

T.C.  
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

*Culex pipiens* (DIPTERA, CULICIDAE)  
POPULASYONLARINDA *RDL* VE *VSSC*  
GENLERİNDEKİ DİRENÇ MUTASYON  
FREKANSLARININ ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLERİ  
VE MORFOMETRİK ANALİZLER

DOKTORA TEZİ

TAYLAN DOĞAROĞLU

AĞUSTOS 2016

MUĞLA

T.C.  
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

*Culex pipiens* (DIPTERA, CULICIDAE)  
POPULASYONLARINDA RDL VE VSSC  
GENLERİNDEKİ DİRENÇ MUTASYON  
FREKANSLARININ ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLERİ  
VE MORFOMETRİK ANALİZLER

DOKTORA TEZİ

TAYLAN DOĞAROĞLU

AĞUSTOS 2016

MUĞLA

**MUGLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**TEZ ONAYI**

**TAYLAN DOĞAROĞLU** tarafından hazırlanan *Culex pipiens* (DIPTERA, CULICIDAE) POPULASYONLARINDA RDL VE VSSC GENLERİNDEKİ DİRENÇ MUTASYON FREKANSLARININ ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLERİ VE MORFOMETRİK ANALİZLER başlıklı tezin, 31/08/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda doktora derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

**TEZ SINAV JURİSİ**

Prof. Dr. İrfan KANDEMİR (Jüri Başkanı)  
Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Ankara

Doç. Dr. Belgin Göçmen TAŞKIN (Danışman)  
Biyoloji Anabilim Dalı, Muğla S. K. Üniversitesi, Muğla

Prof. Dr. Hatice Güneş (Üye)  
Biyoloji Anabilim Dalı, Muğla S. K. Üniversitesi, Muğla

Doç. Dr. Savaş İZZETOĞLU (Üye)  
Biyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir

Yrd. Doç. Dr. Ersin DOĞAÇ (Üye)  
Köyceğiz MYO, Muğla S. K. Üniversitesi, Muğla

İmza:

İmza:

İmza:

İmza:

İmza:

**ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI**

Prof. Dr. Hasan Sungur CİVELEK  
Biyoloji Bölüm Başkanı,  
Muğla S. K. Üniversitesi, Muğla

Doç. Dr. Belgin Göçmen TAŞKIN  
Danışman, Biyoloji A.B.D  
Muğla S. K. Üniversitesi, Muğla

İmza:

İmza:

Savunma Tarihi: 31/08/2016

Tez çalışmalarım sırasında elde ettiğim ve sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgelerin tarafımdan bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde edildiğini; akademik ve bilimsel etik kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Ayrıca, akademik ve bilimsel etik kuralları gereği bu tez çalışması sırasında elde edilmemiş başkalarına ait tüm orijinal bilgi ve sonuçlara atıf yapıldığını da beyan ederim.

Taylan DOĞAROĞLU

31/08/2016



## ÖZET

### ***Culex pipiens* (DIPTERA, CULICIDAE) POPULASYONLARINDA RDL VE VSSC GENLERİNDEKİ DİRENÇ MUTASYON FREKANSLARININ ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLERİ VE MORFOMETRİK ANALİZLER**

Taylan DOĞAROĞLU

Doktora Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Belgin Göçmen TAŞKIN

Ağustos 2016, 178 sayfa

Sivrisinekler, yaşamı tehdit eden birçok hastalığın vektörleri olmalı nedeni ile insektisit uygulamalarına yoğun bir şekilde maruz bırakılan organizmalardandır. Sivrisineklerin farklı insektisit gruplarına karşı direnç geliştirebilme kapasiteleri, bu organizmalara karşı gerçekleştirilen savaşı daha da güçleştirmektedir. Bu durum her yıl birim alan başına daha fazla kimyasal kullanımına neden olmakta ve böylece küresel kirlilik tehdidi ile sonuçlanan bir kısır döngü oluşturmaktadır. Sivrisinek populasyonlarındaki direnç seviyelerinin belirlenmesi, daha etkili ve kalıcı zararlı kontrol stratejilerinin geliştirilebilmesinde temel faktördür.

Bu çalışmada, Ege Bölgesi'ndeki 6 ile ait toplam 25 lokasyondan, Türkiye'deki baskın sivrisinek türü olan *Culex pipiens* populasyonları, üç farklı dönemde örneklenmiştir. Bu dönemlerden ilki; yıllık sivrisinek mücadele çalışmalarının başlamasının hemen öncesindeki ilkbahar, ikincisi; yaz boyunca yapılan ilaçlamaları takiben sonbahar ve üçüncüsü ise; direnç allellerinin kışı geçirme durumlarını dolayısı ile uyum bedellerini ortaya koyabilmek amacı ile bir sonraki ilkbahar olarak belirlenmiştir.

Öncelikle 4 farklı insektisit grubuna (organofosfat, karbamat, organoklor ve piretroit) karşı gelişen direnç seviyelerindeki mevsimsel varyasyonların belirlenebilmesi amacı ile, örneklenen populasyonlar üzerinde WHO kriterleri doğrultusunda direnç testleri uygulanmıştır. Hedef bölge duyarsızlaşmasının genetik temellerinin ortaya konulabilmesi amacı ile, *rdl* ve *vssc* genlerindeki direnç ile ilişkili mutasyonların frekansları sırası ile PCR-RFLP ve kısmi baz dizi analizleri ile belirlenmiştir. Son olarak insektisit direncinin kanat morfolojik karakterleri ile ilişkisinin ortaya konulabilmesi amacı ile klasik morfolojik ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen sonuçlara göre populasyonlar uygulanan insektisitlere karşı dirençli ve muhtemel dirençli olarak belirlenirken, lokal insektisit baskısı direnç gelişiminde önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Belirgin bir mevsimsel varyasyon göstermeyen *rdl* mutasyon (A302S) frekans değerleri oldukça düşük olarak belirlenmiştir. Buna karşılık, *kdr* mutasyon (L1014C

and L1014F) frekans değerleri çok yüksek olarak belirlenmiştir. L1014C mutasyonu Ege Bölgesi'nde baskın *kdr* mutasyonu olarak saptanırken klasik morfometrik ölçümlerden elde edilen sonuçlara göre insektisit direnci ile ilişkilendirilebilecek anlamlı bir varyasyon ile karşılaşılmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sivrisinek, *Culex pipiens*, İnektisit Direnci, Direnç Genleri, Uyum Bedeli.



**ABSTRACT**  
**TIME-BASED VARIATIONS OF MUTATION FREQUENCIES**  
**IN *RDL* AND *VSSC* GENES OF *Culex pipiens* (DIPTERA, CULICIDAE)**  
**POPULATIONS AND MORPHOMETRIC ANALYSIS**

Taylan DOĞAROĞLU

Philosophy of Doctorate Thesis

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Belgin Göçmen TAŞKIN

August 2016, 178 pages

Mosquitoes are one of the organisms subjected to frequent insecticide application due to their status as vectors which carry a wide range of life threatening diseases. However, capacity of these organisms to develop resistance against varying groups of insecticides renders the combat against them challenging. This situation creates a vicious circle that triggers the use of more chemicals per unit area each year which results in a global pollution threat. The determination of the resistance level on mosquito populations is the basic factor to develop more effective and permanent pest control strategies.

In this study, we sampled *Cx. pipiens*, the dominant mosquito species in Turkey, populations from six locations in the Aegean region of Turkey. The populations were sampled in three different periods. First of these periods was the spring preceding the beginning of annual mosquito combat activities; the second period was the autumn following the insecticide application carried throughout the summer season; and the third period was the spring of the following year in order to evaluate the over-wintering of the populations, hence the fitness cost of resistance alleles.

Primarily, bioassays were carried out according to WHO standard procedures in order to detect the seasonal variations in resistance levels of the sampled populations against 4 different insecticide groups (organophosphate / carbamate, organochlorine and pyrethroid insecticides). In order to assert the genetic basis of target site insensitivity, the frequencies of resistance-associated mutations in two genes (*rdl* and *vssc*) were detected respectively through PCR-RFLP method and partial base sequence analyses. Finally, wing morphometric characters that may be modified by the insecticide resistance pressure were evaluated through classic morphometric measurements.

