde bazı antibiyotiklerin etkisinin araştırıldığı önceki çalışmalar temel alınarak denenecek konsantrasyonların aralığı yapılan ön beslenme deneyleri ile belirlendi. Deneyde uygulanan en düşük (% 0,001) ve en yüksek (% 1) oranlarındaki aralıklarda piperazin besine ilave edilerek böceğin ergin evreye kadar gelişimini tamamlayabileceği konsantrasyon aralıkları belirlendi. Bu çalışmada belirlenen konsantrasyonlar ile piperazinin *G. mellonella*'nın yaşama, gelişme, erkek ve dişi ergin ömür uzunluğu, yumurta verimi, yumurtaların açılma oranı incelendi.

### 3.3. *G. MELLONELLA* LARVALARININ ELDE EDİLMESİ

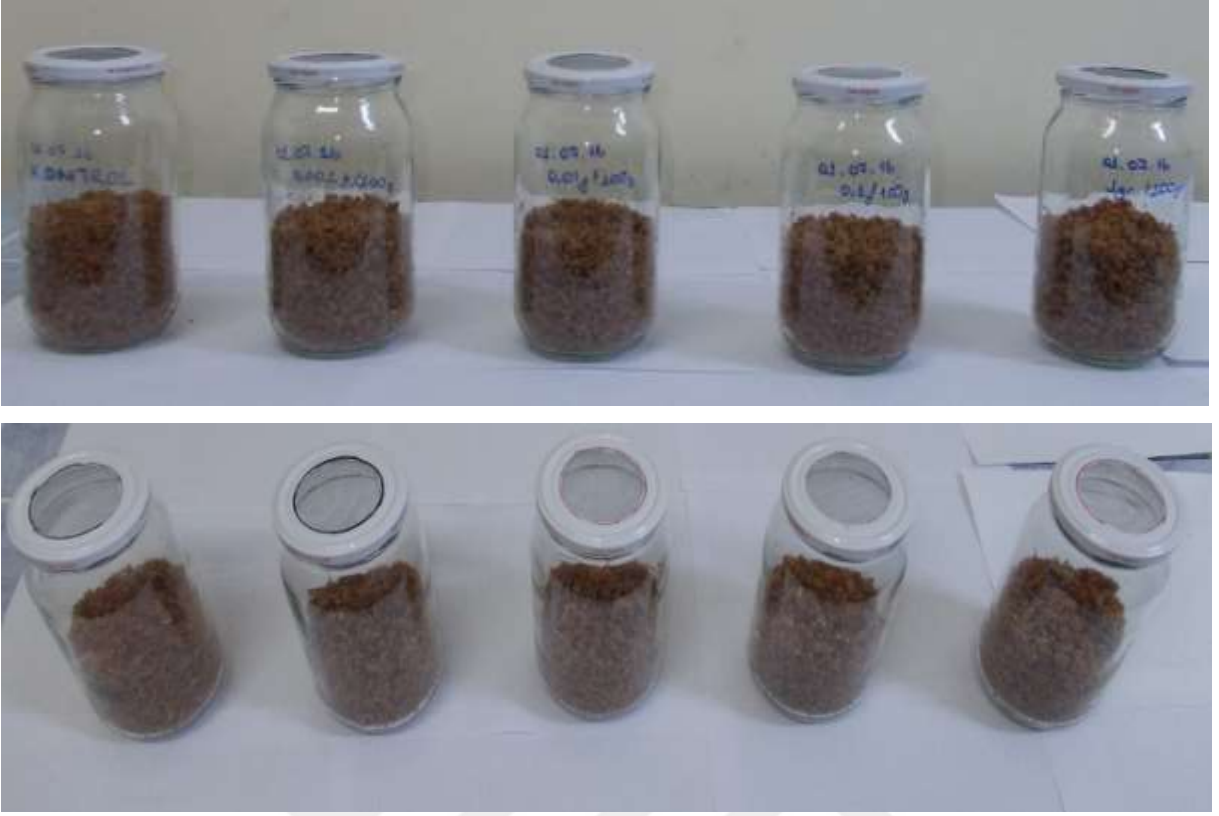
Beslenme deneylerinde kullanılacak olan *G. mellonella* larvaları, stok kültürden erginleşen dişi bireyler tarafından 30 ml'lik geniş ağız yapısına sahip olan vida kapaklı plastik bir kabın (Orlab, L190030, 35x55 mm) iç yüzeyine bırakılan yumurtaların açılması ile elde edildi. Bu dişi bireyler (2-3 adet) kapakları delikli olan bu plastik kaplara konulup, stok böcek kültürünün devam ettirildiği ortam şartlarında ( $28 \pm 2$  °C ve %  $65 \pm 5$  nisbi nem) bekletildi ve aynı şartlarda yumurta bırakmaları sağlandı. Yumurtadan yeni çıkan larvaların kaçmasını önlemek amacıyla caydırıcı olması için kabın kapağa yakın iç yüzeyine yaklaşık 1 cm kadar genişlikte gliserin sürüldü. Yumurtaların açılması ile serbest kalan birinci evre larvaları, zarar görmeyi engelleyici yumuşak uca sahip ve ucu gliserine batırılarak nemlendirilmiş bir fırça (No: 0, Goya Toray) ile içlerinde 200 g besin bulunan ortasında tel kafesi bulunan metal kapaklı orta boy cam kavanozlara (60x120 mm) bırakıldı. Böylelikle larvalar tarafından doğrudan besin yoluyla alınan piperazinin farklı konsantrasyonlarının böceğin ergin evreye kadar yaşama oranı, gelişme süresi, ergin ömür uzunluğu, yumurta verimi ve yumurtaların açılma oranına etkisi incelendi.

**Çizelge 3.1.** Bronskill (1961) tarafından geliştirilen yapay besin içeriği.

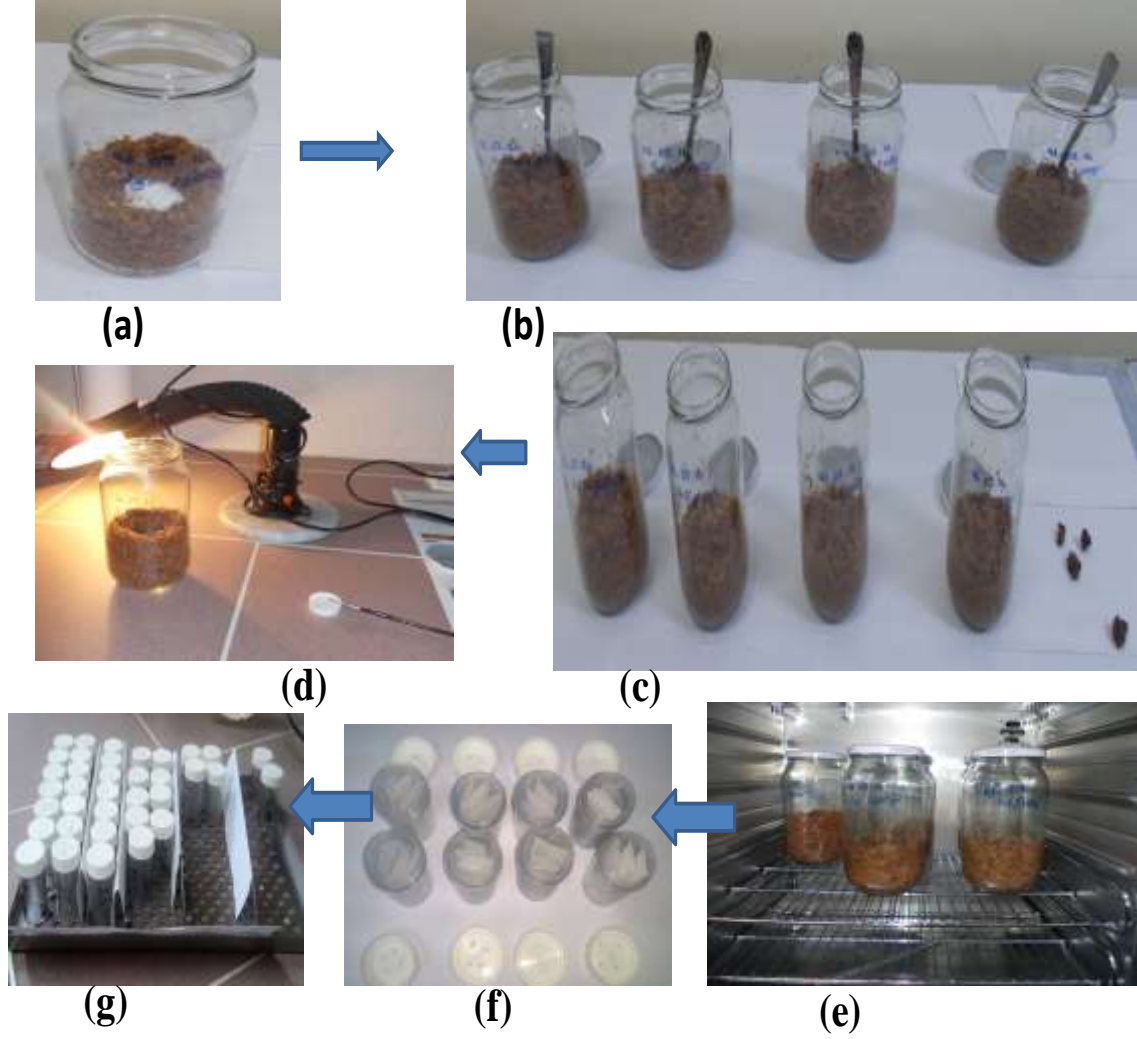
Besin bileşeni	Miktarı
Buğday Kepeği	420 g
Gliserin	150 ml
Saf Su	30 ml
Süzme Bal	150 ml
Öğütülmüş Koyu Renkli Eski Petek	20 g

### 3.4. BESLENME İÇİN DENEY DÜZENEĞİNİN HAZIRLANMASI VE LARVALARIN BESİNE AKTARILMASI

Bronskill (1961) tarafından geliştirilen besinin bileşenleri deneyde kullanıma yeterli miktarda tartılarak; 420 g buğday kepeği, 150 ml süzme bal, 150 ml gliserin (Merck, Darmstadt, Germany), 20 g öğütülmüş koyu renkli eski petek ve 30 ml saf su geniş bir kap içerisinde karıştırılıp homojen bir karışım oluşturularak besin hazırlandı. Hazırlanan besin bir litrelik cam kavanozlara (80x180 mm) 200g tartılarak dağıtıldı. Gerekli etiketlemeleri yapıldı. Piperazin; yapay besin hazırlanıp kavanozlara tartılıp konulduktan sonra kontrol besini (piperazin içermeyen) hariç diğer besinlere 100 g besin için 0,001, 0,01, 0,1 ve 1g olmak üzere tartılıp homojen karıştırılarak eklendi (Şekil 2.1). Kontrol besinine piperazin konulmadı. Oluşabilecek karışıklığı önlemek amacıyla kavanozlara gerekli etiketlemeler yapıldı. Besine aşılacak olan birinci evre larvalarının besine ilerleyişini görmek ve aşılama kolaylık sağlanması açısından besinin üzerine küçük bir parça bal peteği bırakıldı. Yumurtaların açılması ile serbest kalan larvalar ucu gliserine batırılarak nemlendirilmiş yumuşak uçlu bir fırça (No:0, Goya Toray) ile daha önceden hazırlanmış, içerisinde 200 g besin bulunan cam kavanozlara (80x180 mm) her kavanozda 20 larva olacak şekilde aşılandı. Kavanoz kapaklarının ortaları kesilerek, kesik kısımlarına denk gelecek şekilde küçük delikli metal teller yerleştirildi (Şekil 2.2). Hazır olan kavanozlar bu kapaklarla kapatılarak böcek kültürünün yapıldığı inkübatörlere konuldu. Günlük olarak larva gelişimleri gözlemlendi. Bu şekilde larvaların besin aracılığıyla aldığı piperazinin ergin evreye kadar yaşama oranı ve gelişme süreleri, ergin ömür uzunluğu, yumurta verimi ve açılma oranına etkisi incelemek için deneyler dörder defa tekrarlandı.



**Şekil 3.1.** Kontrol besini (piperazin içermeyen) ve içerisinde besin + piperazinin farklı konsantrasyonlarını içeren deney düzeneği (Nur Emine SEFER).



**Şekil 3.2.** Deneyin yapılış aşamaları a-) Kavanozlara belirtilen miktarda piperazin konsantrasyonlarının tartılıp eklenmesi, b-) Eklenen piperazinin besinle karıştırılması, c-) Besinin üzerine küçük bir parça bal peteği bırakılması d-)Serbest kalan larvaların besine aşılmasınada ışıktan yararlanılması e-) Hazırlanan kavanozların kültürünün yapıldığı inkübatörlere konulması f-) 7. evreye ulaşan larvaların içerisinde pelur kağıt bulunan kapağı delikli kaplara yerleştirilmesi g-) Gerekli etiketleme yapılan kapların inkübatörlere konulması (Nur Emine SEFER)

### 3.5. *G. MELLONELLA*'NİN YAŞAMA ORANI, GELİŞME SÜRESİ VE ERGİN ÖMÜR UZUNLUĞU İLE İLGİLİ DENEYLER

*G. mellonella*'nın birinci evre larvaları piperazinin farklı konsantrasyonlarını içeren yapay besinler ile beslendi. Deneylerin tümünde birinci evre larvaların aşılacağı besin kavanozları ve 7. evreye ulaşan larvaların pup olmaları için hazırlanan kaplar kısa bir günlük inceleme periyodu hariç sürekli olarak karanlık ortamda bekletildi. Birinci evre larvalar besine bırakıldıktan 15-16 gün sonra 7. evreye ulaşan larvaların tespiti için kavanozlar her gün

kontrol edildi. Gelişimlerini tamamlayan olgun (7. evre) *G. mellonella* larvalarının sayısı not alındı. Pup olmaları için içerisinde kuru bir ortam sağlamak amacıyla pelur kağıt (Şekil 3.2) bulunan 30 ml'lik plastik örnek kaplara (Orlab, L190030, 35x55 mm) içerisine her bir kaptaki bir adet larva bırakılıp, hava sirkülasyonunu sağlaması amacıyla kapağı delikli plastik kapaklarla kapatıldı. Bu plastik kaplara karışıklığı önlemek amacıyla gerekli etiketlemeler yapıldı.

Deney devamında da inkübatör temizliğine dikkat edildi. Kaplara 7. evre larvalarının pup olup olmadıkları gün aşırı bakılarak gerekli notlar alındı. Pup haline geçen *G. mellonella* larvalarından yaklaşık bir hafta sonra ergin bireyler elde edildi. Ergin evreye ulaşan bireylerin dişi/erkek tayini abdomenlerinin son segmentindeki genital yapıya ve erginlerinin vücut büyüklüğüne göre yapıldı not alındıktan sonra tekrar kaplarına konuldu.