Bioassay results showed that populations are resistant or likely-resistant against applied insecticides and local insecticide pressure was found as an important factor on the resistance development. The frequencies of *rdl* mutations (A302S) were

determined to be low and no obvious seasonal changes were found. On the contrary, the frequencies of *kdr* mutations (L1014C and L1014F) were determined to be strikingly high. L1014C mutation is found to be dominant *kdr* mutation in Eagean Region. Results from the classic morphometric measurements did not reveal a significant separation which can be associated with insecticide resistance.

**Keywords:** Mosquito, *Culex pipiens*, Insecticide Resistance, Resistance Genes, Fitness Cost.







*Bilime...*

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanma, yürütülme ve tamamlanma aşamalarında katkılarını asla unutmayacağım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Belgin GÖÇMEN TAŞKIN'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. İrfan KANDEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Vatan TAŞKIN'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ersin DOĞAÇ'a, dostlarım Sercan KILIÇ ve Dr. Özgen YILMAZ'a, ve her an yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

**TAYLAN DOĞAROĞLU**

Doktora tez çalışmamın bir bölümü, TÜBİTAK tarafından KBAG 111T387 projesi kapsamında, diğer bölümü ise Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından MUBAP-2012/71 projesi kapsamında desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ix</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>x</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xvi</b>
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xxii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Sivrisineklerle İlgili Genel Bilgiler .....	2
1.1.1. Sivrisinek taksonomisi .....	2
1.1.2. Sivrisinek biyolojisi .....	2
1.1.3. Sivrisineklerin dağılımları ve yaşam ortamları .....	7
1.1.4. Sivrisineklerin sağlık açısından önemi.....	7
1.2. Sivrisineklerle Savaşım.....	9
1.2.1. Kimyasal savaşımında kullanılan insektisitler .....	9
1.3. İnsektisit Direnci .....	11
1.4. Çoklu Direnç ve Çapraz Direnç .....	12
1.5. Amaç ve Kapsam.....	13
1.5.1. Çalışma materyali.....	15
1.5.1.1. <i>Cx. pipiens</i> örneklerinin toplanması .....	15
1.5.1.2. <i>Cx. pipiens</i> örneklerinin kültürü.....	18
1.5.1.3. <i>Cx. pipiens</i> Örneklerinin Teşhis Edilmesi.....	20
<b>2. DİRENÇ TESTLERİ</b> .....	<b>22</b>
2.1. Giriş .....	22
2.2. Malzeme ve Yöntem.....	26
2.2.1. Direnç testlerinde kullanılan duyarlı laboratuvar soylarının (kontrol grubu) temini ve kültürü.....	26
2.2.2. Direnç testlerinin uygulanması ve değerlendirilmesi.....	27
2.3. Bulgular.....	29
2.3.1. Muğla ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular .....	29
2.3.2. Aydın ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular .....	33
2.3.3. İzmir ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular .....	38
2.3.4. Balıkesir ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular....	42
2.3.5. Denizli ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular .....	46

2.3.6. Çanakkale ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular ..	50
2.3.7. İl ortalamalarına göre direnç durumunun dönemsel değişimi.....	54
2.3.8. Kontrol gruplarından elde edilen bulgular .....	57
2.4. Tartışma ve Sonuç .....	59
<b>3. HEDEF BÖLGE DUYARSIZLAŞMASI.....</b>	<b>63</b>
3.1. Giriş .....	63
3.1.1. Asetilkolinesteraz enzim duyarsızlaşması.....	63
3.1.2. Sodyum kanal proteinlerinin duyarsızlaşması .....	64
3.1.3. GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması ve <i>rdl</i> direnci .....	69
3.2. Malzeme ve Yöntem.....	71
3.2.1. Direnç seviyelerinin moleküler yöntemlerle saptanması .....	71
3.2.1.1. Moleküler analizlerde izlenen stratejiler .....	71
3.2.1.2. Genomik DNA izolasyonu .....	72
3.2.1.3. <i>Kdr</i> direnci ile ilişkili mutasyonların saptanması .....	72
3.2.1.4. <i>Rdl</i> direnci ile ilişkili <i>Ala302Ser</i> mutasyonunun saptanması.....	73
3.3. Bulgular.....	75
3.3.1. Sodyum kanal proteinlerinin duyarsızlaşması ile ilgili bulgular .....	75
3.3.1.1. Ege Bölgesi için genel durum.....	77
3.3.1.1.1. Birinci örnekleme dönemine ait bulgular.....	80
3.3.1.1.2. İkinci örnekleme dönemine ait bulgular.....	81
3.3.1.1.3. Üçüncü örnekleme dönemine ait bulgular .....	82
3.3.1.1.4. Hardy-Weinberg test sonuçlarından elde edilen bulgular.....	83
3.3.1.2. İllere ve alt lokasyonlara göre <i>kdr</i> direncine dair bulgular .....	84
3.3.1.2.1. Muğla ilinde <i>kdr</i> direncine dair bulgular.....	84
3.3.1.2.2. Aydın ilinde <i>kdr</i> direncine dair bulgular.....	88
3.3.1.2.3. İzmir ilinde <i>kdr</i> direncine dair bulgular .....	92
3.3.1.2.4. Balıkesir ilinde <i>kdr</i> direncine dair bulgular.....	96
3.3.1.2.5. Denizli ilinde <i>kdr</i> direncine dair bulgular.....	100
3.3.1.2.6. Çanakkale ilinde <i>kdr</i> direncine dair bulgular .....	104
3.3.2. GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması ile ilgili bulgular .....	108
3.3.2.1. Ege Bölgesi 'nde <i>rdl</i> direncinin genel durumuna dair bulgular .....	110
3.3.2.1.1. Birinci örnekleme dönemine ait bulgular.....	112
3.3.2.1.2. İkinci örnekleme dönemine ait bulgular.....	113
3.3.2.1.3. Üçüncü örnekleme dönemine ait bulgular .....	113

3.3.2.2. İllere ve alt lokasyonlara göre rdl direncine dair bulgular .....	114
3.3.2.2.1. Muğla ilinde rdl direncine dair bulgular .....	114
3.3.2.2.2. Aydın ilinde rdl direncine dair bulgular .....	116
3.3.2.2.3. İzmir ilinde rdl direncine dair bulgular .....	119
3.3.2.2.4. Balıkesir ilinde rdl direncine dair bulgular .....	120
3.3.2.2.5. Denizli ilinde rdl direncine dair bulgular .....	122
3.3.2.2.6. Çanakkale ilinde rdl direncine dair bulgular .....	125
3.3.3. Çoklu direnç durumuna ait bulgular .....	127
3.4. Tartışma ve Sonuç .....	128
3.4.1. Sodyum kanal proteinlerinin duyarsızlaşması .....	128
3.4.2. GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması .....	134
3.4.3. Çoklu direnç durumu ve çapraz direnç .....	138
<b>4. MORFOMETRİK ANALİZLER .....</b>	<b>140</b>
4.1. Giriş .....	140
4.2. Malzeme ve Yöntem .....	142
4.2.1. Morfometrik analizlerin yapılması ve sonuçlarının değerlendirilmesi .	142
4.3. Bulgular ve Tartışma .....	144
<b>5. GENEL TARTIŞMA .....</b>	<b>147</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>151</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>153</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>165</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>176</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Örneklemeye yapılan 6 ile ait 25 lokasyonun koordinatları ve yükseklikleri.....	17
Çizelge 2.1. Muğla iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri. ....	30
Çizelge 2.2. Muğla ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri. ....	31
Çizelge 2.3. Aydın iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri. ....	34
Çizelge 2.4. Aydın ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri. ....	35
Çizelge 2.5. İzmir iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri. ....	39
Çizelge 2.6. İzmir ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri. ....	39
Çizelge 2.7. Balıkesir iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri. ....	43
Çizelge 2.8. Balıkesir ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.....	43
Çizelge 2.9. Denizli iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri. ....	47
Çizelge 2.10. Denizli ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.....	47
Çizelge 2.11. Çanakkale iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.....	51
Çizelge 2.12. Çanakkale ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.....	51
Çizelge 3.1. Altı ile ait birinci örneklemeye dönemi <i>kdr</i> mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).....	81
Çizelge 3.2. Altı ile ait ikinci örneklemeye dönemi <i>kdr</i> mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).....	82
Çizelge 3.3. Altı ile ait üçüncü örneklemeye dönemi <i>kdr</i> mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).....	83
Çizelge3.4. L1014F ve L1014C mutasyonlarının birbirlerinden bağımsız değerlendirildiği durum için Hardy-Weinberg testi değerleri (HW: Hardy-Weinberg dengesinden sapma değerini ( <i>P</i> ) yansıtmaktadır). ....	83
Çizelge 3.5. L1014F ve L1014C mutasyonlarının bir arada değerlendirildiği durum için Hardy-Weinberg testi değerleri (HW: Hardy-Weinberg dengesinden sapma değerini ( <i>P</i> ) yansıtmaktadır). ....	84

Çizelge 3.6. Muğla ilinden elde edilen <i>kdr</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. .85	85
Çizelge 3.7. Muğla iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>kdr</i> geni direnç genotip frekansı değerleri (%). ....88	88
Çizelge 3.8. Aydın ilinden elde edilen mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....89	89
Çizelge 3.9. Aydın iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>kdr</i> geni direnç genotip frekansı değerleri (%). ....91	91
Çizelge 3.11. İzmir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>kdr</i> geni direnç genotip frekansı değerleri (%). ....95	95
Çizelge 3.12. Balıkesir ilinden elde edilen <i>kdr</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....97	97
Çizelge 3.13. Balıkesir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>kdr</i> direnç genotip frekansı değerleri (%). ....100	100
Çizelge 3.14. Denizli ilinden elde edilen <i>kdr</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri ....100	100
Çizelge 3.15. Denizli iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>kdr</i> geni direnç genotip frekansı değerleri (%). ....103	103
Çizelge 3.17. Çanakkale iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>kdr</i> direnç genotip frekansı değerleri (%). ....107	107
Çizelge 3.16. Çanakkale ilinden elde edilen <i>kdr</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....107	107
Çizelge 3.18. Altı ile ait birinci örnekleme dönemi A302S mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta). ....112	112
Çizelge 3.19. Altı ile ait ikinci örnekleme dönemi A302S mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta). ....113	113
Çizelge 3.20. Altı ile ait üçüncü örnekleme dönemi A302S mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta). ....114	114
Çizelge 3.21. Muğla ilinden elde edilen <i>rdl</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....115	115
Çizelge 3.22. Muğla iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rdl</i> geni direnç genotip frekansı değerleri (%). ....116	116
Çizelge 3.23. Aydın ilinden elde edilen <i>rdl</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri ....117	117
Çizelge 3.24. Aydın iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rdl</i> direnç genotip frekansı değerleri. ....118	118
Çizelge 3.25. İzmir ilinden elde edilen <i>rdl</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....119	119
Çizelge 3.26. İzmir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rdl</i> direnç geninin genotip frekansı değerleri (%). ....120	120
Çizelge 3.27. Balıkesir ilinden elde edilen <i>rdl</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....121	121

Çizelge 3.28. Balıkesir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rđl</i> direnç genotip frekansı değerleri (%). .....	121
Çizelge 3.29. Denizli ilinden elde edilen <i>rđl</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....	123
Çizelge 3.30. Denizli iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rđl</i> geninin direnç genotip frekansı değerleri (%). .....	124
Çizelge 3.31. Çanakkale ilinden elde edilen <i>rđl</i> mutasyon ve genotip frekans değerleri. ....	125
Çizelge 3.32. Çanakkale iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rđl</i> direnç genotip frekansı değerleri. ....	126
Çizelge 4.1. Morfometrik çalışmalarda kullanılan kanat sayıları.....	142





## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sivrisinek yumurta paketi (Anonim, 2015a).....	3
Şekil 1.2. Anophelinae (solda) ve Culicinae (sağda) larvalarının su yüzeyindeki duruş pozisyonları (Marshall, 1938).....	4
Şekil 1.3. Sivrisinek larvası (Anonim, 2015b). ....	4
Şekil 1.4. Sivrisinek pupası (Anonim, 2015c).....	5
Şekil 1.5. Pupadan ergine geçiş (Anonim, 2015d'den değiştirilerek alınmıştır).....	5
Şekil 1.6. Sivrisineklerdeki sokucu-emici ağız yapısı ve 0.055 mm çapındaki hortumun deriye girişi (Anonim, 2015e'den değiştirilerek alınmıştır).....	6
Şekil 1.7. Erkek (a) ve dişi (b) sivrisinek antenleri (Alten ve Çağlar, 1998). ....	6
Şekil 1.8. Sivrisineklerin habitat örnekleri. ....	7
Şekil 1.9. <i>Aedes albopictus</i> dişisi (Anonim, 2015f). ....	8
Şekil 1.10. Çalışılan 6 ile ait 25 lokasyon ve lokasyonların populasyon kodları. ....	16
Şekil 1.11. Larva yakalama kepçeleriyle gerçekleştirilen toplama işlemine ilişkin görüntüler. ....	18
Şekil 1.12. Laboratuvara getirilen sivrisinek larvalarının besleme kaplarına aktarılması işlemi. ....	19
Şekil 1.13. Larvalarının mikroskop altındaki teşhisinden önceki cins seviyesindeki ayırım işlemi. ....	19
Şekil 1.14. <i>Cx. pipiens</i> larvalarının ergin çıkışlarının gerçekleşeceği tül kafeslere alınması. ....	20
Şekil 1.15. Tür teşhisinde kullanılan larva vücut kısımları (Anonim, 2015g). ....	21
Şekil 1.16. <i>Cx. pipiens</i> larvasında sifonun genel görüntüsü (solda) ve baş bölgesindeki pigmentsiz basit yapılı seta (sağda) (Tüzün, 2010).....	21
Şekil 2.1. Sivrisinek mücadelesinde DDT kullanımı (Anonim, 2015h). ....	22
Şekil 2.2. WHO-direnç test tüpleri. ....	28
Şekil 2.3. Muğla ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları ....	31
Şekil 2.4. Muğla ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması. ....	32
Şekil 2.5. Muğla ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması. ....	33
Şekil 2.6. Muğla ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması. ....	33

Şekil 2.7. Aydın ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları .....	36
Şekil 2.8. Aydın ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	37
Şekil 2.9. Aydın ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	37
Şekil 2.10. Aydın ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	37
Şekil 2.11. İzmir ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları. ....	40
Şekil 2.12. İzmir ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	41
Şekil 2.13. İzmir ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	41
Şekil 2.14. İzmir ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	42
Şekil 2.15. Balıkesir ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları .....	44
Şekil 2.16. Balıkesir ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	45
Şekil 2.17. Balıkesir ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması. ....	45
Şekil 2.18. Balıkesir ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	46
Şekil 2.19. Denizli ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları .....	48
Şekil 2.20. Denizli ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	49
Şekil 2.21. Denizli ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	49

Şekil 2.22. Denizli ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	50
Şekil 2.23. Çanakkale ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları .....	52
Şekil 2.24. Çanakkale ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması. ....	53
Şekil 2.25. Çanakkale ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.....	53
Şekil 2.26. Çanakkale ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması. ....	54
Şekil 2.27. Deltametrin insektisitine karşı olan direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi .....	54
Şekil 2.28. Permetrin insektisitine karşı olan direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi. ....	55
Şekil 2.29. DDT insektisitine karşı olan direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi. ....	55
Şekil 2.30. Malatyon insektisitine karşı olan direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi. ....	56
Şekil 2.31. Bendiokarb insektisitine karşı olan direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi. ....	56
Şekil 2.32. Dieldrin insektisitine karşı olan direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi. ....	57
Şekil 2.33. Birinci dönem direnç testleri için duyarlı laboratuvar soyu ile gerçekleştirilen kontrol denemelerinin sonuçları.....	57
Şekil 2.34. İkinci dönem direnç testleri için duyarlı laboratuvar soyu ile gerçekleştirilen kontrol denemelerinin sonuçları.....	58
Şekil 2.35. Üçüncü dönem direnç testleri için duyarlı laboratuvar soyu ile gerçekleştirilen kontrol denemelerinin sonuçları.....	58
Şekil 3.1. Sodyum kanallarının açılıp kapanma mekanizması (Dong ve ark 2014)...	65
Şekil 3.2. Drosophila melanogaster türünde voltaj duyarlı sodyum kanalının genel yapısı (A). Hücre dışı (B) ve hücre içi (C) görünümü. Memeli sodyum kanallarında bulunan IFM motifindeki isolosinin yerini böcek sodyum kanallarında methionin almıştır (Dong vd., 2014).....	66
Şekil 3.3. <i>Cx. pipens</i> sodyum kanalında piretroit direncine neden olan mutasyonların pozisyonu (Rinkevich 2013'ten değiştirildi). ....	66