Piperazinin farklı konsantrasyonlarda dişi ve erkek bireylerin yaşama süresine (ömür uzunluğu) etkisini belirlemek için yumurtadan yeni çıkmış *G. mellonella* (L.) larvaları piperazinin denenen miktarlarını içeren yapay besinler ile ergin evreye kadar beslendi. Her bir deney için 20 adet larva kullanıldı ve deneyler dörder defa tekrarlandı. Erginleşen bireyler 30 ml'lik, şeffaf, delikli, geniş ağızlı kapaklı plastik kaplara (ORLAB, L190030, 35x55 mm) birer adet bırakıldı. *G. mellonella* (L.) erginleri besin almadığı için deney süresince herhangi bir besin verilmedi. Bu erginler stok kültürün devam ettirildiği ortam şartlarında bırakıldı. Erginler, her gün belirli saatte kontrol edilip not alınarak en son erginin ölümüne kadar her erginin yaşama süresi belirlendi.

### **3.6. DIŞİLERİN YUMURTA VERİMİ VE AÇILMA ORANI**

Piperazinin farklı konsantrasyonlarını içeren besinle yetiştirilen *G. mellonella* dişilerinin yumurta verimine piperazinin etkisini incelemek için yumurtadan yeni çıkan larvalar, ergin evreye kadar beslendi. *G. mellonella* dişileri delikli kapaklı, geniş ağızlı, plastik kaplara her kaba bir dişi olmak üzere konuldu. *G. mellonella* erginleri besin almadığı (Charriere and Imford 1997) için bu dişilere yumurta bırakma süresince besin verilmedi. Dişilerin yumurta verimini ve açılma oranını belirlemek için, dişi bireylerin yaşadıkları süre boyunca bıraktıkları yumurtalar sayıldı. Bırakılan yumurtalar siyah bir zemin üzerine konulan petri kutusu içinde mikroskop ile sayıldı ve fotoğrafları çekildi. Bırakılan yumurtalar sayılıp açılması için stok kültürünün bulunduğu ortamda bekletildi. Yumurta üretimi, bir günde dişi



başına bırakılan yumurta sayısı baz alınarak değerlendirildi ve dışının verimliliği olarak belirtildi. Her gün açılan yumurtalar aynı şekilde siyah bir zemin üzerinde petri kutusunda sayılarak ortalama sayısı belirlendi ve yumurtaların açılma oranları (fertilite) tespit edildi. Kontrol ve piperazinin her bir konsantrasyonu için yumurta verimini ve açılma oranını hesaplamak amacıyla deneyler dört defa tekrarlandı ve deneyden çıkan dışilerin bıraktığı yumurtalar kullanıldı.

Deney için besinin hazırlanması ve kavanozlara larvaların aşılmasında kısa bir günlük inceleme periyodu hariç beslenme deneylerinin hepsi böceklerin stok kültürünün yetiştirildiği şartlarda yapıldı. Besinin hazırlanması, yumurtaların elde edilmesi ve bu yumurtalardan çıkan larvaların besine aşılmasında işlemleri tamamen aseptik olmayan şartlarda gerçekleştirildi (İçen et al. 2005, Büyükgüzel et al. 2007, Büyükgüzel and Kalender 2007). Laing ve Hagen (1970)'nin meyve güvesi *Grapholitha molesta* (Busck) ile Campos vd. (1990)'in mısır kurdu *Ostrinia nubilalis* (Hüb.) için kullandığı yöntemler temel alındı ve bir ölçüde değişiklik yapılarak bu işlemler uygulandı. Yapılan deneylerde kullanılan besin kaba bir besin olması ve aynı zamanda bir çok lepidopter türünün birinci evre larvalarında olduğu gibi *G. mellonella* larvalarının da ilk evrelerinde besin ortamında ölüm oranının yüksek olması, ölen larvaların içlerinin boşalıp kurumaması ve göz ile görülemediği için besine aşılana her bir larva olgun evreye ulaşmaya kadar günlük olarak izlenemediğinden (Zalucki et al. 2002) ötürü yaşama oranı tespit edilirken yaşayan larva sayısı başlangıçta besine aşılana olan larvaların sayısı kabul edildi.

### 3.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*G. mellonella*'nın farklı evrelerine (7. evre, pupa, ergin) ulaşan bireylerin yüzde olarak oranı yaşama, bu evrelere ulaşmaları için geçen süre gün olarak gelişme, ergin evreye ulaştıktan sonra hayatta kaldıkları süre gün olarak ömür uzunluğu, bırakılan yumurta sayısı ve açılma oranı dışilerin verimliliği üzerindeki etkisi olarak belirlendi.

Deney için yapılan tüm çalışmalar dörder defa tekrarlandı. Piperazinin *G. mellonella*'nın yaşama, gelişme, ergin ömür uzunluğu, yumurta verimi ve yumurta açılma oranı ile ilgili deneylerin değerlendirilmesi tek yönlü "Varyans Analizi" (ANOVA) (SPSS 1997), ortalamalar arasındaki farkın önemini belirlemek için "LSD Testi" (SPSS 1997), yaşama ile ilgili verilerin değerlendirilmesinde " $\chi^2$  (Chi Square) Testi (Snedecor and Cochran 1989) kullanıldı. Ortalamalardaki farkın önemi 0,05 olasılık seviyesinde analiz edildi.

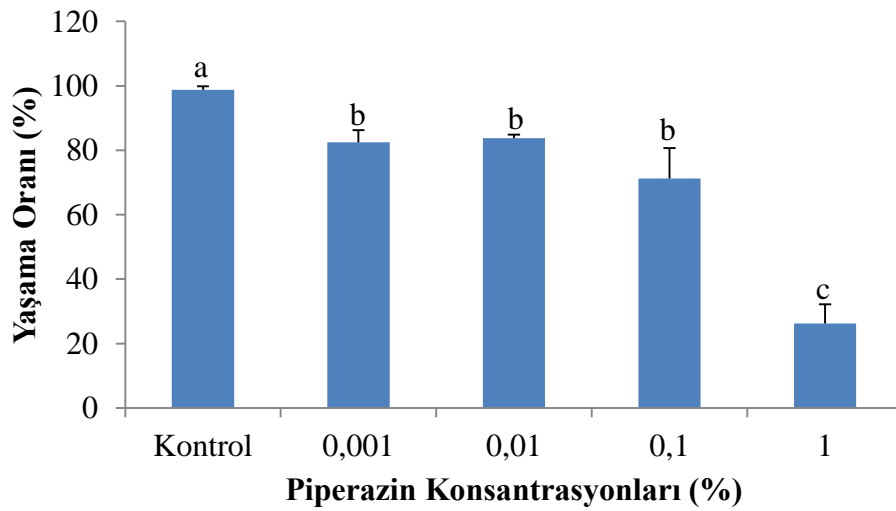


## BÖLÜM 4

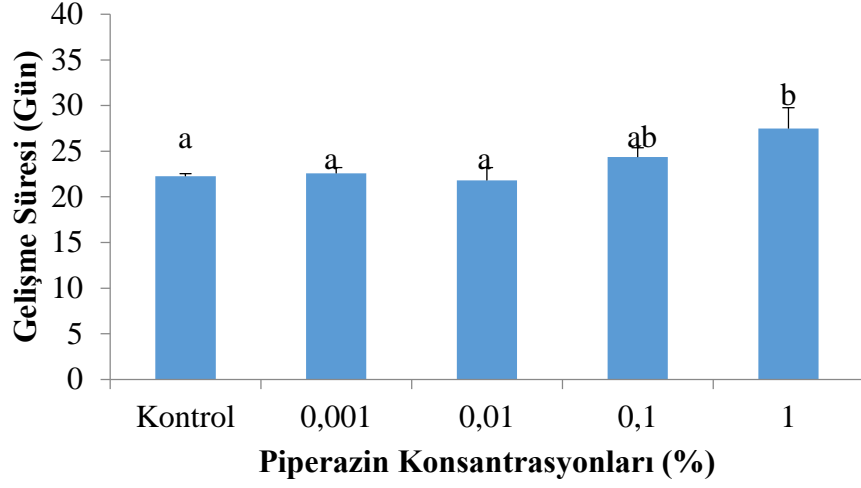
### ARAŞTIRMA BULGULARI

#### 4.1. PİPERAZİNİN *G. MELLONELLA* LARVALARININ YAŞAMA ORANI VE GELİŞME SÜRESİNE ETKİSİ

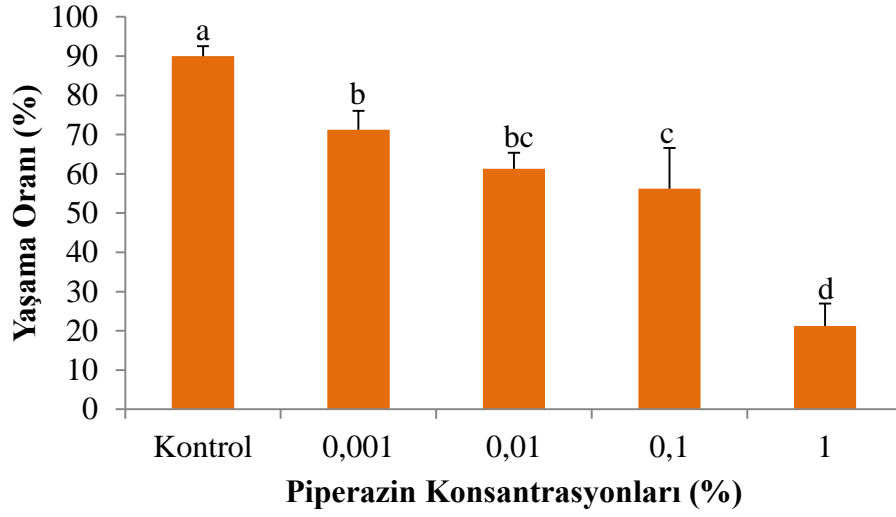
Piperazinin tüm besinsel konsantrasyonları larval evrede (7.evre) ve larva sonrası evrelerde (pup ve ergin evreler) yaşayan bireylerin yüzdesini önemli derecede düşürdü. Bu antihelmintik maddenin larval yaşama oranındaki olumsuz etkisi sırasıyla pup ve ergin evreye doğru daha da artmış olup, piperazinin en düşük besinsel konsantrasyonu ergin evrede yaşayan bireylerin yüzdesini % 18 oranında önemli derecede azalttı. Piperazinin yüksek konsantrasyonları 7. evreye ulaşma süresini uzatmış olup bu antihelmintik maddenin en yüksek konsantrasyonu (% 1) larval gelişme süresini istatistiksel olarak önemli derecede uzattı. Benzer etki pup olma süresinde de kaydedildi. Gelişme süresine en olumsuz etki piperazinin denenen yüksek konsantrasyonları (% 0,1 ve 1) tarafından ergin evreye ulaşma süresi üzerinde de yapıldı (Şekil 4.1-4.6).



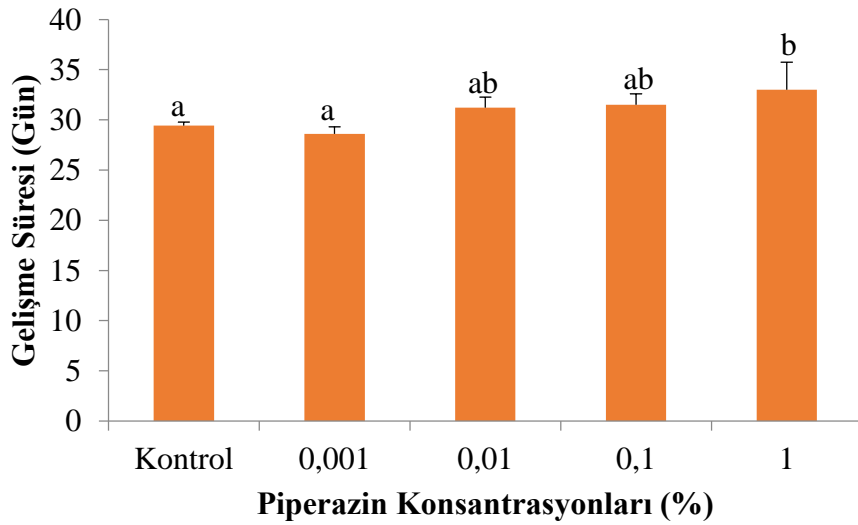
Şekil 4.1. Piperazinin *G. mellonella*'nın larval yaşama oranına etkisi.



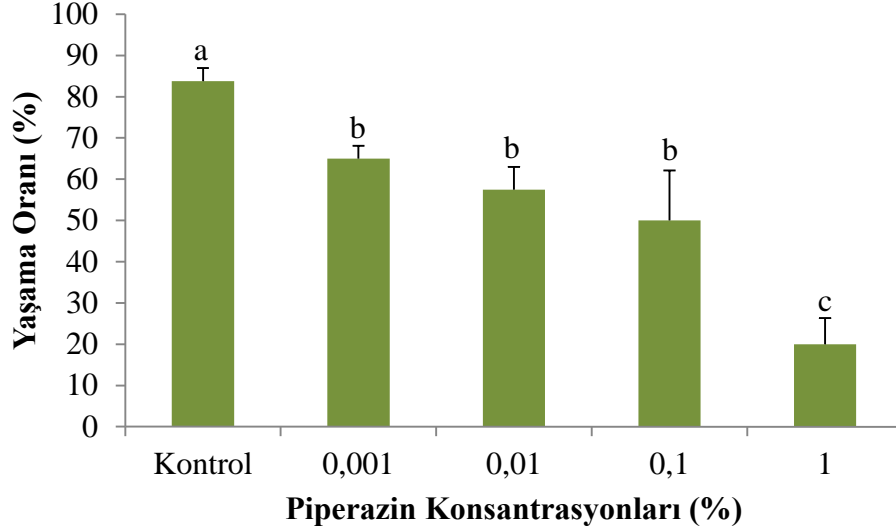
Şekil 4.2. Piperazinin *G. mellonella*'nın larval gelişme süresine etkisi.



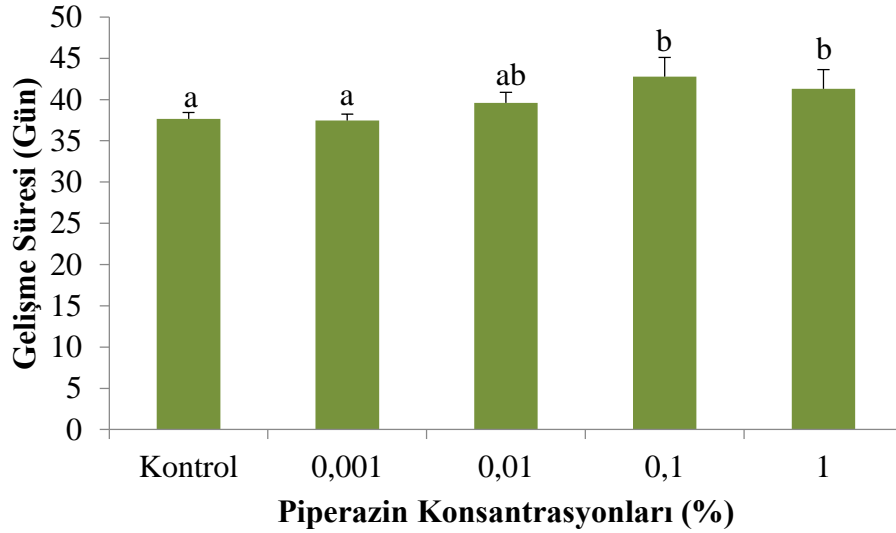
Şekil 4.3. Piperazinin *G. mellonella*'nın pupal yaşama oranına etkisi.