Şekil 3.4. Kapalı sonyum kanalının X-ray yapısı. Domain I,II,III ve IV sırasıyla sarı, kırmızı,yeşil ve gri renkler ile gösterilmiştir. D; hücre dışı görünümü, E; hücre içi görünümü, F; yan görünümü, G; por yapısının görünümü. PM; por modülü, VSM; voltaj duyarlı modül (Dong vd., 2014). ....	67
Şekil 3.5. Voltaj duyarlı sodyum kanallarında piretroit reseptör bölgeleri ve L1014 F/S/C mutasyon bölgeleri (Dong vd., 2014). ....	68
Şekil 3.6. Arthropod türlerinin sodyum kanallarında piretroit direnci ile ilişkili olan mutasyonların pozisyonu (Dong vd., 2014). ....	68
Şekil 3.7. GABA reseptörünün şematik gösterimi (Tretter vd., 2012). ....	69
Şekil 3.8. Gaba reseptörünün yandan (A) ve 5 alt ünitenin üstten (B) görünümü. A→S/G mutasyon bölgeleri sarı renk ile gösterilmiştir (Buckingham vd., 2005). ....	70
Şekil 3.9. Vssc geninin analizinde elde edilen PCR ürünlerine ilişkin örnek jel görüntüsü. ....	75
Şekil 3.10. vssc genine ait baz dizisinin FinchTV programında açılarak görsel olarak kontrol edilmesi. ....	76
Şekil 3.11. Vssc geninde mutasyon bölgesinin FinchTV programında açılarak görsel olarak kontrol edilmesi. ....	76
Şekil 3.12. Vssc genine ait dizilerin MEGA programında hizalanması ve mutasyon bölgesinin incelenmesi. ....	76
Şekil 3.13. Vssc genine ait dizilerin MEGA programı kullanılarak aminoasit dizine çevrilmesi ve mutasyon bölgesinin incelenmesi. ....	77
Şekil 3.14. Ege Bölgesinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	78
Şekil 3.15. Ege Bölgesinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	79
Şekil 3.16. Ege Bölgesinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	80
Şekil 3.17. Muğla ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	85
Şekil 3.18. Muğla ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	86
Şekil 3.19. Muğla ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	87
Şekil 3.20. Aydın ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	89
Şekil 3.21. Aydın ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	90

Şekil 3.22. Aydın ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	92
Şekil 3.23. İzmir ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	93
Şekil 3.24. İzmir ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	94
Şekil 3.25. İzmir ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	96
Şekil 3.26. Balıkesir ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	97
Şekil 3.27. Balıkesir ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	98
Şekil 3.28. Balıkesir ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	99
Şekil 3.29. Denizli ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	101
Şekil 3.30. Denizli ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	102
Şekil 3.31. Denizli ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	104
Şekil 3.32. Çanakkale ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	105
Şekil 3.33. Çanakkale ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	106
Şekil 3.34. Çanakkale ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	108
Şekil 3.35. Pamukkale Populasyonunun (Pop-21) üçüncü dönem örneklerinin <i>rdl</i> genindeki Ala302Ser mutasyonuna göre direnç durumları. ....	109
Şekil 3.36. <i>Rdl</i> genine ait baz dizisinin FinchTV programında açılarak görsel olarak kontrol edilmesi. ....	109
Şekil 3.37. <i>Rdl</i> geninde mutasyon bölgesinin FinchTV programında açılarak görsel olarak kontrol edilmesi. ....	109
Şekil 3.38. <i>Rdl</i> genine ait dizilerin MEGA programında hizalanması ve mutasyon bölgesinin incelenmesi. ....	110

Şekil 3.39. Rdl genine ait dizilerin MEGA programı kullanılarak aminoasit dizine çevrilmesi ve mutasyon bölgesinin incelenmesi.....	110
Şekil 3.40. Ege Bölgesinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	111
Şekil 3.41. Muğla ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	115
Şekil 3.42. Aydın ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	117
Şekil 3.43. İzmir ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	119
Şekil 3.44. Balıkesir ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	122
Şekil 3.45. Denizli ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	123
Şekil 3.46. Çanakkale ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar. ....	125
Şekil 3.32. Çanakkale iline ait alt lokasyonlardan elde edilen <i>rdl</i> direnç genotip frekansı değerleri. ....	126
Şekil 4.1. Mikroskop altında hizalandıkta sonra fotoğraflanan <i>Cx. pipiens</i> kanadı. ....	143
Şekil 4.2. Damarların kesişme noktalarından işaretlenerek morfometrik çalışmaya hazırlanan <i>Cx. pipiens</i> kanadı. ....	143

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat derece
µl	Mikrolitre
AChE	Asetilkolinesteraz enzimi
Ala	Alanin
Bç	Baz çifti
CB	Karbamatlı
Cm	Santimetre
Cys	Sistein
DDT	Diklor Difenil Trikloretan
DNA	Deoksiribonükleikasit
dH <sub>2</sub> O	Distile su
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
GABA	Gama amino bütirik asit
Gly	Glisin
GST	Glutasyon S-transferazlar
HWE	Hardy-Weinberg eşitliği
IGR	Böcek büyüme düzenleyicileri (insect growth regulator)
<i>Kdr</i>	Ani düşüş direnci mutasyonu
Leu	Lösin
M	Molar
Mm	Milimetre
OCL	Organoklorlu insektisitler
OP	Organofosforlu insektisitler
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pH	Potansiyel hidrojen
Phe	Fenilalanin
Pop	Populasyon
RAPD	Rastgele çoğaltılan polimorfik DNA
<i>rdl</i>	Diieldrin direnç geni

RFLP	Kesilen parçaların uzuluk polimorfizmi
RNaz	Ribonükleaz (RNA'yı parçalayan enzim)
rpm	Dakikadaki devir sayısı
RR	Homozigot dirençli
RS	Heterozigot dirençli
SDS	Sodyum dodesil sülfat
Ser	Serin
Sn	Saniye
SS	Homozigot duyarlı
Taq	<i>Thermus aquaticus</i>
Vssc	Voltaja duyarlı sodyum kanalları
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



# 1. GİRİŞ

Günümüzde hızla artan dünya nüfusu ve bu artışın ihtiyaçlarını karşılayabilmek için kontrolsüzce ilerleyen teknoloji, sanayileşme ve çarpık kentleşme gibi faktörler sayısız çevre sorununa zemin hazırlamaktadır. Modern toplumun gereksinimlerini karşılama çabasıyla her geçen gün fabrikalardan doğaya daha fazla kirletici karışmakta, tarımsal üretimde zararlılarla mücadelede her yıl daha fazla kimyasal madde kullanılmaktadır. Sınır tanımayan ticari ve turistik taşımacılık tarımsal zararlıların ve hastalık etmenlerinin dünyanın her tarafına taşınmasına neden olmakta ve bu durum daha fazla pestisit kullanımını beraberinde getirmektedir. İnsan etkisi ile gerçekleşen bu olumsuzluklar ekolojik dengelerin bozulmasına neden olmakta ve doğal kaynaklarımız hızla tükenmektedir. Dünyanın hemen hemen her yerinde yaşayabilme potansiyeline sahip olan sivrisinekler bozulan bu ekolojik denge içerisinde daha uygun üreme ve yayılma alanları bulabilmekte ve insan sağlığı açısından ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır (Çağlar vd., 2008).

Sivrisinekler, en fazla mücadele edilen zararlıların başında gelmektedirler. Bu amaçla gerçekleştirilen kontrol çalışmalarında, tüm dezavantajlarına karşın, uygulama kolaylığı ve düşük maliyetleri nedeni ile kimyasal insektisitlerin kullanımı daha çok tercih edilmiş ve her geçen gün artan kullanımları sonucunda bu insektisitlere karşı direnç sorunu ortaya çıkmıştır.