Şekil 4.4. Piperazinin *G. mellonella*'nın pupal gelişme süresine etkisi.



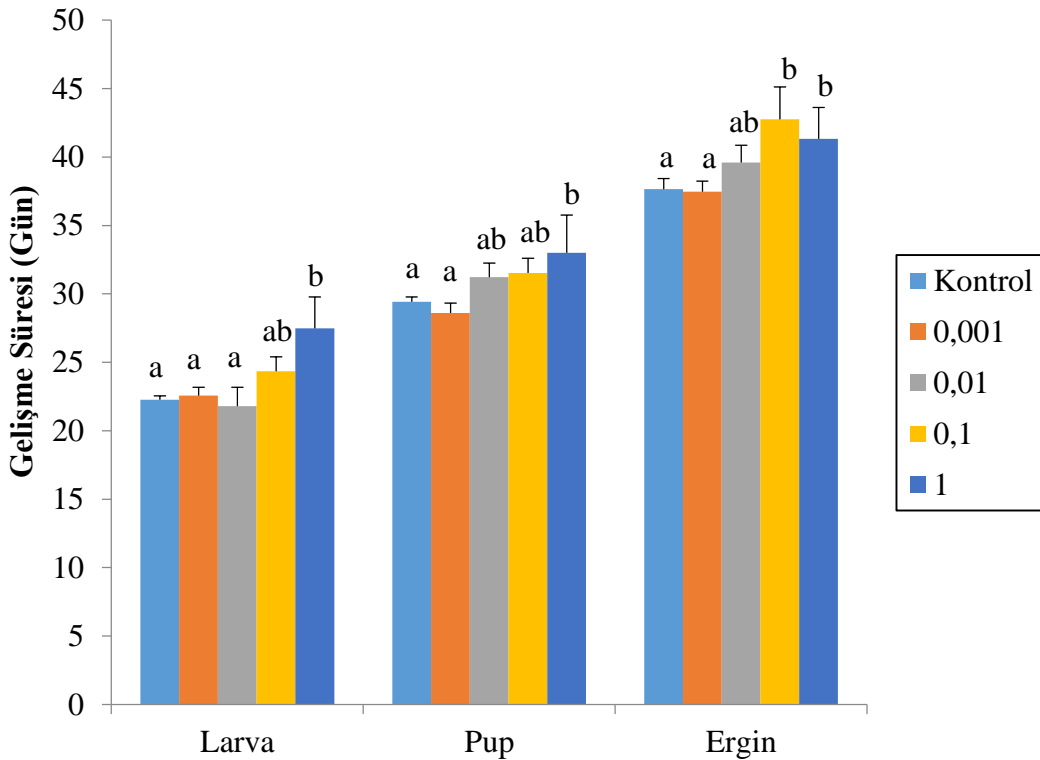
Şekil 4.5. Piperazinin *G. mellonella*'nın ergin yaşama oranına etkisi.



Şekil 4.6. Piperazinin *G. mellonella*'nın ergin gelişme süresine etkisi.

Piperazinin en yüksek konsantrasyonunu içeren besin 7. evreye ulaşan larvaların oranını %  $26,25 \pm 5,96$ 'ya, pup olma oranını %  $21,25 \pm 5,69$ 'a, ergin olma oranını ise %  $20,00 \pm 6,37$ 'ye düşürdü. Piperazin içermeyen kontrol besini ile beslenen birinci evre larvaları  $22,27 \pm 0,28$  günde 7. evreye,  $29,43 \pm 0,34$  günde pupa evresine,  $37,66 \pm 0,77$  günde ise ergin evreye ulaştı. Kontrol besini ile beslenen larvalar ile kıyaslandığında bu antihelmintik maddenin en yüksek konsantrasyonu dışında, düşük konsantrasyonlarını içeren besinler ile beslenen larvaların 7. larval evreye ulaşma süreleri ve pup olma süreleri istatistiksel olarak etkilendi. Buna karşılık ergin evreye ulaşma süresi piperazinin % 0,1'lik konsantrasyonundan itibaren önemli derecede uzatıldı (Şekil 4.7, Çizelge 4.1). Piperazinin düşük konsantrasyonlarını içeren besinler (% 0,001 ve 0,01) 7. larval evreye, pup ve ergin

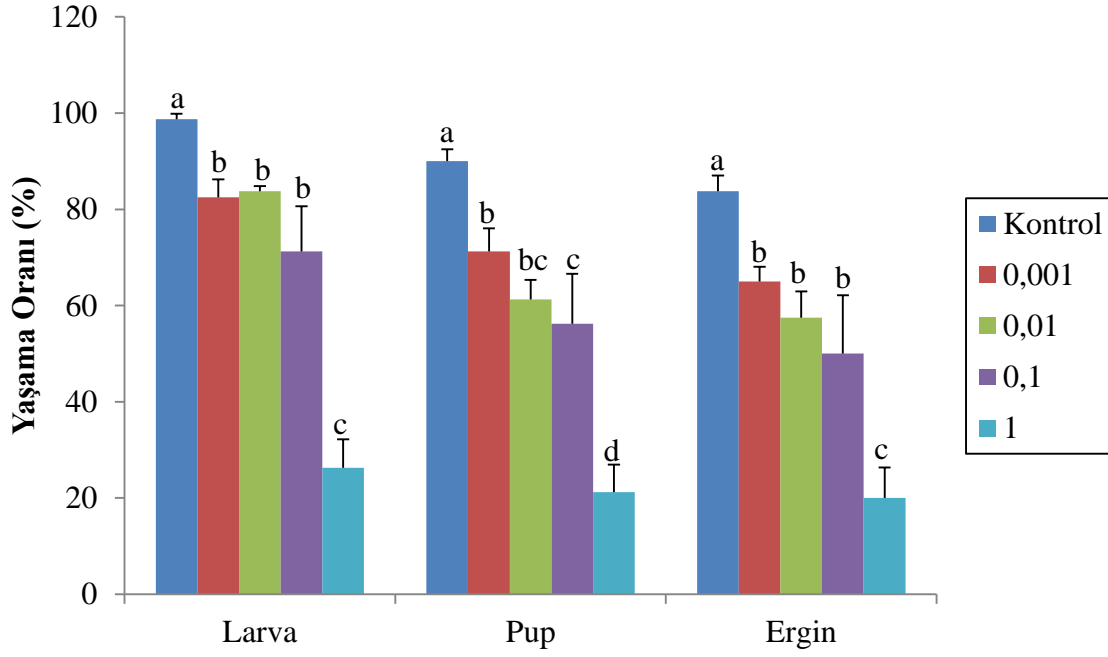
evrelere ulaşma süresi üzerinde önemli etki yapmadı. Besine % 0,1 oranında piperazin ilave edildiğinde 7. evreye ulaşma süresi ve pup evresine ulaşma süresi ortalama 2 gün uzadı, ancak kontrol grubu ile önemli bir fark oluşmadı. Bu besin birinci evre larvalarının erginleşme süresini  $37,66 \pm 0,77$  günden  $42,76 \pm 2,35$  güne istatistiksel olarak önemli derecede uzatmış olup bu larvalar ortalama 5 gün daha geç ergin evreye ulaşmıştır. Besine ilave edilen en yüksek piperazin konsantrasyonu böceğin birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli derecede geciktirdi. Piperazinin bu konsantrasyonu 7. evreye ulaşma süresini  $22,27 \pm 0,28$  günden  $27,49 \pm 2,28$  güne ortalama 5 gün, pup olma süresini  $29,43 \pm 0,34$  günden  $33,01$  güne ortalama 4 gün önemli derecede uzattı.



Şekil 3.7. Piperazinin *G. mellonella*'nın larva, pup ve ergin evreye ulaşma süresine etkisi.

Kontrol besininde larvaların %  $98,75 \pm 1,08$ 'i 7. evreye ulaşırken bu larvaların %  $90,00 \pm 2,5$ 'i pup evresine, %  $83,75 \pm 3,24$ 'ü ise ergin evreye ulaştı. Bu besine 0,001 gr (% 0,001) piperazin ilave edildiğinde 7. evreye ulaşan larva oranı %  $82,50 \pm 3,75$ 'e önemli derecede düştü. Bu besinde pupa ve ergin olma oranı da önemli derecede düşmüş olup pup oranı %  $90,00 \pm 2,5$ 'den %  $71,25 \pm 4,8$ 'e, ergin olma oranı da %  $83,75 \pm 3,2$ 'den %  $65,00 \pm 3,06$ 'ya önemli derecede azaldı (Şekil 4.8, Çizelge 4.1). Besindeki piperazin miktarı % 0,01 oranına artırıldığında 7. evreye ulaşan larva oranı %  $83,75 \pm 1,08$ 'e düşerken, pup olma oranı %  $61,25 \pm 4,09$ 'e, ergin olma oranı ise %  $57,50 \pm 5,44$ 'e düştü. Piperazinin % 0,1'ini içeren besinde

beslenen larvalar kontrol besinine göre % 27'lik bir azalma ile %  $71,25 \pm 9,41$  oranında 7. evreye ulaştı. Bu besin ile larva sonrası evrelerde de yaşama oranı üzerinde benzer sonuçlar elde edildi. Bu besinle beslenen larvaların %  $50,25 \pm 10,36$ 'ı pup % 50'si ergin oldu.



**Şekil 4.8.** Piperazinin *G. mellonella*'nın larva, pup ve ergin olma oranına etkisi.

Piperazinin kontrol grubu ve yüksek konsantrasyonlar karşılaştırıldığında böceğin larval evre, pup evresi ve ergin evrede konsantrasyonlar arası farklar görülmüştür. Yüksek konsantrasyonları deneyde böceğin gelişim evrelerinde değişikliğe sebep olmuştur; deneyde gelişimini tamamlayamayan larva, pup evresine geçememiş larva, pup evresine geçmesine rağmen ergin evreye ulaşamamış pup görünümünü ortaya çıkarmıştır. Kontrol grubunda 7. evreye ulaşan larvaların büyüklüğü ve iriliği ile yüksek konsantrasyonlardaki larvalar arasında fark görülmüş olup, larvaların boyları daha kısa, yapıları daha küçük gözlenmiş olup pupal evreye ulaşamayan gelişmesini tamamlayamayan, koyu renkli larvalar görülmüştür (Şekil 4.9 ve Şekil 4.10). Yine aynı şekilde konsantrasyonlar arttıkça kontrol grubundaki pupların büyüklüğü ile yüksek konsantrasyonlardaki puplar arasında fark görülmüş olup; yüksek konsantrasyonlarda puplarda boyutsal farklılıklar ve renklerinde değişiklikler, daha koyu renkli esmer görünümlü puplar ve ergin evreye ulaşamayan puplar izlenmiştir (Şekil 4.11 ve Şekil 4.12). En yüksek piperazin konsantrasyonunda larvalar ortalama 5 gün daha geç ergin evreye ulaşmıştır. Yüksek konsantrasyondaki erginler ile kontrol grubu erginlerin fiziksel özellikleri arasında fark görülmemiştir (Şekil 4.13 ve 4.14).



**Şekil 4.9.** Kontrol grubunda 7. evre larvalarının görünümü (Nur Emine SEFER).



**Şekil 4.10.** Yüksek piperazin konsantrasyonlarında *Galleria mellonella* larvalarının larval evreyi tamamlayamamış ve pup evresine geçememiş halleri, larval gelişim bozuklukları (Fotoğraf: Nur Emine SEFER).





Şekil 4.11. Kontrol grubunda *Galleria mellonella* pupalarının görünümü (Nur Emine SEFER).



Şekil 4.12. Yüksek piperazin konsantrasyonlarında *Galleria mellonella* pupalarının görünümü, koyu renkli ve ergin evreye geçememiş halleri (Emine SEFER).



Şekil 4.13. *Galleria mellonella* erginlerinin görünümü (Nur Emine SEFER).



**Şekil 4.14.** Yüksek piperazin konsantrasyonlarında *Galleria mellonella* erginlerinin görünümü (Nur Emine SEFER).

**Çizelge 4.1.** Piperazinin *G. mellonella* larvalarının yaşama oranı ve gelişme süresine etkisi.

Piperazin (g/100g)	7. evreye ulaşan larva oranı (%) (Ort* ± S.H) <sup>†</sup>	7. evreye ulaşma süresi (gün) (Ort* ± S.H) <sup>†</sup>	Pup olma oranı (%) (Ort* ± S.H) <sup>†</sup>	Pup olma süresi (gün) (Ort* ± S.H) <sup>†</sup>	Ergin olma oranı (%) (Ort* ± S.H) <sup>†</sup>	Ergin olma süresi (gün) (Ort* ± S.H) <sup>†</sup>
0,000 <sup>§</sup>	98,75 ± 1,08a	22,27 ± 0,28a	90,00 ± 2,5a	29,43 ± 0,34a	83,75 ± 3,24a	37,66 ± 0,77a
0,001	82,50 ± 3,75b	22,58 ± 0,61a	71,25 ± 4,8b	28,60 ± 0,72a	65,00 ± 3,06b	37,47 ± 0,78a
0,01	83,75 ± 1,08b	21,81 ± 1,38a	61,25 ± 4,09bc	31,22 ± 1,04ab	57,50 ± 5,44b	39,60 ± 1,27ab
0,1	71,25 ± 9,41b	24,35 ± 1,04ab	56,25 ± 10,36c	31,52 ± 1,08ab	50,00 ± 12,11b	42,76 ± 2,35b
1	26,25 ± 5,96c	27,49 ± 2,28b	21,25 ± 5,69d	33,01 ± 2,75b	20,00 ± 6,37c	41,32 ± 2,31b

\*Dört tekrarın ortalaması, her bir tekrar için 20 larva kullanıldı.

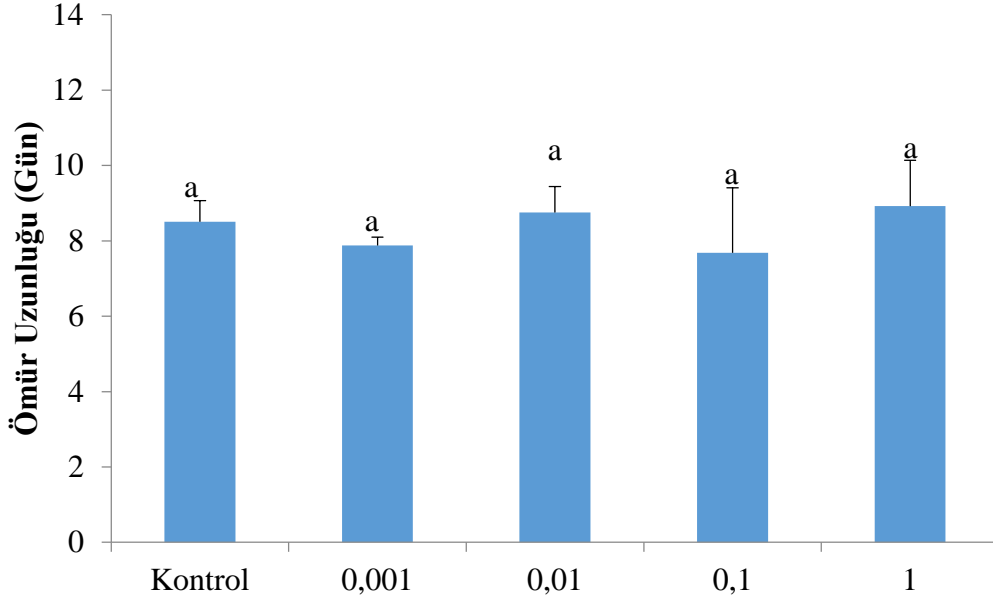
<sup>†</sup>Aynı sütunda aynı harfi içeren değerler birbirinden farklı değildir, P > 0,05 ( $\chi^2$  testi, LSD Testi).