Başta insan sağlığı olmak üzere hedef olmayan organizmaların ve daha genel bir ifade ile ekolojik dengenin korunması amacıyla zararlı türlerin özelliklerinin bilinmesi, insektisit kullanımı ve yönetim stratejilerinin doğru belirlenmesi bir zorunluluk olarak karşımızdadır. Bu zararlıların başında gelen sivrisinekler, özellikle Türkiye’de baskın tür olan (Akıner vd., 2009) *Culex pipiens* L., 1758 hastalık taşıma potansiyelleri nedeni ile en fazla çalışılan organizmalardandır (Toma vd., 2010).

## 1.1. Sivrisineklerle İlgili Genel Bilgiler

### 1.1.1. Sivrisinek taksonomisi

Arthropoda şubesi, Insecta sınıfı, Diptera takımı, Nematocera alt takımı, Culicidae familyası içerisinde yer alan sivrisinekler (Alten ve Çağlar, 1998) Anophelinae ve Culicinae olmak üzere iki alt familyaya ayrılır (Harbach ve Kitching, 1998). Ülkemizdeki baskın sivrisinek türü olan *Cx. pipiens*'in de içinde bulunduğu Culicinae alt familyası, *Culex*, *Aedes*, *Aedeomyia*, *Uranotaenia*, *Culiseta*, *Ochlerotatus*, *Orthopodomyia*, *Toxorhynchites*, *Mansonia*, *Coquillettida* gibi cinsleri kapsamaktadır (Merdivenci, 1984; Becker vd., 2003; Çağlar vd., 2008). Kutup dairesi ve çöller haricinde dünyanın neredeyse her yerinde görülebilen sivrisinekler (Çağlar vd, 2008; Merdivenci, 1984) 44 cins ve 3524 türe sahiptirler. Ülkemizde 15 *Ochleratus*, 13 *Culex*, 10 *Anopheles*, 6 *Culiseta*, 3 *Aedes*, 1 *Coquillettida*, 1 *Orthopodomyia* ve 1 *Uranotaenia* olmak üzere 8 cinse ait toplam 50 sivrisinek türü bulunmaktadır (Ramsdale vd., 2001; Çağlar vd., 2008).

### 1.1.2. Sivrisinek biyolojisi

Sivrisinekler holometabol böcekler olup tam başkalaşım gösterirler. Hayat döngülerinde yumurta, larva, pupa ve ergin olmak üzere dört dönem bulunmaktadır. Yumurtadan çıkan sivrisinek larvaları dört larval evre geçirdikten sonra pupa evresine geçerler. Pupal dönemde beslenme görülmez ve ergine ait olan organlar ve diğer yapılar ortaya çıkar. Sivrisineklerde yumurtadan ergine kadar olan süre özellikle sıcaklığa ve beslenmeye bağlı olarak yaklaşık olarak 10-20 gün arasında değişmektedir (Alten ve Çağlar, 1998).

*Yumurta evresi:* Yumurtalar sivrisinek türlerinin çoğunda su yüzeylerine bırakılırken *Aedes*, *Ochlerotatus* ve *Culiseta* gibi cinsler yumurtalarını ağaç kabukları ve sulak alanların kenarları gibi nemli ortamlara bırakma eğilimi gösterirler (Alten ve Çağlar, 1998). Sivrisinekler türe bağlı olarak tek tek ya da yumurta paketleri (Şekil 1.1.) halinde olmak üzere bir seferde 50-500 arası yumurta bırakırlar (Becker vd., 2003). Yumurtalar, türlere ve suyun sıcaklığına bağlı olarak 1-4 günde açılırlar (Alten ve Çağlar, 1998). Sivrisinek yumurtalarının uygun olmayan ortam koşullarının

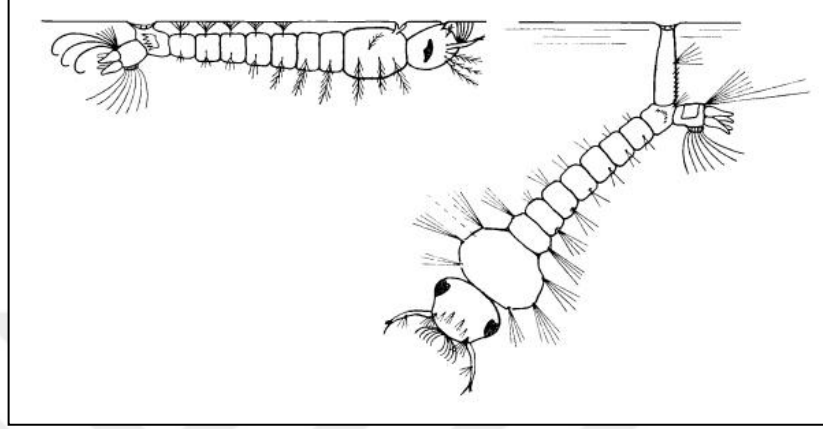
atlatılmasını sağlayan diyapoz denilen bir döneme girdikleri ve aylarca hayatta kaldıkları bilinmektedir (Roberts, 2003; Mullen ve Durden, 2009). Çok sayıda yumurta bırakabilmeleri, farklı ortamlarda yaşayabilmeleri ve diyapoz gibi özellikleri sivrisineklere karşı yapılan mücadele çalışmalarını zorlaştırmaktadır.



Şekil 1.1. Sivrisinek yumurta paketi (Anonim, 2015a).

*Larva evresi:* 0.5-1.0 mm boyundaki birinci evre larvalar her dönem sonunda deri değiştirerek dördüncü evrede 5-15 mm boya ulaşırlar. Sivrisinek larvaları suda yaşarlar ve filtrasyon ile sulardaki yosun, bakteri, protozoa, mantar sporları ve hatta diğer sivrisinek larvaları ile beslenirler (Alten ve Çağlar, 1998; Clements, 2000; Garros vd., 2008). Larvaların su içerisinde duruşları ve hareketleri sivrisinek cinslerinin belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. *Aedes* ve *Culex* larvaları su yüzeyinden hava almalarını sağlayan sifon yapısına sahip oldukları için yüzeye dik olarak dururlarken, sifon yapısına sahip olmayan *Anopheles* larvaları stigmal açıklıklardan hava almak amacı ile yüzeye paralel durmaktadırlar (Şekil 1.2.) (Merdivenci, 1984). Bu durum *Anopheles* larvalarının su sütununun hemen yüzeyinden, *Culex* ve *Aedes* larvalarının ise daha aşağıdan beslenme eğilimlerine neden olmaktadır (Alten ve Çağlar, 1998). Suyun farklı bölgelerinden beslenme eğilimleri göz önüne alınarak sivrisinek mücadele çalışmalarında kullanılacak insektisitlerin türe özgü olarak belirlenmesi mücadele çalışmalarının başarısını

arttırmaktadır. Larvalar üzerinde simetrik olarak dizilmiş kıllar veya kıl demetleri bulunmaktadır (Şekil 1.3.). Bu kılların şekilleri ve dizilimleri sivrisinek türleri arasında değişkenlik gösterir ve tür ayırımında kullanılırlar (Marshall, 1938). Ayrıca larvalarda bulunan sifon kıl demetleri, anten kıl demetleri gibi yapılar da sivrisinek tür tayin çalışmalarında kullanılırlar.



Şekil 1.2. Anophelinae (solda) ve Culicinae (sağda) larvalarının su yüzeyindeki duruş pozisyonları (Marshall, 1938).



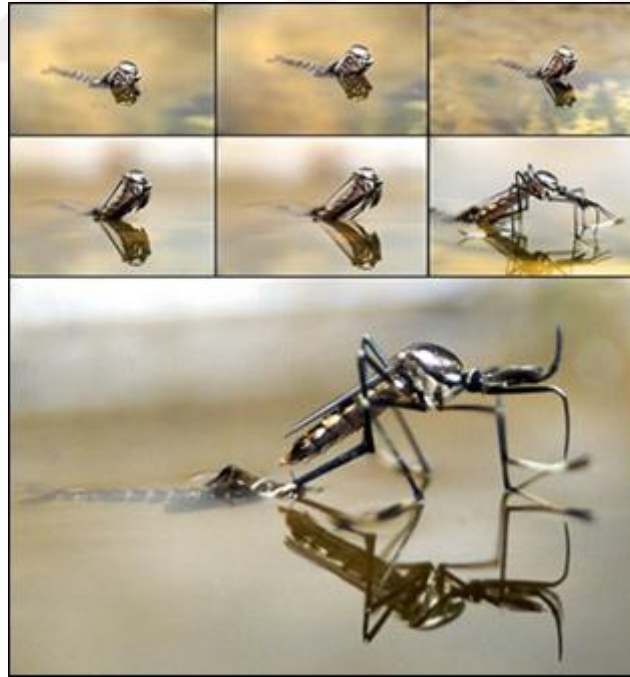
Şekil 1.3. Sivrisinek larvası (Anonim, 2015b).