<sup>§</sup>Kontrol besini (Piperazin içermeyen).

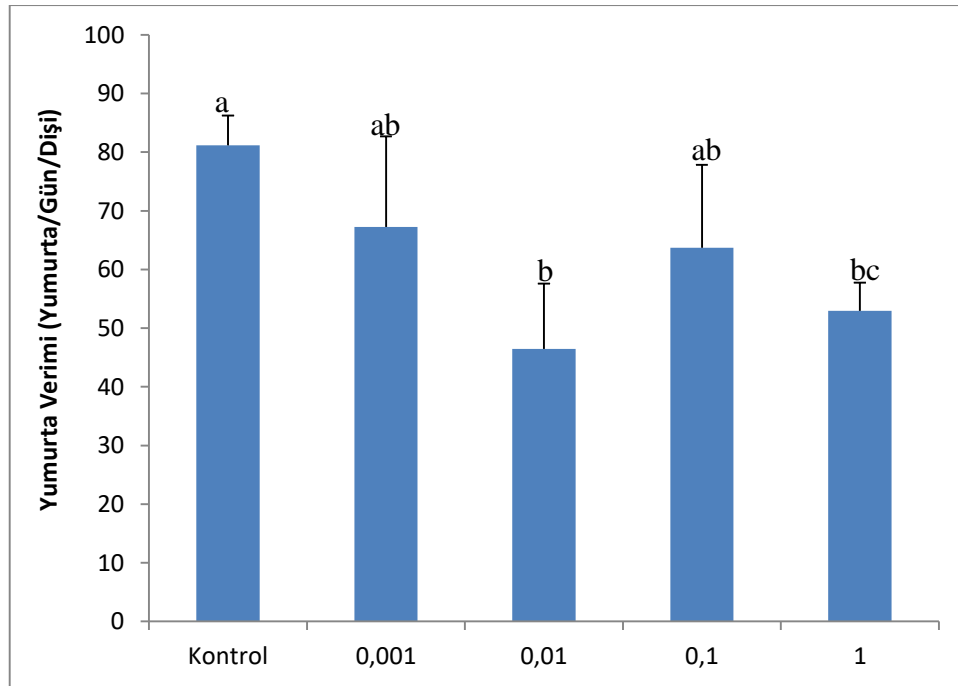
Besine ilave edilen enyüksek piperazin konsantrasyonu böceğin birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli

#### 4.2. PİPERAZİNİN *G. MELLONELLA*'NİN ÖMÜR UZUNLUĞU, YUMURTA VERİMİ VE AÇILMA ORANINA ETKİSİ

Besine ilave edilen en yüksek piperazin konsantrasyonu böceğin birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli derecede geciktirdi. Piperazinin bu konsantrasyonu ergin olma süresini  $37,66 \pm 0,77$  günden  $41,32 \pm 2,31$  güne ortalama 4 gün önemli derecede uzatmıştır (Şekil 4.15).



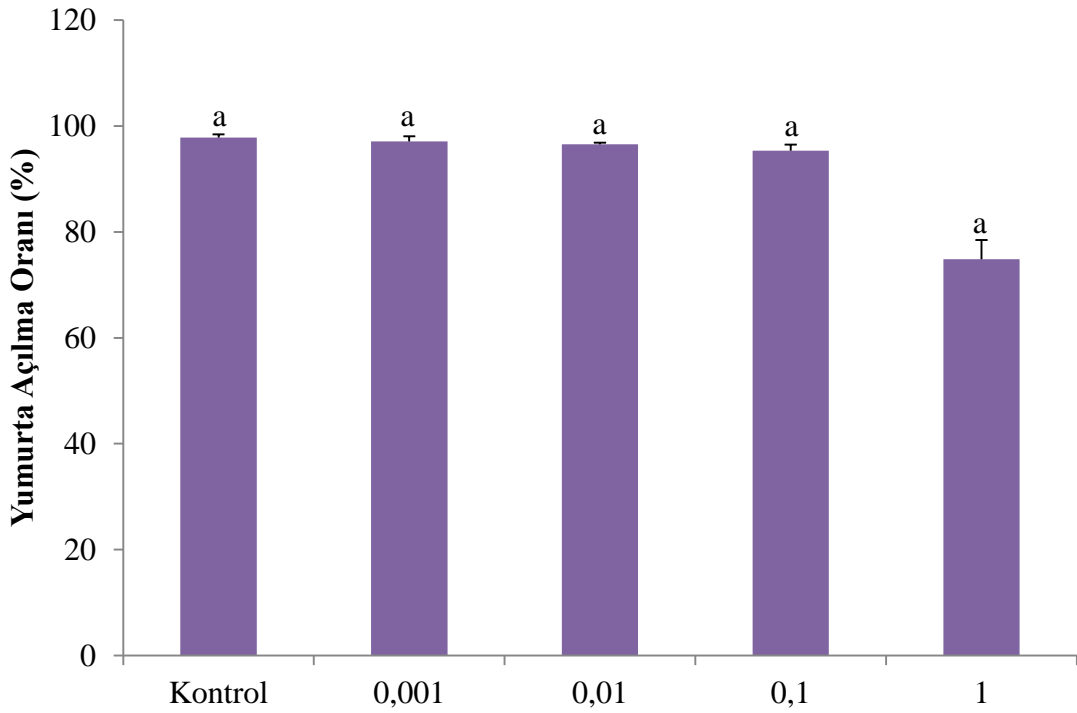
Şekil 4.15. Piperazinin *G. mellonella*'nın ergin ömür uzunluğuna etkisi.



Şekil 4.16. Piperazinin *G. mellonella* dişilerinin yumurta verimine etkisi.

Ergin öncesi evrelerin tersine, piperazin yumurta verimi dışında erginlerin biyolojik özellikleri üzerinde önemli etkiye sahip olmadı. Piperazinin en yüksek besinsel miktarı (% 1) dişilerin bir günde bıraktığı yumurta sayısını  $81,17 \pm 5,09$ 'dan  $52,93 \pm 4,80$ 'e önemli derecede düşürdü (Şekil 4.16. ve Çizelge 4.2.).

Bu antihelmintik maddenin denenen en yüksek konsantrasyonu yumurta açılımını  $97,85 \pm 0,59$ 'dan  $74,84 \pm 3,66$  düşürmesine rağmen kontrol ile arasında istatistiksel bir fark oluşmadı (Şekil 4.17. ve Çizelge 4.2.).



Şekil 4.17. Piperazinin *G. mellonella* dişilerinin yumurta açılımına etkisi.

**Çizelge 4.2.** Piperazinin *G. mellonella*'nin ergin ömür uzunluğu, yumurta verimi ve açılma oranına etkisi.

(g/100g)	Ergin ömür uzunluğu (gün)	Yumurta verimi (yumurta/gün/dişi)	Açılma oranı (%)
	(Ort* ± S.H)†	(Ort* ± S.H)†	(Ort* ± S.H)†
0,000 <sup>§</sup>	8,51 ± 0,56	81,17 ± 5,09	97,85 ± 0,59
0,001	7,88 ± 0,22	67,22 ± 15,46	97,09 ± 0,99
0,01	8,75 ± 0,69	46,46 ± 11,12	96,53 ± 0,34
0,1	7,68 ± 1,73	63,72 ± 14,11	95,35 ± 1,17
1	8,92 ± 1,22	52,93 ± 4,8	74,84 ± 3,66

\*Dört tekrarın ortalaması, her bir tekrar için 20 ergin kullanıldı.

† Aynı sütunda aynı harfi içeren değerler birbirinden farklı değildir, P > 0,05 (LSD Testi).

§ Kontrol besini (Piperazin içermeyen).

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

Bu çalışma kullanılan antihelmintik madde olan piperazinin besine eklenen konsantrasyon farklılıklarının *G. mellonella*'nın ergin evreye kadar yaşam ve gelişimi ile böceğin gelişme süresine etkisini açıkça göstermiştir. Besine ilave edilen piperazinin besinsel yüksek miktarları *G. mellonella* larvalarının ergin evreye doğru yaşama oranını düşürmüş, en yüksek piperazin konsantrasyonunun böceğin birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli derecede geciktirdiği tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda uygulanan bazı geleneksel ve yeni kuşak antibiyotik maddeler *G. mellonella* üzerinde piperazinin etkisine benzer şekilde etkiler göstermiştir. Daha önce çalışılan antihelmintik maddelerin de benzer etkileri gösterilmiştir. Bu antihelmintik maddelerin böcekler üzerindeki etkilerini araştırmak için daha önce salisilanilid grubundan niklozamid; benzimidazol grubundan triklabendazol, mebendazol, oksfendazol ve oksiklozanidin ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Büyükgüzel ve Kayaoğlu 2014, Kılıç vd. 2015, Çalık et al. 2015, Sugeçti et al. 2016, Çelik 2017).

Antihelmintik maddelerden salisilanilid grubundan olan niklozamidin kullanıldığı bir çalışmada bu maddenin böceğin yaşama oranlarını düşürdüğü (7. evre larva, pup ve ergin evrelerde) besinsel yüksek konsantrasyonun (% 1,0) ergin gelişme süresini uzattığı ve erkek bireylerin ömür uzunluklarını uzattığı görülmüştür (Büyükgüzel ve Kayaoğlu 2014). Niklozamid, triklabendazol, mebendazol ve oksfendazolun denendiği diğer çalışmalarda böceğin 7. evreye ulaşan larva oranının, pup ve ergin olma oranının azaldığı tespit edilmiştir (Kılıç vd. 2015, Çalık et al. 2015, Sugeçti et al. 2016, Çelik 2017).

Yapılan bu çalışmada da piperazin heksahidratın tüm besinsel konsantrasyonlarının larval evrede (7.evre) ve larva sonrası evrelerde (pup ve ergin evreler) yaşama oranını önemli derecede düşürdüğü görülmüş olup, bu verileri daha önce yapılan çalışmalarla elde ettiğimiz sonuçları desteklemiştir. Triklabendazolün % 0,1'lik besinsel konsantrasyonunun böceğin pupa evresine ve ergin evreye ulaşma oranını önemli derecede düşürdüğü görülmüş olup,

benzer etki oksiklozanidin % 0,3'lük besinsel konsantrasyonunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da larval, pupal ve ergin evreye ulaşma oranlarını anlamlı bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir (Çelik 2017, Kılıç vd. 2015).

Çalışmamızda piperazinin düşük besinsel konsantrasyonlarıyla beslenen larvaların 7. larval evreye ulaşma süreleri ve pup olma sürelerinin istatistiksel olarak etkilenmediği belirlenmiştir. Buna karşılık % 0,1'lik besinsel konsantrasyondan itibaren ergin evreye ulaşma süresinin önemli derecede uzadığı görülmüştür. Piperazinin % 1'lik besinsel konsantrasyonu böceğin birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli derecede geciktirmiştir. Oksiklozanid kullanılan bir çalışmada besinsel tüm konsantrasyonların böceğin gelişme süreleri üzerinde (larval, pupal ve ergin evreler) istatistiksel olarak önemli olmayıp; gelişme süreleri üzerinde 1-2 gün geciktirici etki yaptığı belirlenmiştir. Piperazin kullanılan çalışmamızda ise % 1'lik besinsel konsantrasyon ergin olma süresini  $37,66 \pm 0,77$  günden  $41,32 \pm 2,31$  güne ortalama 4 gün önemli derecede uzatmıştır.

Piperazin kullanılan bu çalışmamızda *G. mellonella*'nın ergin bireylerinin ömür uzunluğuna etkisinde tüm besinsel konsantrasyonların istatistiksel olarak önemli bir etkisi görülmemiştir. Benzer sonuçlar ise oksfendazol ve oksiklozanidin ile yapılan çalışmalarda da görülmüştür. Oksiklozanidin kullanılan çalışmada tüm konsantrasyonların ergin bireylerinin ömür uzunluğuna istatistiksel olarak etki göstermediği; oksfendazol kullanılan çalışmada düşük oksfendazol konsantrasyonlarının dişi ergin ömür uzunluğu üzerinde önemli etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Sugeçti et al. 2016).

Bazı yumurta parazitoidleri (*Trichogramma* türleri) ile yapılan benzer araştırmalar besin ortamlarına küf ve mantar kontaminasyonunu önlemek için eklenen nistatin, sodyum benzoat ve metil *p*-hidroksibenzoat gibi bazı geleneksel antifungallerin böceğin ölüm oranını artırdığını göstermiştir (Xie vd. 1986, Grenier and Liu 1990, 1991). Bu çalışmada da benzer şekilde, piperazinin yüksek konsantrasyonları böceğin tüm gelişme evrelerindeki yaşama oranını düşürmüş ve gelişme süresini uzatmıştır.

Besindeki piperazin konsantrasyonlarının besinin fiziksel ve kimyasal bileşimini etkilemesi sonucu besinsel kalitede değişiklik oluşturabileceği beklenebilir. Bu sebeple kullanılan besinin bileşenleri arasındaki dengenin değişimi sonucu larvaların beslenme davranışı üzerinde değişiklik olabilir ve bununla birlikte besin tüketim oranlarında azalmalar



gözlenebilir. Böcek beslemede kullanılan besinlerdeki besin içeriğinin bozulmasının ve besinsel kalitesinin düşüklüğünün bu besinle yetiştirilen erginlerin fizyolojik ve biyolojik özelliklerini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Slansky and Scriber 1985). Böylelikle bizim uyguladığımız çalışmayla bu konudaki görüşümüz desteklenmektedir. Ayrıca kimyasal yapısı değişmiş doğal besin ile beslenen bir örümcek türü *Pardosa prativaga* (L. Koch)'da antioksidan enzimatik savunmanın zayıfladığı (GST'nin aktivitesinin azaldığı) tespit edilmiştir (Nielsen and Toft 2002).

Tarımsal bitkilere zarar veren böceklerin büyük bir bölümünü Lepidoptera takımına ait böcekler oluşturmaktadır. Tarımsal zararlılarla kimyasal savaşında yoğun ve gereksiz ilaç kullanımı, doğal dengenin bozulması, çevre kirlenmesi ve zararlıların kısa sürede direnç oluşturması gibi pek çok probleme sebep olmaktadır. Bu gibi sebeplerle böceklerin laboratuvar şartlarında yetiştirilmeleri ve bu sebeple de yapay besin geliştirme çalışmaları hızlanmıştır. Mikrobiyal kontaminasyonlara yapay besinlerle yetiştirilen böceklerde rastlanıldığından, buna çözüm olarak antimikrobiyal maddelerin besinlere ilave edilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır (Clark et al. 1985, Costa et al. 1997).