*Pupa evresi:* Sivrisinek pupalarında (Şekil 1.4.) beslenme gözlenmez ancak diğer Diptera üyelerinden farklı olarak sivrisinek pupaları aktiftirler ve çevresel tepkilere karşı çok hızlı yanıt verebilirler. Pupal evrede metamorfoz şekillenmektedir. Pupalar genelde 3-5 gün içinde ergin hale geçerler (Marshall, 1938). Pupa döneminden ergin döneme geçiş ideal koşullarda 1-2 gün sürmektedir. Ergin döneme geçecek olan

pupalar su yüzeyinde yatay konuma geçerler ve iç basınçlarının artmasıyla birlikte vücut örtüleri yırtılarak 5-6 dakikalık bir süre sonunda ergin birey dışarıya çıkar (Şekil 1.5.) (Alten ve Çağlar, 1998).



Şekil 1.4. Sivrisinek pupası (Anonim, 2015c).



Şekil 1.5. Pupadan ergine geçiş (Anonim, 2015d'den değiştirilerek alınmıştır).

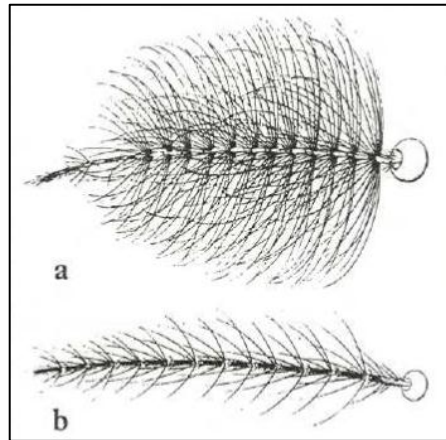
*Erişkin evre:* Ergin döneme geçen sivrisinekler hemen besin arayışına girerler. Erkek sivrisinekler kan emmezler ve çiçeklerin nektarlarıyla beslenirler. Dişi sivrisinekler

ise bırakacakları yumurtaların olgunlaşabilmesi için gereken protein ihtiyacını kandan sağlarlar (Marshall, 1938; Merdivenci, 1984). Dişi sivrisineklerin başlarının ön kısmında proboskis olarak adlandırılan altı iğneli olan sokma iğneleri bulunmaktadır ve sokucu-emici ağız tipine sahiptirler (Şekil 1.6.).



**Şekil 1.6. Sivrisineklerdeki sokucu-emici ağız yapısı ve 0.055 mm çapındaki hortumun deriye girişi (Anonim, 2015e'den değiştirilerek alınmıştır).**

Anten farklılığı dişi ve erkekleri ayırmanın en kolay yoludur. Erkek sivrisineklerde antenler oldukça tüylü ve bir bıyık görünümündeyken dişilerde tüyler daha azdır (Şekil 1.7.) (Alten ve Çağlar, 1998).



**Şekil 1.7. Erkek (a) ve dişi (b) sivrisinek antenleri (Alten ve Çağlar, 1998).**

### 1.1.3. Sivrisineklerin dağılışı ve yaşam ortamları

Kanla beslenen dişi sivrisinekler yumurtaları olgunlaştıktan sonra uygun bir ortam bularak buraya yumurtalarını bırakırlar. En uygun üreme ortamları suyun 40 cm/sn'den daha düşük bir hızla aktığı sulak alanlardır (Merdivenci, 1984). Bataklıklar, kullanılmayan havuzlar, göller, su kuyuları, çeşme yalakları, terkedilmiş araç lastikleri, hayvan ayak izleri gibi ortamlar sivrisineklerin üremesi için ideal habitatlardır (Şekil 1.8.).



Şekil 1.8. Sivrisineklerin habitat örnekleri.

### 1.1.4. Sivrisineklerin sağlık açısından önemi

Sivrisineklerin 3524 türünden 100 kadarının tıbbi açıdan çok önemli olduğu bilinmektedir (Birley, 1991). Sivrisinekler en az bir kere kan emdikten sonra taşıyıcı ve bulaştırıcı duruma geçerler (Alten ve Çağlar, 1998). Vektör-parazit-konak üçlüsünün bir araya gelmesi ve bir risk durumu oluşabilmesi için kan emme işleminin mutlaka olması gerekmektedir. Kan emme işlemi sırasında 0.055 mm

çapındaki hortum yapısı (Şekil 1.6.) deriyi delerek kanın pıhtılaşmasını engellemek amacı ile açılan yaraya bir salgı bırakılır. Bu salgı kaşıntılı şişlik (ödem) ve kızarıklık (eritem) durumlarına neden olarak alerji oluşturabilmektedir (Alten ve Çağlar, 1998). Sivrisinekler 147 arbovirüs (eklembacaklılar aracılığı ile bulaştırılan virüsler) enfeksiyonuna vektörlük yapmaktadır (Ramsdale ve Snow, 1995). Bunun yanı sıra dünya genelinde ölümlerle sonuçlanabilen sıtma (malaria), sarıhumma (yellow fever), dank humması (denque), filarya (filariasis) gibi hastalıklar da sivrisinekler tarafından bulaştırılmaktadır. Türkiye’de baskın tür olan *Culex* cinsine dahil olan sivrisinekler filariasis ve bazı ensefalit türlerinin esas vektörleridir (Hemingway ve Ranson, 2000). *Cx. pipiens* dünya genelinde özellikle “Batı Nil Virüsü” etmeninin esas vektörü olarak tanımlanmıştır (Hubálek ve Halouzka, 1999).

Şu an için ülkemizde bu hastalıklar açısından ciddi bir tehlike bulunmasa da küresel ısınma ve değişen ekolojik koşullar nedeni ile bu hastalık etmenlerinin ülkemize taşınmaları çok zor görünmemektedir. Kuzey Amerika’dan Avrupa kıtasına, oradan da Yunanistan’a kadar ulaşan *Aedes albopictus* (Şekil 1.9.) batı ve doğu ensefalitlerinin taşıyıcısı olarak bilinmektedir ve bu türün komşumuz Yunanistan’daki populasyonları 1996 yılından itibaren ciddi bir şekilde artmıştır (Alten ve Çağlar, 1998). Küresel ısınmanın olumsuzluklarının hızla arttığı günümüzde sivrisinekler ticari ve turistik taşımacılığın da yardımıyla uygun doğal üreme ve yayılma koşullarına sahip yeni bölgelere ulaşarak insan sağlığını tehdit etmektedirler.



Şekil 1.9. *Aedes albopictus* dişi (Anonim, 2015f).



Son yıllarda İtalya’da rapor edilen vakalara ek olarak (Toma vd., 2010) Yunanistan’da 262 vaka ve 35 ölüm ile birlikte Avrupa’da gözlenmiş en büyük Batı Nil Virüsü patlaması yaşanmıştır (Kioulos vd., 2014). 1947 yılında izole edilen ve özellikle *Aedes albopictus* ve *Aedes aegypti* türü sivrisinekler tarafından insanlara bulaştırılan bir arbovirüs olan Zika Virüsünün (Musso ve Nhan, 2015), ilk olarak 2007 ve ardından 2013 yıllarında yarattığı salgınlar (Şahiner vd., 2016), sivrisineklerin dünya genelinde tekrar gündeme gelmesine neden olmuş ve büyük endişe uyandırmıştır.

## **1.2. Sivrisineklerle Savaşım**

Vektör kontrol programlarında kullanılan savaşım yöntemleri genel olarak kimyasal, biyolojik, mekanik, kültürel ve entegre savaşım ana başlıkları altında toplanabilir. Bu savaşım yöntemleri arasında en etkili ve kısa sürede sonuç veren kimyasal savaşım, ekosistem üzerinde oluşturduğu tüm olumsuzluklara karşın uzun yıllardır en çok tercih edilen savaşım yöntemi olmuştur. Kimyasal savaşımda kullanılan sentetik maddeler güçlü zehirler olarak kabul edilmektedirler ve doğada uzun süre parçalanmadan kalarak besin zinciri yoluyla canlıların yapılarında birikmektedirler. Ayrıca hedef dışı organizmalar üzerindeki olumsuz etkileri de kimyasal savaşım ajanlarının olumsuz etkilerindedir (Alten ve Çağlar, 1998).