Diptera takımına ait olan *Agria affinis* (Fall.) (Diptera: Sarcophagidae)'in farklı antibakteriyel ve antifungal antibiyotikleri içeren besinler ile yetiştirilmesi sonucunda bu böceklerin son larva evresine gelişmesinin geciktiği, pup ve erginlerin oranlarının azaldığı, vücutlarında şekillenen yapısal bozukluklar olduğu gözlenmiştir (Singh and House 1970a, b, c). Benzer etkiler diğer bir Dipter olan böcek *Phryxe caudata* (Rondani) (Diptera: Tachinidae) üzerinde de gözlenmiştir (Grenier 1977). Bu konuda yapılan önemli bir çalışmada sentetik besine ilave edilen penisilin, streptomisin ve rifampisin Hymenoptera *P. turionellae*'nin yaşama oranını düşürdüğü ve gelişimini geciktirdiği belirlenmiştir (Büyükgüzel ve Yazgan 1996).

Bu çalışmada antihelmintik madde olarak besinde kullanılan piperazinin besinin kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Antihelmintik bir madde olan mebendazol (Çalık et al. 2015), triklabendazol (Kılıç vd. 2015), oksfendazol (Sugeçti et al. 2016), oksiklozanid (Çelik 2017) ile *G. mellonella* üzerinde yapılan önceki beslenme deneylerinde böcek üzerindeki olumsuz etkilerin besinin değişmesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

*G. mellonella* ile ilgili yapılan bir çalışmada böceğin gelişme özellikleri, besinsel ihtiyaçları, ekolojik adaptasyonu ile entomolojik araştırmalar için model bir böcek olarak

kullanılabileceği belirtilmiştir (Beck 1960). İnsan ve hayvan hastalıklarının tedavisi amacıyla kullanılan penisilin ve streptomisin Büyükgüzel and Kalender (2007, 2008, 2009) tarafından yürütülen bir çalışmada kullanılmıştır. Çalışma sonucunda *G. mellonella*'nın yaşama, gelişme, vücut ağırlığı ve total protein miktarı üzerinde olumsuz etkiler görülmüştür. Piperazin böceğin yaşama oranını parazitlerde olduğu gibi sinir hücresi zarlarını hiperpolarize (aşırı uyarma) ederek ve sinir uyarılarının kaslara geçmesini önleyerek düşürmüş olabilir (Martin 1982, 1985, 1997). Bu görüşü desteklemek için detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Piperazin nematod kaslarında GABA (gamma aminobutirik asit) reseptörünü aktive ederek GABA reseptör kanal kapılarını açan bir inhibitördür. Piperazinin bazı biyolojik etkileri için omurgasızlardan bir nematod türü *Caenorhabditis briggsae* (Fiakpui 1967) ve omurgalıdan kurbağa spinal kordu (Constanti et al. 1976) üzerinde çalışılmış olup piperazinin nöromusküler bağlantılardaki uyarı iletimini inhibe ederek antihelmintik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Piperazin aynı zamanda parazitlerde süksinik asit üretimini de engeller. Böylece paralize olmuş ve yeteri kadar enerji üretemeyen parazit bağırsak peristaltik hareketleri vasıtasıyla dışarı atılır. Piperazinin temel etkisi süksinat üretimini azaltarak paraziti paralize etmesidir ve böylece sinir uyarısının sinir kas bağlantısından geçmesi önlenmiş olur. Kaslarda oluşturduğu aşırı uyarılma sebebiyle kas hücrelerinin asetilkoline duyarsızlığını artırır (Bueding et al. 1959, Castillo et al. 1964, Parvatham and Veerakumari 2013). Bu etkiler böcekte de meydana gelirse, piperazin olumsuz etkisini bu mekanizma ile göstermiş olabilir. Ancak bu düşüncüyü desteklemek için detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Piperazin kimyasal bakımdan dietilendiamin yapısında olup, geniş spektrumlu antihelmintik bir ilaçtır. İnsan ve hayvanlarda helmint infestasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Duyarlı helmint hücrelerinde enerji azalmasına neden olur ve yeterli enerji kaynağına sahip olamayan parazitler çoğalamazlar veya canlılıklarını kaybederler. Piperazin vücutta gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir ve ağızdan alınmasına takiben 30 dk içinde idrarda belirlenebilir (Austin and Monasterio 2004, Burgu ve Karaer 2005).

İnsektisitlerin böceklerde metamorfozu (Hoskins 1940), yeni nesillerin genetik yapılarını, böcek ölüm oranlarını, böceklerin üremelerini, yumurta bırakma davranışlarını (Moriarty

1970, Zalizniak and Nugegoda 2006), böceklerin eşey oranlarını (Liu and Trumble 2005) etkilediği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bu etkiler çalışmamızda da böceğin besinsel konsantrasyonlarına karıştırılan piperazinin *G. mellonella* üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri ile benzerlik göstermektedir. Piperazin ile beslenen larvaların 7. larval evre dahil, pup ve ergin evrelerde yaşama oranlarında düşüş, yumurta veriminde azalma ve yüksek konsantrasyonlarda evreler arası geçiş süresinin uzadığı görülmüştür. Mebendazol (MBZ) ve oksfendazolün kullanılarak yapılan çalışmalarda (Çalık et al. 2015, Sugeçti et al. 2016) bizim sonuçlarla uyumlu olarak yumurta veriminde önemli derecede düşüş görülmüştür. Bu değişimlerin nedeni ilave edilen maddenin böceğin beslenmesini olumsuz yönde etkilemesi olabilir. Yapılan bazı çalışmalar neticesinde bazı böcek türlerinin çeşitli çevresel stres faktörlerine maruz kaldığında ergin ömür uzunluğunda meydana gelen değişimlerin antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitelerinin yükselmesine (Bains et al. 1998, Sun et al. 2002) ve lipid peroksidasyonu düzeyinin düşmesine (Sestini et al. 1991) bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Yapılan bu çalışmada piperazinin *G. mellonella*'nın yaşama oranını oldukça düşürmüş ve yaşayan bireyler üzerinde de gelişmeyi geciktirici etkisi gösterilmiştir. Bu sonuçlar piperazinin *G. mellonella* larvaları üzerinde enerji üretimini azalttığı görüşü ile uyumlu olabilir. Piperazinin tüm besinsel konsantrasyonlarının böceğin yaşama oranı ve gelişme süresinde olumsuz etkisi piperazinin insektisit olarak kullanılabilirliğinin incelenmesinde önem teşkil edebilir. Bu durum ise tarımsal zararlı böceklere karşı mücadelede umut verici sonuç olabilir.

Böcek kültürünün devamlılığını sağlamada kullanılan yapay besinlerin böceğin gelişmesinde önemi büyüktür. Ergin evrede beslenme faaliyetleri olmayan Lepidopter böceklerin larval aşamada aldığı besinin kalitesi böceğin gelişme evreleri ve yumurtlama faaliyetleri üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır (Schopf 1991, Howell 1981). Çeşitli böcekler üzerinde yapılan çalışmalarda kullanılan antibiyotiklerin de böcek üzerinde yumurta verimini düşürücü etkisi görülmüştür. Sugeçti et al. (2016) yaptığı çalışmada oksfendazol içeren yüksek besinsel konsantrasyonların böceğin yaşama ve yumurta verimini düşürdüğünü tespit etmiştir. Bu duruma sebep olarak besine ilave edilen maddenin besinin fiziksel ve kimyasal bileşenini bozması düşünülebilir. Değişen besin içeriğinde larvalar beslenme süresinde daha az besin alıp yaşama ve gelişmeleri olumsuz yönde etkilenmiş olabilir.

Lepidoptera takımına ait *Spodoptera exigua*'nın uzun süre fenitrotiyona maruz bırakılmasıyla erginlerde SOD aktivitesi ile beraber yaşama oranının ve ömür uzunluğunun anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (Adamski et al. 2003). Başka bir çalışmada da organofosforlu (OP) insektisitlerin öldürücü olmayan dozlarına karşı bir tepki olarak *P. turionellae* erginlerinde SOD aktivitesinin ve ömür uzunluğunun arttığı görülmüştür (Büyükgüzel 2006). Başka bir çalışma besine ilave edilen antimikrobiyal maddelerin oluşturdukları besindeki tat ve koku değişikliklerinin böceğin yaşam parametreleri ve gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir (Singh and House 1970 a, b).

Açlık stresinin bazı böcekler üzerinde yumurta sayısını düşürdüğü görülmüştür ancak yapılan çalışmalar üretilen bazı yumurtaların canlılığını ve açılma oranını etkilemediğini göstermiştir (Tully and Ferriere, 2008). Ornidazol, terbinafin ve niklozamid gibi bazı antihelmintik antibiyotikler ile *G. mellonella* üzerinde denenen çalışmalarda; dişilerin yumurta veriminde önemli derecede düşüş görülmüştür (Vuran 2012, Kastamonuoğlu 2012, Kayaoğlu 2013). Bu olumsuz etkilerin nedeni oksidatif stres ve buna bağlı olarak antioksidatif savunma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Böceklerde yaşama oranı ve ömür uzunluğu, oksidatif stresin böcek üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kalktığında artabilir. Artan oksidatif strese karşı antioksidan enzimlerin sentezi de artar. *Drosophila melanogaster* (L)'de ömür süresinin uzaması ve oksidatif strese direncin artışının nedeni glutatyona bağımlı enzimlerin (GST ve GPx) aktivitelerindeki yükselme olarak yorumlanmıştır (Parkes et al. 1993, Sohal et al. 1995 a,b, Sun et al. 2002).

Piperazinin böceğin yaşam parametreleri üzerindeki olumsuz etkisinin oksidatif ve antioksidan seviye ile ilişkisini ortaya çıkarabilmek amacıyla yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle yumurta verimi ve açılma oranının düşmesi, yumurta üretimi olan organlarda oksidatif hasar oluşması, ya da üretilen yumurtalardaki embriyonal gelişim sırasında oksidatif hasarın artması sonucu olabilir. Bu görüşün aydınlatılabilmesi amacıyla ilave deneylere ihtiyaç duyulmaktadır. Buna karşılık omurgalar üzerinde yapılan bazı çalışmalar oksidatif stresin artışı ile yumurta açılımının azaldığını göstermiştir (Alonso-Álvarez et al. 2010).

Entomopatojen fungus *Beauveria bassiana*'nın Büyük Balmumu güvesine enjekte edilerek böcek üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada; böcek üzerinde olumsuz fizyolojik etkilerin oluştuğu ve yumurta veriminin istatistiksel olarak önemli derecede düştüğü

belirtilmiştir (Dubovskiy et al. 2013). *Thaumetopoea pityocompa* (Schiff) ve *Nezara viridula* L. (Het. Pentatomidae) (Pis kokulu yeşil böcek) üzerinde Neem (*Azadirachta indica*) ağacından elde edilen azadirachtinin kullanıldığı bir çalışmada, bitkisel kaynaklı bir insektisit olan azadirachtinin *T. pityocompa* larvanın gelişmesini önlediği ve beslenme aktivitesini azalttığı gözlemlenmiştir (Ünal and Akkuzu 2009, Riba et al. 2003). İnorganik insektisitlerden besine ilave edilen bor türevi çeşitli kimyasalların (borik asit ve sodyum tetraborat) yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığı beslenme çalışmasında *G. melonella*'nın larval ve pupal evrede ölüm oranını ve ergin ömür uzunluğunu arttırdığı, böceğin gelişmesini geciktirdiği, yumurta üretimini ve açılımını azalttığı gözlenmiştir (Hyršl et al. 2007, Büyükgüzel et al. 2013b).

Bu çalışmamızda kullanılan piperazinin böceğin aktif beslenme faaliyetini sürdürdüğü evre olan larval evrede tüketilmesi dişilerin yumurta verimi üzerinde olumsuz etkiye sebep olmuştur. Çalışmamızda kullanılan piperazin, böceğin yumurta verimi dışında erginlerin biyolojik özellikleri üzerinde istatistiksel olarak önemli etki yapmamıştır. Piperazinin en yüksek besinsel miktarı (% 1) dişilerin bir günde bıraktığı yumurta sayısını  $81,17 \pm 5,09$ 'den  $52,93 \pm 4,80$ 'e istatistiksel olarak önemli derecede düşürmüştür. Bu sonucu destekleyen başka bir çalışmada kullanılan iki farklı besin tipinin *G. mellonella*'ların yumurta verimini etkilediği tespit edilmiştir (Nurulloğlu ve Susurluk 2001). Antihelmintik maddeler olan mebendazolun ve oksfendazolün artan konsantrasyonlarının etkisinin incelendiği *G. mellonella* ile yapılmış daha önceki çalışmalarda dişilerin yumurta veriminin önemli derecede azalması ile birlikte bu görüş desteklenmektedir (Çalık et al. 2015, Sugeçti et al. 2016).

Piperazinin böceklerdeki metabolizması bilinmemekte olup etkisini büyük olasılıkla böceklerdeki metabolitleri veya sindirim kanalındaki oksidasyon ürünleri ile gösterebilir. Antihelmintik madde olan piperazinin böceklerdeki etkisinin daha iyi anlaşılması için ilave çalışmalar yapılmalıdır.



## BÖLÜM 6

### SONUÇ

Bu çalışma böcek beslenmesi kapsamında değerlendirildiğinde, böcek besinlerindeki kontaminasyonları önleyen ve böcek üzerinde etkisi olmayan antihelmintik madde miktarının belirlenmesine de öncülük edecektir. Bilinen bazı antihelmintiklerin antibakteriyel etkisinin bulunduğu bilinmektedir (Bowden and Ross 1965, Lingala et al. 2011).

Günümüz şartlarında tarımsal zararlılarla mücadele ederken, kullanılan çeşitli kimyasalların uygulandığı bölgede bulunan diğer yararlı canlılara zarar verdiği, insan sağlığı için önemli tehdit oluşturduğu bununla birlikte bitki örtüsünde ve doğada tahribata sebep olduğu bilinmektedir. Hedef canlılarda oluşan direnç sebebiyle yeni kimyasal mücadele yöntemlerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Çalışmalarımızdan elde edilen veriler ışığında klinik öneme sahip piperazinin zararlı böceklerin mücadelesinde kullanılabileceği ancak kullanılacak konsantrasyonların hassas bir şekilde ayarlanması gerektiğini söyleyebiliriz.

Besine ilave edilen piperazin konsantrasyonları böceğin gelişim evrelerinde değişikliğe sebep olmuştur. En yüksek piperazin konsantrasyonu böceğin birinci larval evreden ergin evreye kadar tüm gelişimini önemli derecede geciktirmiştir. 7. evreye ulaşma süresinde gecikme, pupal evreye geçişlerde yapısal bozukluk ve pupal evreye geçememe, bu evreye geçiş süresinin uzaması ve pup evresinden ergin evreye ulaşamama gibi böcek üzerinde önemli derecede etkiler görülmüştür.

Piperazinin besinsel etkileşim dışında hangi mekanizmasıyla böcek üzerinde olumsuz etki gösterdiğini tespit etmek amacıyla etki mekanizmasının tam olarak anlaşılması için ilave araştırmalara gerek duyulmalıdır. Ancak bu yapılan çalışmanın devamında antihelmintik madde olan piperazin ile insektisit etkinlik testlerinin yapılması ve alan çalışmasına da yer verilmesi gerekmektedir.





## KAYNAKLAR

- Agrios G N** (2005) *Plant Pathology*. Elsevier Academic Pres. 30 Corporate Drive, Suite 400, Burlington, MA 01803, USA, 922 pp.
- Ahmad M, Haq M U, Ali A and Ashraf M** (1994) Biological Control of Greater Wax Moth. *Galleria mellonella* L. *Journal of Apicultural Research*, 32 (3): 319-323.
- Ahmad M, Arif M I and Attique M R** (1997) Pyrethroid Resistance of *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) in Pakistan. *Bulletin of Entomological Research*, 87 (4): 343-347.
- Akkuzu E, Ayberk H ve Mol T** (2002) Pestisit Kullanımı ve Faydalı Arthropodlar Üzerine Etkileri, *İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 51 (2): 85 -90.
- Akyol E ve Korkmaz A** (2008) Peteklerin Büyük Mum Güvesi (*Galleria mellonella* L.)'ne Karşı Korunmasında -5 °C Soğuk Uygulamasının Etkisi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 8 (1): 26-29.
- Akyol E, Yeninar H, Şahinler N ve Ceylan D A** (2009) Büyük Balmumu Güvesi *Galleria mellonella* L.'nin (Lepidoptera: Pyralidae) Kontrolünde Karbondioksitin (CO<sub>2</sub>) Kullanımı. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 9 (1): 26-31.
- Akyol E** (2013) Mum Güvesi (*Galleria mellonella* L.) Zararı ve Kontrol Yöntemleri. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 9: 2-7.
- Albay M** (1996) Veteriner Antelmantikler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2 (2): 237-245.
- Ali M A, Saeed K, Rashid I, Ijaz M, Akbar H, Rashid M and Ashraf K** (2018) Anthelmintic Drugs: Their Efficacy and Cost-Effectiveness in Different Parity Cattle. *Journal of Parasitology*, 104(1): 79-85.
- Adamski Z, Ziemnicki K, Fila K, Žikić R and Štajn A** (2003) Effects of Long-Term Exposure to Fenitrothion on *Spodoptera exigua* and *Tenebrio molitor* Larval Development and Antioxidant Enzyme Activity. *Biology Letters*, 40: 43-52.
- Alam S, Alam Z, Alam S N, Miah R U, Mian I H and Hossain M M** (2014) Biology of *Bracon hebetor* Reared on Wax Moth (*Galleria mellonella*) Larvae. *Persian Gulf Crop Protection*, 3 (4): 54-62.
- Alonso-Álvarez C, Pérez-Rodríguez L, García J T, Viñuela J and Matteo R** (2010) Age and Breeding Effort as Sources of Individual Variability in Oxidative Stress Markers in a Bird Species. *Physiological and Biochemical Zoology*, 83 (1):110-118.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Arbo M D, Bastos M L and Carmo H F** (2012) Piperazine Compounds as Drugs of Abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 122: 174– 185.
- Arbo M D, Silva R, Barbosa D J, Silva D D, Rossato L G, Bastos M L and Carmo H** (2014) Piperazine Designer Drugs Induce Toxicity in Cardiomyoblast h9c2 Cells Through Mitochondrial Impairment. *Toxicology Letters*, 229: 178-189.
- Austin H and Monasterio E** (2004) Acute Psychosis Following Ingestion of ‘Rapture’. *Australas Psychiatry*, 12: 406-408.
- Aydın Ç ve Mammadov R** (2017) İnsektisit Aktivite Gösteren Bitkisel Sekonder Metabolitler ve Etki Mekanizması. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21: 30-37.
- Aydınoğlu H, Dursun H Y ve Bayraktar L** (2002) *Bitki Koruma Ürünleri*. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Ankara, 292 s.
- Babarinde S A, Odewole A F, Akinyemi A O, Adebayo T A, Olayioye A, Omodehin O A and Alabi O F** (2013) Control of Wax Moth, *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae) in Post Harvest Honey Comb. *Advances in Life Science and Technology*, 14: 41-44.
- Babers F H, John J and Pratt JR** (1954) Resistance of Insects of Insecticides: the Metabolism of Injected DDT. *Journal of Economic Entomology*, 1954 (46): 977-982.
- Bains J S, Garg S K and Sharma S P** (1998) Effect of Butylated Hydroxyanisole on Catalase Activity and Malondialdehyde Content in Aging *Zaprionus paravittiger* (Diptera). *Gerontology*, 44: 262-266.
- Baykal N** (1995) Fitopatoloji. *Uludağ Üniversitesi Yayınları*, No: 7-027-0229. ISBN 975-7657-59-X, 368 s.
- Bernardi E B, Haddad M L and Parra J R P** (2000) Comparison of Artificial Diet for Rearing *Corcyra cephalonica* (Stainton, 1865) (Lepidoptera: Pyralidae) for *Trichogramma* Mass Production. *Revista Brasileira de Biologia*, 60 (1): 45-52.
- Beck S D** (1960) Growth and Development of the Greater Wax Moth, *Galleria mellonella* (L.) (Lepitoptera: Galleriidae). *Wisconsin Academy of Sciences, Arts and Letters*, 49: 137-149.
- Bloom J G, Muhammed M and Mylonakis E** (2011) Of Model Hosts and Man: Using *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* and *Galleria mellonella* as Model Host for Infectious Disease Research. *Recent Advances on Model Hosts*, 11-17.
- Bowden K and Ross W J** (1965) A Comparison of Anthelmintic and Antibacterial Activity of Some Phloroglucinol Derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 17(4): 239–242.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Boz A ve Gülel A** (2012) *Ephestia kuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae) Larvalarının Hemolenfindeki Toplam Protein, Lipit ve Karbonhidrat Miktarlarına Parazitlenme Sonrası Geçen Süre ve Sıcaklığın Etkisi. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 36 (2): 239-247.
- Bronskill J** (1961) A Cage to Simplify the Rearing of the Greater Wax Moth, *Galleria mellonella* (Pyralidae). *Journal of the Lepidopterists Society*, 15 (2): 102-104.
- Brown S E, Howard A, Kasprzak A B, Gordon K H and East P D** (2008) The Discovery and Analysis of a Diverged Family of Novel Antifungal Moricin-like Peptides in the Wax Moth *Galleria mellonella*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 38(2): 201-212.
- Bueding E, Saz H J and Farrow G W** (1959) The Effect of Piperazine on Succinate Production by *Ascaris lumbricoides*. *British Journal of Pharmacology*, 14: 497-50.
- Burges H D and Bailey L** (1968) Control of the Greater and Lesser Wax Moths (*Galleria mellonella* and *Achroia grisella*) with *Bacillus thuringiensis*. *Journal of Invertebrate Pathology*, 11 (2): 184-195.
- Burges H** (1977) Control of Wax Moth *Galleria mellonella* on Beecomb by H-serotype *Bacillus thuringiensis* and the Effect of Chemical Additives. *Apidologie*, 8: 155-168.
- Burgu A ve Karaer Z (Ed.)** (2005) *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıklarında Tedavi*. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 19, ISBN: 975-94646-6-7, Meta Basım, İzmir, 453 s.
- Büyükgüzel K ve Yazgan Ş** (1996) Bazı Antibiyotiklerin Endoparazitoid *Pimpla turionellae* L. (Hymenoptera: Ichneumonidae)'nın Yaşama ve Gelişimine Etkileri. *Turkish Journal of Zoology*, 20: 1-7.
- Büyükgüzel K** (2001a) Positive Effects of Some Gyrase Inhibitors on Survival and Development of *Pimpla turionellae* (Hymenoptera: Ichneumonidae) Larvae Reared on an Artificial Diet. *Journal of Economic Entomology*, 94 (1): 21-26.
- Büyükgüzel K** (2001b) DNA Gyrase Inhibitors: Novobiocin Enhances the Survival of *Pimpla turionellae* Larvae Reared on an Artificial Diet but Other Antibiotics do not. *Journal of Applied Entomology*, 125 (9-10): 583-587.
- Büyükgüzel K, Tunaz H, Putnam S M and Stanley D W** (2002) Prostaglandin Biosynthesis by Midgut Tissue Isolated From the Tobacco Hornworm, *Manduca sexta*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32: 435-443.
- Büyükgüzel K and İçen E** (2004) Effects of Gyrase Inhibitors on the Total Protein Content of *Pimpla turionellae* (Hymenoptera: Ichneumonidae) Larvae Reared on an Artificial Diet. *Journal of Entomological Science*, 39 (1): 108-116.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Büyükgüzel K** (2006) Malathion-Induced Oxidative Stress in a Parasitoid Wasp: Effect on Adult Emergence, Longevity, Fecundity, and Oxidative and Antioxidative Response of the *Pimpla turionellae* (Hymenoptera: Ichneumonidae). *Journal of Economic Entomology*, 99 (4): 1225-1234.
- Büyükgüzel E, Tunaz H, Stanley D W and Büyükgüzel K** (2007) Eicosanoids Mediate *Galleria mellonella* Cellular Immune Response to Viral Infection. *Journal of Insect Physiology*, 53: 99-105.
- Büyükgüzel E and Kalender Y** (2007) Penicillin-Induced Oxidative Stress: Effects on Antioxidative Response of Midgut Tissues in Larval Instars of *G. mellonella*. *Journal of Economic Entomology*, 100 (5): 1533-1541.
- Büyükgüzel E and Kalender Y** (2008) *Galleria mellonella* Survivorship, Development and Protein Content in Response to Dietary Antibiotics. *Journal of Entomological Science*, 43 (1): 27-40.
- Büyükgüzel E and Kalender Y** (2009) Exposure to Streptomycin Alters Oxidative and Antioxidative Response in Larval Midgut Tissues of *Galleria mellonella*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 94 (2): 112-118.
- Büyükgüzel E** (2009) Evidence of Oxidative and Antioxidative Responses by *Galleria mellonella* Larvae to Malathion. *Journal of Economic Entomology*, 102 (1): 152-159.
- Büyükgüzel E, Büyükgüzel K, Tunaz H and Stanley D** (2011) The Influence of Chronic Eicosanoid Biosynthesis Inhibition on Life History of the Greater Waxmoth, *Galleria mellonella* and Its Ectoparasitoid, *Bracon hebetor*. *Journal of Insect Physiology*, 57 (4): 501-507.
- Büyükgüzel E, Büyükgüzel K, Adamski Z, Marciniak P, Ventrella E, Bufo A, Erdem M and Ziemnicki K** (2013a) The Influence of Dietary  $\alpha$ -Solanine on the Waxmoth *Galleria mellonella*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 83 (1): 15-24.
- Büyükgüzel E, Büyükgüzel K, Snela M, Erdem M, Radtke K, Ziemnicki K and Adamski Z** (2013b) Effect of Boric Acid on Antioxidant Enzyme Activity, Lipid Peroxidation, and Ultrastructure of Midgut and Fat Body of *Galleria mellonella*. *Cell Biology Toxicology*, 29: 117-129.
- Büyükgüzel E ve Kayaoğlu S** (2014) Niklozamidin *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Bazı Biyolojik ve Fizyolojik Özelliklerine Etkisi. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 38 (1): 83-99.
- Büyükgüzel E and Büyükgüzel K** (2016a) Effect of Acyclovir on the Microbial Contamination in the Artificial and Natural Diets for Rearing of *Galleria mellonella* L. Larvae. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 6 (1): 105-110.