### **1.2.1. Kimyasal savaşımda kullanılan insektisitler**

Sivrisineklere karşı gerçekleştirilen kimyasal kontrol çalışmalarında kullanılan insektisitler OCL (organoklorlu), OP (organofosforlu), CB (karbamatlı) ve pretroidler olmak üzere dört ana sınıfta toplanmaktadır (Çakır ve Yamanel, 2005; Akıner vd., 2009). 1940’larda başlayan modern sentetik zehirlerin üretimini takiben 1960 ve 1970’li yıllarda pestisit kullanımı hızla artmıştır (Akıner vd., 2009). Almanya’da OP insektisitlerin keşfini, 1950’lerin başında İsviçre’de karbamatlı insektisitlerin keşfi izlemiştir. 1960 ve 1970 yılları arasında piretroidler geliştirilmiştir (İmamzade, 2008). Günümüzde gerçekleştirilen mücadele çalışmalarında piretroidler ve OP insektisitler yoğun olarak kullanılmaktadır.

Yasaklanan DDT ve benzeri insektisitlerin ise daha seyrek olmakla birlikte hala kullanıldığı bilinmektedir (Akıner vd., 2009).

*OCL insektisitler*, temas ve kısmen solunum yolu ile (Alten ve Çağlar, 1998) böceklerin sinir sistemini hedef alarak böceğin ölümüne neden olurlar. DDT ve Dieldrin en iyi bilinen OCL insektisitlerdendir (Çakır ve Yamanel, 2005). DDT insektisiti voltaj duyarlı sodyum kanalları üzerinde etkilidir (Hemingway vd., 2004). Çevre şartlarına karşı çok dayanıklı olmaları nedeni ile uygulandıkları alanlarda uzun süre kalarak besin zinciri vasıtası ile memelilerde yağ ve karaciğer dokularında birikirler. Günümüzde sayısız böcek türünde bu gruba karşı yüksek seviyelerde direnç görülmektedir (Alten ve Çağlar, 1998).

*OP insektisitler*, kolinesteraz enziminin doğal substratı olan asetilkolini taklit ederek (Çakır ve Yamanel, 2005) sinyal iletiminin sürekli devam etmesine neden olurlar ve motor kasların durmadan çalışması sonucunda böceğin ölümüne yol açarlar. Malatyon ve Temephos en iyi bilinen OP insektisitlerdendir. Temas, sindirim ve solunum yolu ile etkilerini gösterirler ve doğadaki kalıcılıkları OCL insektisitlere göre daha azdır (Alten ve Çağlar, 1998).

*CB insektisitler*, etki mekanizmaları OP insektisitler ile benzerdir. Kolinesteraz enzimini inhibe ederek böceğin ölümüne neden olurlar. Temas ve sindirim yolu ile etkilidirler. Kolinesteraz enzimi üzerinde oluşturdukları etkinin dönüşümlü olması nedeni ile OP insektisitlerden farklılık gösterirler. Bir diğer fark ise, OP insektisitlerin bazik özellik göstermemesi ve bunun sonucunda iyonize olarak böcek kutikulasından geçiş oranlarının azalmasıdır (Çakır ve Yamanel, 2005). Bendiokarb ve Carbryl zararlılarla savaşmada yaygın olarak kullanılan CB insektisitlerin başında gelmektedirler.

*Piretroidler* zararlı türler üzerine olan hızlı etkileri, insektisidal aktiviteleri ve memelilere karşı olan düşük toksisiteleri ile zararlılara karşı yürütülen kontrol programlarında kullanılan sentetik insektisitlerin en önemli sınıfıdır (Rinkevich vd., 2013). Dünyada kullanılan insektisitlerin %20'lik kısmını oluşturan piretroid grubu insektisitler sivrisinekler ile savaşım programlarında en fazla kullanılan kimyasallardır (Scott vd., 2015). Piretroidler böcek sinir sistemi üzerinde farklı etkilere sahip olan Tip-I (örneğin permetrin) ve Tip-II (örneğin deltametrin) olmak üzere iki gruba ayrılırlar ve böceklerin voltaj duyarlı sodyum kanalları üzerine toksik

etki gösterirler (Hemingway vd., 2004; Rinkevich vd., 2013). Temas, sindirim ve solunum yolu ile etkili olabilen bu grup insektisitler, ait oldukları gruba göre öldürücü ve düşürücü etkiye sahip olabilmektedirler (Alten ve Çağlar, 1998). Tip-I piretroidler DDT ile benzer bir etki mekanizmasına sahiptirler ve ani düşürücü etkileri ön plandayken, Tip-II piretroidler öldürücü ve sinirsel iletimi inhibe edici şekilde çalışırlar (Hemingway vd., 2004, Çakır ve Yamanel, 2005). Yaygın olarak kullanılan diğer piretroidlere örnek olarak Cyfluthrin, Cypermethrin, Cyphenothrin, Phenothrin ve Tetramethrin verilebilir.

### 1.3. İnsektisit Direnci

Pestisitlerin bilinçsizce ve aşırı miktarlarda kullanılmaları sonucunda mücadele edilen zararlılarda direnç sorunu ile karşılaşmaktadır. Direnç, bir popülasyonun herhangi bir insektisite karşı duyarlılığındaki kalıtsal değişimler olarak tanımlanmaktadır ve aynı insektisit ile gerçekleştirilen uygulamalar sonucunda popülasyondaki dirençli bireyler hayatta kalarak dirençli popülasyonların oluşmasına neden olmaktadır (Nauen, 2007). Günümüzde 500'den fazla böcek türünün en azından bir insektisite karşı dirençli olduğu bilinmektedir (Bills, 2001). WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ise direnci; bir popülasyona ait bireylerin çoğu üzerinde öldürücü etki yaratabilecek bir toksik maddeye karşı kazanılan tolerans olarak tanımlamaktadır (Coleman ve Hemingway, 2007). Böceklerde görülen direnç durumu genel olarak vigor tolerans, davranışsal ve fizyolojik-biyokimyasal olmak üzere üç temel mekanizma ile gerçekleşmektedir.

*Vigor tolerans*, varyasyonların da etkili olabileceği daha büyük vücut, daha fazla yağ oranı, daha kalın kütikula gibi özelliklere (morfo-fizyolojik özellikler) sahip olan bireylerin insektisitlere karşı dirençli olmaları durumudur (Akıner vd., 2009).

*Davranışsal direnç*, zararlıların insektisit ile temastan sakınmalarına dayalı direnç tipidir. İnsektisit uygulama alanından uzaklaşma eğilimi, stigmal açıklıkların kapatılarak daha az insektisite maruz kalma, üreme alanı tercihlerindeki değişiklikler davranışsal dirence örnek olarak verilebilir (Öncüer, 2004; Akıner vd., 2009).

*Fizyolojik-biyokimyasal direnç mekanizması*, metabolik direnç mekanizmaları ve Bölüm 3'te detaylı olarak açıklanan hedef bölge duyarsızlaşması olmak üzere iki mekanizma ile gerçekleşmektedir (Hemingway vd., 2004; Nauen 2007; Pocquet vd., 2013).

Metabolik direnç mekanizmalarında rol alan enzimler karboksilesterazlar, P450 monooksijenazlar ve Glutasyon S-transferazlar (GST'ler) olmak üzere üç ana grupta toplanabilirler (Hemingway vd., 1998; Coleman ve Hemingway 2007). Karboksilesterazlar OP insektisitlere karşı gelişen dirençte önemli bir rol üstlenirlerken ikincil olarak piretroit direncinde de rol oynarlar. P450 monooksijenazlar esas olarak piretroit ve karbamat direncine neden olurlarken OCL ve OP insektisitlere karşı direnç gelişiminde rol oynadıkları da bilinmektedir (Coleman ve Hemingway 2007). Glutasyon S-transferazlar birincil olarak DDT ve ikincil olarak ta piretroit ve OP insektisitlere karşı gelişen direnç açısından çok önemlidir.