- Büyükgüzel E and Büyükgüzel K** (2016b) Effects of Antiviral Agent, Acyclovir, on the Biological Fitness of *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae) Adults. *Journal of Economic Entomology*, 109 (5): 2090-2095.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Byrska B, Zuba D and Stanaszek R** (2010) Determination of Piperazine Derivatives in “Legal Highs”. *Problems of Forensic Sciences*, 81: 101-113.
- Cai S, Li X, Cai T and He J** (2013) Degradation of Piperazine by *Paracoccus* sp. TOH Isolated From Activated Sludge. *Bioresource Technology*, 130: 536-542.
- Campos F, Donskov N, Arnason J T, Philogene B J R, Atkinson J, Morand P and Werstiuk N H** (1990) Biological Effects and Toxicokinetics of DIMBOA in *Diadegma terebrans* (Hymenoptera: Ichneumonidae), an Endoparasitoid of *Ostrina nubilalis* (Lepidoptera: Pyralide). *Journal of Economic Entomology*, 83 (2): 356-360.
- Castillo J D, Mello W C D and Morales T** (1964) Ascaris Kasında Piperazin Felç Etkisinin Mekanizması. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 22: 463-477.
- Champion O L, Wagley S and Titball R W** (2016) *Galleria mellonella* as a Model Host for Microbiological and Toxin Research. *Virulence*, 7 (7): 840-845.
- Charriere J D and Imdorf A** (1997) Protection of Honeycombs From Moth Damage, Swiss Bee Research Center Federal Dairy Research Station. *Communication*, 24: 16.
- Charriere J D and Imdorf A** (1999) Protection of Honey Combs From Wax Moth Damage. *American Bee Journal*, 139 (8): 627-630.
- Clark A G, Dick G L, Martindale S M and Smith J N** (1985) Glutathione S-transferases From the New Zealand Grass Grub. *Costelytra zealandica*. *Insect Biochemistry*, 15: 35-44.
- Constanti A and Nistri A** (1976) A Comparative Study of the Action of  $\gamma$ -aminobutyric Acid and Piperazine on the Lobster Muscle Fibre and the Frog Spinal Cord. *British Journal of Pharmacology*, 57: 347-358.
- Coskun M, Kayis T, Sulanc M and Ozalp P** (2006) Effects of Different Honeycomb and Sucrose Levels on the Development of Greater Wax Moth *Galleria mellonella* Larvae. *International Journal of Agriculture and Biology*, 8 (6): 855-858.
- Costa, H S, Thomas J H and Nick C T** (1997) Effect of Antibacterial Materials on *Bemisia argentifolii* (Homoptera: Aleyrodidae) Oviposition, Growth, Survival and Sex Ratio. *Journal of Economic Entomology*, 90: 333-339.
- Cymborowski B** (2000) Temperature-Dependent Regulatory Mechanism of Larval Development of the Wax Moth (*Galleria mellonella*). *Acta Biochemical Polonica*, 47 (1): 215-221.
- Çağlar Y, Tutkun E, Tutar A ve Yılmaz B** (2001) Bal mumu Güvesi Mücadelesinde Kullanılan Kükürtdioksitin (SO<sub>2</sub>) Farklı Dozlarının Kimyasal Etkisi Üzerine Araştırmalar. *Tek. Arıcılık Dergisi*, 23:55-58.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Çalık G, Büyükgüzel K and Büyükgüzel E** (2015) Reduced Fitness in Adults From Larval, *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae) Reared on Media Amended with the Antihelminthic, Mebendazole. *Journal of Economic Entomology*, 109 (1): 182-187.
- Çelik P Y, Aşıcıoğlu F ve Belge A** (2007) Piperazinlerin Kötüye Kullanımı. *Adli Tıp Dergisi*, 21 (3): 31-38.
- Çelik C** (2017) Oksiklozanidin *Gallaeria Mellonella* L (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Yaşama ve Gelişimi ve Toplam Proteini Üzerine Etkileri. *Yüksek Lisans Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, 79 s.
- Delaware M** (2000) Pest of Honey Bees. *Mid-Atlantic Apicultural Research&Extension Consortium, Maarec Publication*, 4-5.
- Demirsoy A** (2006) *Yaşamın Temel Kuralları, Böcekler*. Cilt - 2 / Kısım, Meteksan Yayınları, Ankara, 2 2(2): 3-228.
- Demirsoy A** (2014) *Yaşamın Temel Kuralları, Omurgasızlar/Böcekler, Entomoloji*. Cilt II/II, ISBN: 978-605-4460-33-5, Hacettepe Baskı, Ankara, 940 s.
- Demiröz D A** (2016) Böcekler Neden Direnç Kazanıyor? *COMU Journal of Agriculture Faculty*, 2015: 3 (2): 91–99 91.
- Desmukh R, Jha A K and Desmukh R** (2013) Piperazine Derivatives: Synthesis and Biological Evaluation of Some Piperazine Derivatives. *New&Interesting Finds on Amazing*, 56.
- Dominguze D A and Bande J M** (1992) Cuban Research in Beekeeping Technology: Conservation of Combs by Chemical Methods. *Actualidad-Apiacola*, 61:15-17.
- Dong Li D, Deng L, Hu G H, Zhao L X, Hu D D, Jiang Y Y and Wang Y** (2013) Using *Galleria mellonella*–*Candida albicans* Infection Model to Evaluate Antifungal Agents. *Biological and Pharmaceutical Bulltein*, 36: 1482-1487.
- Driesche R G** (1988) Field Measurement of Population Recruitment of *Apanteles glomeratus* (L.) (Hymenoptera: Braconidae), a Parasitoid of *Pieris rapae* (L.) (Lepidoptera: Pieridae) and Factors Influencing Adult Parasitoid Foraging Success in Kale. *Bulletin of Entomological Research*, 78 (2): 199-208.
- Dubovskiy M, Whitten M, Kryukov V, Yaroslavtseva O, Grizanova E, Mukherjee K, Greig C, Vilcinskas A, Mitkovets P, Glupov V and Butt T** (2013) More than a colour change: insect melanism, disease resistance and fecundity. *Proceedings Biological Sciences*, 22:280.
- Durmuşoğlu E, Hatipoğlu A ve Balcı H** (2011) Bazı Bitkisel Kökenli İnsektisitlerin Laboratuvar Koşullarında *Tuta absoluta* (Meyrick, 1917) (Lepidoptera: Gelechiidae) Larvalarına Etkileri. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 35 (4): 651-663.
- Ecevit O** (1988) Zirai Mücadele İlaçları ve Çevreye Olan Etkileri, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları*, Samsun.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Eischen F and Dietz A** (1990) Improved Culture Techniques for Mass Rearing *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Entomological News*, 101 (2): 123-128.
- Elliott S** (2011) Current Awareness of Piperazines: Pharmacology and Toxicology. *Drug Testing and Analysis*, 3: 430-438.
- Ellis J D, Graham J R and Mortensen A** (2013) Standard Methods for Wax Moth Research. *Journal of Apicultural Research*, 52 (1): 1-17.
- Epe C and Kaminsky R** (2013) New Advancement in Anthelmintic Drugs in Veterinary Medicine. *Trend in Parasitology*, 29(3): 129-134.
- Erdem M, Küçük C, Büyükgüzel E and Büyükgüzel K** (2016) Ingestion of the Anti-Bacterial Agent, Gemifloxacin Mesylate, Leads to Increased GST Activity and Peroxidation Products in Hemolymph of *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: pyralidae). *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 93 (4): 202-209.
- Erdoğan P** (2013) *Azadirachta indica* A. Juss ile *Melia azedarach* L. Bitkilerinden Elde Edilen İnsektisitlerin Özellikleri ve Zararlılara Etkisi. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 3 (2): 14-25.
- Faulds W** (1991) Spread of *Bracon phylacteophagus*, a Biocontrol Agent of *Phylacteophaga froggatti*, and Impact on Host. *New Zealand Journal of Forestry Science*, 21 (2-3): 185-193.
- Fenimore P G** (2016) *Plant Pests and their Control*. 3, London, 290.
- Fiakpui E Z** (1967) Some Effects of Piperazine and Methyridine on the Free-living Nematode *Caenorhabditis Briggsae* (Rhabditidae). *Nematologica*, 13 (2): 241-255.
- Fröbius A C, Kanost M R, Götz P and Vilcinskis A** (2000) Isolation and Characterization of Novel Inducible Serine Protease Inhibitors From Larval Haemolymph of the Greater Wax Moth *Galleria mellonella*. *European Journal of Biochemistry*, 267 (7): 2046-2053.
- Godfray H C J** (1994) *Parasitoids: Behavioral and Evolutionary Ecology*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 488 pp.
- Garedew A, Schmolz E and Lamprecht I** (2014) Effect of the Bee Glue (propolis) on the Calorimetrically Measured Metabolic Rate and Metamorphosis of the Greater Wax Moth *Galleria mellonella*. *Thermochimica Acta*, 413 (1-2): 63-72.
- Grenier S, Delobel B and Bonnot G** (1986) Physiological Considerations of Importance to the Success of In Vitro Culture: an Overview. *Journal of Insect Physiology*, 32 (4): 403-408.
- Grenier S** (1977) Effects Nocif de la Nipagine M sur le Parasitoide *Phryxe caudata* (Dipt.: Tachinidae). *Entomophaga*, 22(2): 223-236.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Grenier S and Liu W H** (1990) Antifungals: Mold Control and Safe Levels in Artificial Media for *Trichogramma* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Entomophaga*, 35(2): 283-291.
- Grenier S and Liu W H** (1991) Mold Control and Safe Levels of Antifungals in Artificial Media for Egg Parasitoids (Hymenoptera). *Les Colloques de l'INRA*, 56 : 141-144.
- Godal Q F, Dorsaz S, Queiroz E F, Conan C, Marcourt L, EkoWardojo B P, Voinesco F, Buchwalder A, Gindro K, Sanglard D and Wolfender J L** (2014) Comprehensive Approach for the Detection of Antifungal Compounds Using a Susceptible Strain of *Candida albicans* and Confirmation of *In Vivo* Activity With the *Galleria mellonella* Model. *Phytochemistry*, 105:68-78.
- Gupta P, Dillard C R and Ferkovich S M** (1996) Potential of an Unnatural Host, *G. mellonella* for Rearing the Corn Earworm Endoparasitoid *Microplitis croceipes* (Hymenoptera: Braconidae). *Annals of the Entomological Society of America*, 89 (1): 103-108.
- Gulati R and Kaushik H** (2004) Enemies of Honeybees and Their Management. *A review. The Agricultural History Review*, 25: 189–200.
- Gülel A** (1982) Studies on the Biology of the *Dibrachys boarmiae* (Walker) (Hymenoptera: Pteromalidae) Parasitic on *Galleria mellonella* (L.). *Journal of Applied Entomology*, 94 (1-5): 138-149.
- Gündüz N E ve Gülel A** (2005) Ergin Yaşı ve Konukçu Türünün Parazitoit *Bracon hebetor* (Say.) (Hymenoptera: Braconidae)'un Gelişme Süresine Etkisi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 20 (2): 31-36.
- Güner E** (2009) Neem'in 5. evre *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae) Larvaları Üzerindeki Etkileri. *Yüksek Lisans Tezi*, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Konya, 58 s.
- Hamida B T** (1992) Enemies of bees, Institut de la recherche, Veterinaire de Tunisie.
- Hamzaoğlu M** (2012) Diritromisinin *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Bazı Biyolojik ve Biyokimyasal Özelliklerine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, 78 s.
- Harmancı C** (2015) Doğal Konak Üzerinde Yetiştirilen *Pimpla turionellae* L. (Hymenoptera: Ichneumonidae)'nın Yaşama ve Gelişimine Neomisinin Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, 66 s.
- Harding C R, Schroeder G N, Collins J W and Frankel G** (2013) Use of *Galleria mellonella* as a Model Organism to Study *Legionella pneumophila* Infection. *Journal of Visualized Experiments*, 81: 1-10.



## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hemingway J and Ranson H** (2000) Insecticide Resistance in Insect Vectors of Human Disease. *Annual Review of Entomology*, 45:371-391.
- Hız P, Erdem M, Büyükgüzel E ve Büyükgüzel K** (2016) Gemifloksasinin *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae) Erginlerinin Bazı Biyolojik Özelliklerine Etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22 (5): 777-784.
- Holden-Dye L and Walker R J** (2007) Anthelmintic Drugs. *Worm Book*, Maric V and McIntire S L (Ed.) School of Biological Sciences, University of Southampton, Bassett Crescent East, Southampton SO16 7PX, UK, 143.
- Howell J F** (1981) Codling Moth: the Effect of Adult Diet on Longevity, Fecundity, Fertility and Mating. *Journal of Economic Entomology*, 74 (1): 13-18.
- Hyršl P, Büyükgüzel E and Büyükgüzel K** (2007) The Effects of Boric Acid-induced Oxidative Stress on Antioxidant Enzymes and Survivorship in *Galleria mellonella*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 66: 23-31.
- Isman M B** (2006) Botanical Insecticides, Deterrents, and Repellents in Modern Agriculture and an Increasingly Regulated World. *Annual Reviews of Entomology*, 51: 45-66.
- İçen E, Armutçu F, Büyükgüzel K and Gürel A** (2005) Biochemical Stress Indicators of Greater Wax Moth *Galleria mellonella* L. Exposure to Organophosphorus Insecticides. *Journal of Economic Entomology*, 98 (2): 358-366.
- Jacobsen I D** (2014) *Galleria mellonella* as a Model Host to Study Virulence of Candida. *Journal Virulence*, 5 (2): 237-239.
- Junqueira J C** (2012) *Galleria mellonella* as a Model Host for Human Pathogens: Recent Studies and New Perspectives. *Virulence*, 3 (6): 474-476.
- Kalyoncu L, Üstüner T ve Aktümsek A** (2005) Farklı Sıcaklık Derecelerinin *Galleria mellonella* (L.) Pupularının Açılma Oranına Etkileri. *Selçuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 26: 71-74.
- Kambrekar D and Gulegudda S S** (2015) Impact of Climate Change on Insect Pests and Their Natural Enemies. *Journal of Agricultural Science*, 28(5): 814-816.
- Karthik C S, Mallesha L, Veeresh B and Mallu P** (2015) Antibacterial, Antioxidant and Antiproliferative Activities of 2-Piperazinoethylamine Derivatives. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 5 (1): 157-166.
- Kastamonuluoğlu S** (2012) Terbinafinin *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Bazı Biyolojik ve Biyokimyasal Parametrelerine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, 37 s.
- Kavanagh K and Fallon J P** (2010) *Galleria mellonella* Larvae as Models for Studying Fungal Virulence. *Fungal Biology Reviews*, 24 (1-2): 79-83.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kaya S (Ed.), Pirinççi İ, Ünsal A, Karaer Z, Tarş B, Bilgili A ve Akar F** (2007) *Veteriner Farmakoloji*. Baskı 4, Cilt 2, ISBN: 975-7774-62-6, Medisan Yayın Evi Serisi: 65, Ankara, 868 s.
- Kayaoğlu S** (2013) Niklozamidin *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Bazı Biyolojik ve Fizyolojik Özelliklerine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, 57s.
- Kays T ve Emre İ** (2012) Ağır Metal Stresinin *Pimpla turionellae* (Hymenoptera: Ichneumonidae)'nin Protein ve Glikojen Sentezine Etkileri. *Ekoloji*, 21 (83): 61-67.
- Kelly J and Kavanagh K** (2011) Caspofungin Primes the Immune Response of the Larvae of *Galleria mellonella* and Induces a Non-Specific Antimicrobial Response. *Journal of Medical Microbiology*, 60: 189-196.
- Kılıç A, Büyükgüzel K ve Büyükgüzel E** (2015) Antihelmintik Triklabendazolun Yapay Besin ile Beslenen *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae) Larvalarının Yaşama ve Gelişimine Etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21 (6): 841-847.
- Kılınçer N, Yiğit A, Kazak C, Er M K, Kurtuluş A ve Uygun N** (2010) Teoriden Pratiğe Zararlılarla Biyolojik Mücadele. *Türkiye Biyolojik Mücadele Dergisi*, 1 (1): 15-60.
- Korkmaz M** (2006) Barsak Helmintleri. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 20 (Ek-2): 170-176.
- Krell R** (1996) *Value-Added Products from Beekeeping*. ISBN: 95-5-103819-8, FAO Agricultural Services Bulletin. Rome, 124.
- Kwadha C A, Ong'amo G O, P N, Suresh K. Raina and Fombong A T** (2017) The Biology and Control of Greater Wax Moth, *Galleria mellonella*. *Insects*, 8(2): 61.
- Kyle H, Rohde K H, Michaels H A and Nefzi A** (2016) Synthesis and Antitubercular Activity of 1,2,4-Trisubstitued Piperazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26: 2206–2209.
- Kumova U ve Korkmaz A** (2000) Peteklerin Büyük Bal Mumu Güvesi (*Galleria mellonella* L.)'ne Karşı Korunması Üzerine Bir Araştırma. *Türkiye 3. Arıcılık Kongresi*, 1-3 Kasım 2000, Adana.
- Kurutaş E B ve Kılınç M** (2003) Pestisitlerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkisi. *Dergi Park*, 12: 215.
- Leach F N** (2009) Archives of Disease in Childhood. *Management of threadworm infestation during pregnancy*, 65: 399-400.
- Lingala S, Nerella R and Rao K R S S** (2011) Synthesis, Antimicrobial and Anthelmintic Activity of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3 (4): 344-352.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Liu D and Trumble J T** (2005) Interactions of Plant Resistance and Insecticides on the Development and Survival of *Bactericerca cockerelli* (Homoptera: Psyllidae). *Crop Protection*, 24: 111–117.
- Mandato C A, Diehl-Jones W L, Moore S J and Downer R G H** (1997) The Effects of Eicosanoids Biosynthesis Inhibitors on Prophenoloxidase Activation, Phagocytosis and Cell Spreading in *Galleria mellonella*. *Journal of Insect Physiology*, 43 (1): 1-8.
- Martin R J** (1997) Modes of Action of Anthelmintic Drugs. *The Veterinary Journal*, 154: 11–34.
- Martin R J** (1982) Electrophysiological Effects of Piperazine and Diethylcarbamazine on *Ascaris suum* Somatic Muscle. *British Journal of Pharmacology*, 77: 255–265.
- Martin R J** (1985) Gamma-Aminobutyric Acid-and Piperazine-Activated Single-Channel Currents From *Ascaris suum* Body Muscle. *British Journal of Pharmacology*, 84: 445–461.
- Martin J** (1997) Modes of Action of Anthelmintic Drugs. *The Veterinary Journal*, 154(1): 11-34.
- McLeod P, Diaz F J and Johnson D T** (2002) Toxicity, Persistence and Efficacy of Spinosad, Chlorfenapyr and Thiamethoxam on Eggplant When Applied Against the Eggplant Flea beetle (Coleoptera: Chrysomelidae). *Journal of Economic Entomology*, 95 (2): 331-335.
- Mason P A and Sturman G** (1972) Some Pharmacological Properties of Piperazine. *British Journal of Pharmacology*, 44: 169-176.
- Moriarty F** (1970) The Significance of Water Absorption by the Developing Eggs of Five British Acrididae (Saltatoria). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 34 (3) :657-669.
- Morse R A and Nowogrodzki R** (1990) Honey Bee Pests, Predators and Diseases. *Research Gate*, 497.
- Melton C W and Browning H W** (1986) Life History and Reproductive Biology of *Allorhogas pyralophagus* (Hymenoptera: Braconidae), a Parasite Imported for Release Against *Eoreuma loftini* (Lepidoptera: Pyralidae). *Annals of the Entomological Society of America*, 79 (3): 402-406.
- Mistry B, Patel R V, Keum Y S and Kim D H** (2016) Synthesis of Piperazine Based N-Mannich Bases of Berberine and Their Antioxidant and Anticancer Evaluations. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 13 (3):531-539.
- Nalçacıoğlu R, Demirbağ Z ve Demir İ** (2008) Böcek Virüslerinin Biyoteknolojik Önemi, *Tarım Bilimleri Dergisi*, 14 (2):193-201.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Norton S and Beer E J B** (1957) Investigations of the Action of Piperazine on *Ascaris Lumbricoides*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 6: 898-905.
- Nurulloğlu Z Ü** (1998) Effects of the Cold Stored Host on Adult Emergence and Sex Ratio of *Pimpla turionellae* L. (Hym.: Ichneumonidae). *The VI<sup>th</sup> European Congress of Entomology*, 599.
- Nurulloğlu Z U ve Susurluk I A** (2001) İki Farklı Besin Ortamında Yetiştirilen *Galleria mellonella* (L.) (Lepitoptera: Pyralidae) Türk ve Alman Irkının Yumurta Verimi. *Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*,18: 39-44.
- Özer M** (1962) Arı Kovanlarında Önemli Zarar Yapan Balmumu Güvesi (*Galleria mellonella* L.)' nin Morfoloji, Biyoloji ve Yayılışı Üzerine Araştırmalar. *Bitki Koruma Bülteni*, 2: 26-36.
- Özer M** (1962) Arı Kovanlarında Önemli Zarar Yapan Bal Mumu Güvesinin (*Galleria mellonella*) Morfoloji, Biyoloji ve Yayılışı Üzerinde Araştırmalar. *Bitki Koruma Bülteni*, 2(12): 26-35.
- Özkaya G, Çeliker A ve Giray B K** (2013) İnsektisit Zehirlenmeleri ve Türkiye'deki Durumun Değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2): 75 – 102.
- Parkes T L, Hilliker A J and Phillips J P** (1993) Genetic and Biochemical Analysis of Glutathione S-transferase in the Oxygen Defense System of *Drosophila melanogaster*. *Canadian Science Publishing*, 36: 1007-1014.
- Parvatham K and Veerakumari L** (2013) Drug Target Prediction Using Elementary Mode Analysis in *Ascaris Lumbricoides* Energy Metabolism. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 18: 491-500.
- Pellissier F T, Cataneo A H D, Orsini T M, Thomazelli A P F D S, Dalevedo G A, Oliveira A G, Panagio L A, Costa I N, Costa I C, Pavanelli W R and Almeida R S** (2016) *Galleria mellonella* Hemocytes: A Novel Phagocytic Assay for *Leishmania* (Viannia) *braziliensis*. *Journal of Microbiological Methods*,131: 45-50.
- Pohlson E and Baldwin I T** (2001) Artificial Diets 'Capture' the Dynamics of Jasmonate-Induced Defenses in Plants. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 100: 127-130.
- Raguraman S and Singh R P** (1999) Biological Effects of Neem (*Azadirachta indica*) Seed Oil on an Egg Parasitoid, *Trichogramma chilonis*. *Journal of Economic Entomology*, 92 (6): 1274-1280.
- Riba M, Mart J and Sans A** (2003) Influence of Azadirachtin on Development and Reproduction of *Nezara viridula* L. (Het., Pentatomidae). *Journal of Applied Entomology*, 127: 37-41.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Riberio B M, Guedes R N C, Oliveira E E and Santos J P** (2003) Insecticide Resistance and Synergism in Brazilian Populations of *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). *Journal of Stored Products Research*, 39: 21-31.
- Sak O ve Uçkan F** (2009) Cypermethirin'in *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae)'nin Puplaşma ve Ölüm Oranlarına Etkisi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 9 (3): 88-96.
- Santos A C D, Bueno R C O D F, Vieira S S and Bueno A D F** (2011) Efficacy of Insecticides on *Tuta absoluta* (Meyrick) and Other Pests in Pole Tomato. *Sociedade Entomológica do Brasil*, 6 (4): 1-6.
- Schopf A** (1991) The Effect of Host Age of *Lymantria dispar* Larvae (Lep: Lymantriidae) on the Development of *Glyptapanteles liparidis* (Hym: Braconidae). *Entomophaga*, 36(4): 593-604.
- Sestini E A, Carlson J C and Allsopp R** (1991) The Effects of Ambient Temperature on Life Span, Lipid Peroxidation, Superoxide Dismutase, and Phospholipase A2 Activity in *Drosophila melanogaster*. *Experimental Gerontology*, 26: 385-395.
- Sezer B ve Ozalp P** (2011) Azadirachtinin *Galleria mellonella* Larvalarında Total Glikojen Miktarına Etkisi. *Ekoloji*, 81 (20): 67-72.
- Singh P and House H L** (1970a) Antimicrobials Safe Levels in a Synthetic Diet of An Insect, *Agria affinis*. *Journal of Insect Physiology*, 16: 1769-1782.
- Singh P and House H L** (1970b) Effects of Streptomycin and Potassium Sorbate in Relation to Nutrient Levels on the Larvae of *Agria affinis*. *Journal of Economic Entomology*, 63: 449-454.
- Singh P and House H L** (1970c) Antimicrobial Agents: Their Detrimental Effects on Size of an Insect, *Agria affinis*. *The Canadian Entomologist*, 102: 1340-1344.
- Slansky JrF and Scriber J M** (1985) Food Consumption and Utilization. *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Kerkut G. A. and Gilbert L. I. (Ed.), Pergamon Pres, Oxford, 87-163.
- Smith T L** (1938) Genetical Studies on the Wax Moth *Galleria mellonella* Linn. *Genetics*, 23 (1): 115-137.
- Smith T L** (1965) External Morphology of the Larva, Pupa, and Adult of the Wax Moth, *Galleria mellonella* L. *Journal of the Kansas Entomological Society*, 38(3): 287-310.
- Snedecor G W and Cochran W G** (1989) *Statistical Methods*. 8th Edition, Iowa State University Press, ISBN: 978-0813815619, Ames, USA, 503 pp.
- Soderlund D M and Knipple D C** (1999) Knockdown Resistance to DDT and Pyrethroids in the *House fly* (Diptera: Muscidae): From Genetic Trait to Molecular Mechanism. *Annals of the Entomological Society of America*, 92 (6): 909-915.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sohal R S, Agarwal S and Sohal B H** (1995a) Oxidative Stress and Aging in the Mongolian Gerbil. *Mechanisms of Ageing Development*, 81: 15-25.
- Sohal R S, Sohal B H and Orr W C** (1995b) Mitochondrial Superoxide and Hydrogen Peroxide Generation, Protein Oxidative Damage, and Longevity in Different Species of Flies. *Free Radical Biology and Medicine*, 19: 499-504.
- Somashekhar M and AR M** (2013) Synthesis and Antimicrobial Activity of Piperazine Derivatives. *American Journal of Pharmtech Research*, 3 (4): 2249-3387
- SPSS** (1997) User's manual, version 10. SPSS, Chicago, IL.
- Sugeçti S, Büyükgüzel K and Büyükgüzel E** (2016) Laboratory Assays of the Effects of Oxfendazole on Biological Parameters of *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Entomological Science*, 51 (2): 129-137.
- Sun J, Folk D, Bradley T J and Tower J** (2002) Induced Overexpression of Mitochondrial Mn-Superoxide Dismutase Extends the Life Span of Adult *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 161: 661-672.
- Susanne K** (2012) Prevention of Damage from Insects- Prevention is Better than Cure. *Information for forest management*, 10.
- Tunçsoy S B, Özalp P ve İnkaya S** (2012) Juvenil Hormon Analogu Pyriproxyfenin *Galleria mellonella*'da Katalaz ve Superoksit Dismutaz Aktivitesine Etkisi. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 2012, İzmir, 96.
- Taylor M and Hunt K** (1989) Anthelmintic drug resistance in the UK. *The Veterinary Record*, 125(7): 143-147.
- Taszlow P, Vertyporokh L and Wojda I** (2017) Humoral Immune Response of *Galleria mellonella* After Repeated Infection with *Bacillus thuringiensis*. *Journal of Invertebrate Pathology*, 149: 87-96.
- Thomson S N** (1986) Nutrition and In Vitro Culture of Insect Parasitoids. *Annual Review of Entomology*, 31: 197-219.
- Tsai C J Y, Loh J M S and Proft T** (2016) *Galleria mellonella* Infection Models for the Study of Bacterial Diseases and for Antimicrobial Drug Testing. *Virulence*, 7 (3): 214-229.
- Tully T and Ferriere R** (2008) Reproductive Flexibility: Genetic Variation, Genetic Costs and Long-Term Evolution in a Collembola. *Plos One*, 3(9): 3207.
- Tunaz H, Putnam S M and Stanley D W** (2002) Prostaglandin Biosynthesis by Fat Body From Larvae of the Beetle, *Zophobas atratus*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 49: 80-93.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Tunaz H, Park Y, Büyükgüzel K, Bedick J C, Nor Aliza A R and Stanley D W** (2003) Eicosanoids in insect immunity: Bacterial infection stimulates hemocytic phospholipase A<sub>2</sub> activity in *Tobacco hornworms*. *Arch. Insect Biochem. Physiol*, 52 (1): 1-6.
- URL-1**<<https://www.gunesbal.com/balin-faydalari/item/mum-guvesi-galeria-mellonella-l-zarar-ve-kontrol-yontemleri.html>>, Ziyaret tarihi:03.03.2018.
- URL-2** <<http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/11/621/7995.pdf>>, Ziyaret tarihi: 03.03.2018.
- URL-3**<<https://encrypted.google.com/patents/WO1997003982A1?cl=en&hl=tr>>, Ziyaret tarihi: 03.03.2018.
- URL-4**<<http://www.aricim.com/blog/11/petek-guvesi-ile-mucadele-nasil-yapilir?>>, Ziyaret tarihi: 10.04.2018.
- URL-5**<<http://www.sorhocam.com/etiket.asp?sid=7009&zararli-boceklerle-biyoteknolojik-mucadele/>>, Ziyaret tarihi: 10.04.2018.
- URL-6**<<http://osmanhocaoglu.blogspot.com.tr/2014/12/mum-guvesi-ile-mucadele-yontemleri.html>>, Ziyaret tarihi: 10.04.2018.
- Uygur S Ö ve Girişgin A O** (2008) Bal Arısı Hastalık ve Zararlıları. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 8 (4): 130-142.
- Ünal S and Akkuzu E** (2009) Larvaecidal Effects of Azadirachtin on the *Pine Processionary Moth*. *African Journal of Biotechnology*, 8 (19): 5128-5131.
- Verma S K** (1995) Studies on the Control of Greater Wax Moth, *Galleria mellonella* L. in *Apis cerana* F. Colonies with the Biological Insecticide, *Dipel*. *Indian Bee Journal*, 57(3):121-123.
- Vuran E** (2012) Ornidazolun *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Bazı Biyolojik ve Biyokimyasal Parametrelerine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, 54 s.
- Xie Z N, Nettles Jr C W, Morrison R K, Irie K and Vinson S B** (1986) Three Methods for the *In Vitro* Culture of *Trichogramma pretiosum* Riley. *Journal of Entomological Science*, 21(2): 133-138.
- Warren L O and Huddleston P** (1962) Life History of the Greater Wax Moth, *Galleria mellonella* L., in Arkansas. *Journal of the Kansas Entomological Society*, 35 (1): 212-216.
- Wharton R A** (1993) Bionomics of the Braconidae. *Annual Review of Entomology*, 38: 121-143.
- Wiedenmann R N, Smith J W and Darnell P O** (1992) Laboratory Rearing and Biology of the Parasite *Cotesia flavipes* (Hymenoptera: Braconidae) Using *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera: Pyralidae) as a Host. *Environmental Entomology*, 21 (5): 1160-1167.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Williams J L** (1997) Insects: Lepidoptera (moths) In Honey Bee Pests, Predators, and Diseases. *AI Root Company*, Medina, USA. 121–141.
- Wilson C and Tisdell C** (2001) Why Farmers Continue to Use Pesticides Despite Environmental, Health and Sustainability Costs. *Ecological Economics*. 39 (3): 449-462.
- Wright P, Cregger M M, Soza L, Sanders N J and Classen A T** (2014) The effects of insects, nutrients and plant invasion on community structure and function above- and belowground. *Ecology and Evolution*, 4(6): 732-742.
- Yazgan S** (1981) A Meridic Diet and Quantitative Effects of Tween 80, Fatty Acid Mixtures and Inorganic Salts on Development and Survival of Endoparasitoid *Pimpla turionellae* L. *Journal of Applied Entomology*, 91(1-5): 433-441.
- Yorulmaz S ve Ay R** (2010) Akar ve Böceklerde Pestisitlerin Detoksifikasyonunda Rol Oynayan Enzimler. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 24 (2): 137-148.
- Zalizniak L and Nugegoda D** (2006) Effects of Two Formulations of a Herbicide Glyphosate on *Daphnia carinata* in Multiple-Generation Toxicity Tests), *Environmental Toxicology and Chemistry*, 90.
- Zalucki M P, Clarke A R and Malcolm S B** (2002) Ecology and Behavior of First Instar Larval Lepidoptera. *Annual Review of Entomology*, 47: 361-393.



## ÖZGEÇMİŞ

Nur Emine SEFER 1989'da Çaycuma'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kilimli'de tamamladı. Zonguldak Mehmet Çelikel Anadolu Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2007 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi bölümüne girdi. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. 2013 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Devrek İlçe Tarım Müdürlüğü'ne veteriner hekim olarak atandı. 2017 yılından beri Zonguldak İl Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü'nde çalışmasını devam ettirmektedir. 2016 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Programına başladı.

### **ADRES BİLGİLERİ:**

**Adres :** Zonguldak İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü  
On Temmuz Mh. Mevlana Cd.  
Merkez / ZONGULDAK

**Tel :** (538) 894 21 76

**E-posta:** eminesefer67@hotmail.com