OP/CB grubu insektisitlerin populasyonlar üzerinde oluşturduğu seleksiyon baskısına bir cevap olan karboksilesterazların aşırı üretimi birçok zararlı böcek türü ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. OP-duyarlı böceklerde insektisit aktif oxon analogları esteraz inhibitörü olarak çalışırlar. Duyarlı böceklerdeki karboksilesterazlara oranla daha reaktif olan dirençli böceklerdeki karboksilesterazlar insektisitlerin oxon analoglarını parçalayarak asetilkolinesteraz hedef bölgesini korurlar (Hemingway vd., 2004).

P450 monooksijenazlar ve GST'lar böceklerin insektisitlere adaptasyonunu sağlayan çok önemli enzimlerdir. Bu adaptasyon işleminin temelinde insektisit detoksifikasyonu sonucunda hedef bölgeye ulaşmasının engellenmesi bulunmaktadır.

#### **1.4. Çoklu Direnç ve Çapraz Direnç**

Bir organizmada birden fazla ksenobiyotik (antibiyotikler, insektisitler, herbisitler vb.) grubuna karşı direnç oluşturan farklı mutasyonların aynı anda bulunması çoklu direnç olarak adlandırılmaktadır (Berticat vd., 2008). Bir vektörün iki ya da daha fazla direnç mekanizmasına sahip olması olarak da tanımlanabilen (WHO, 2012)

çoklu direnç durumu mücadele çalışmalarında karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Zararlı populasyonlarında çoklu dirence sahip bireylerin sayısındaki artış, kontrol çalışmalarının başarı oranını azaltmaktadır. Bir insektiside karşı kazanılmış olan direnç durumunun aynı zamanda farklı bir insektisite karşı da direnç sağlaması olarak tanımlanan çapraz direnç, zararlı kontrol programlarında alternatif insektisit kullanımını sınırlayan bir durumdur. Çapraz direnç durumu sıklıkla aynı direnç mekanizmasını tetikleyen insektisit grupları arasında gerçekleşmektedir. Hedef bölge direncine neden olan DDT ve piretroit grubu insektisitler arasında, asetilkolin esteraz mutasyonlarına neden olan CB ve OP insektisitler arasında, metabolik dirence neden olan piretroit ve CB insektisitler arasında çapraz direnç durumu olduğu bilinmektedir (WHO, 2012).

### **1.5. Amaç ve Kapsam**

Bu tez çalışması ile Ege Bölgesindeki altı ilden örneklenen *Cx. pipiens* populasyonlarındaki genel insektisit direnç durumunun ve insektisit direnç mekanizmalarının genetik temellerinin ortaya konulması, bu populasyonlardaki değişik grup insektisitlere karşı direnç mutasyon frekanslarının zamana bağlı değişimlerinin belirlenmesi ve populasyonlar arasındaki morfolojik farklılıkların dönemsel varyasyonlar ile birlikte ortaya konulması amaçlanmıştır. Direnç testlerinden elde edilen sonuçlar ile tez çalışmasının diğer bölümlerini oluşturan moleküler ve morfolojik çalışmalardan elde edilen bulguların desteklenmesi ve direnç mekanizmalarının genetik temellerinin daha güçlü bir şekilde ortaya konulması amaçlanmıştır. Örneklem yapılan alanlardaki tarımsal mücadele ve sivrisinek mücadele programlarının direnç durumuna etkisi, dönemsel farklılıklar ve coğrafik özellikler gibi faktörler ön planda tutularak elde edilen sonuçların yorumlanması ile sivrisinek populasyonlarının sahip olduğu direnç profili ortaya konulabilecek ve daha spesifik insektisit kullanımı konusunda önemli bilgiler sunulabilecektir.

Bu genel amaç çerçevesinde konulan ve gerçekleştirilen hedefler ise şöyle olmuştur:

1. Tarım, turizm faaliyetlerinin ve kentleşmenin çok yoğun olduğu, bunun bir sonucu olarak da yoğun insektisit baskısı altında bulunan, Ege Denizi'ne kıyısı

olan Muğla, Aydın, İzmir, Balıkesir, Çanakkale illerinden ve bunların yanı sıra Denizli İli'nden, her ili homojen olarak örnekleyecek şekilde seçilen 4'er farklı lokasyondan *Culex* cinsine ait larvaların üç farklı dönemde toplanarak laboratuvarımıza ulaştırılması.

Denizli İli'nin kıyı şeridinden seçilmiş olan illere ek olarak çalışmamıza dahil edilmesinin nedeni, çalışılacak türdeki değişik insektisit gruplarına karşı direnç mutasyon frekanslarının göreceli olarak daha karasal iklimdeki zamanla değişim durumlarının gösterilmesidir. Denizli İli, çalışmamızın coğrafi bütünlüğünü bozmayacak bir il olması ve laboratuvarımıza yakınlığı nedeniyle bölgenin iç kesimlerindeki diğer illerine tercih edilmiştir. Ayrıca, çalışılacak mekanizmalar bakımından ana karadan farklılaşmaların da gösterilebilmesi amacıyla, ada ve yarım ada olmaları nedeniyle Çanakkale İli sınırları içerisinde bulunan Gökçeada ve Gelibolu Yarımadaları özellikle örneklenmiştir.

Çalışılan populasyonlardaki değişik grup insektisitlere karşı direnç mutasyon frekanslarının zamana bağlı değişimlerinin belirlenebilmesi amacı ile üç farklı dönemde örneklem yapılmıştır. Bu dönemlerin ilki; yıllık sivrisinek mücadele çalışmalarının başlamasının hemen öncesindeki ilkbaharda, 15 Nisan – 30 Mayıs 2012 tarihleri arasında, ikincisi; yaz boyunca yapılan ilaçlamaları takiben sonbaharda, 15 Eylül – 30 Ekim 2012 tarihleri arasında ve üçüncüsü ise; çalışma sahamızdaki direnç alellerinin kışı geçirme durumlarını dolayısı ile uyum bedellerini (fitness cost) ortaya koyabilmek amacı ile bir sonraki yılın ilkbaharında, 15 Nisan – 30 Mayıs 2013 tarihleri arasında olmuştur.

2. Laboratuvar ortamında larva ve ergin tayin anahtarları kullanılarak, *Cx. pipiens* örneklerinin teşhis edilmesi ve kültüre alınması.

3. Her üç toplama dönemi için, populasyonlardan 24-48 saatlik ergin bireyler ve 4 farklı insektisit grubunu (organofosfat (OP), karbamat (CB), organoklorür (OCL) ve pyrethroid) temsilen seçilen 6 insektisit (malatyon, bendiokarb, DDT, dieldrin, deltametrin ve permetrin) kullanılarak direnç testlerinin (biyoassay) yapılması ve böylelikle çalışılan populasyonların farklı insektisit gruplarına karşı direnç seviyelerinin saptanması.

4. Sivrisineklerde insektisitlere karşı direnç kazanımının temel iki mekanizmasından biri olan hedef bölge duyarsızlaşmasının genetik temellerinin her üç toplama döneminde örneklenen populasyonlarda ortaya konulması. Bu çerçevede, OCL grubu insektisitlerden dieldrine karşı dirençte rol alan  $\gamma$ -aminobütirikasit (GABA) reseptörlerini kodlayan *rdl* genindeki mutasyon frekanslarının PCR-RFLP yöntemi ile, pyrethroid (ve DDT) grubu insektisitlere karşı dirençte rol alan voltaja duyarlı sodyum kanal proteinlerini kodlayan *vssc* genindeki mutasyonların ise bu genin kısmi baz dizi analizinin yapılması yoluyla saptanması.
5. Direnç mutasyon frekanslarının zamana bağlı değişimlerinin belirlenebilmesi, direnç alellerinin kışı geçirme durumlarının ve uyum bedellerinin ortaya konulması.
6. Klasik morfometri analizlerinden elde edilen bulgular sonucunda Ege bölgesi *Cx. pipiens* populasyonlarındaki insektisit direnci ile morfometrik karakterler arasındaki ilişkilerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Klasik kanat morfometri analizlerinden elde edilecek sonuçlar ile tez çalışmasının direnç testleri ve moleküler analizleri kapsayan bölümlerinden elde edilen bulguların desteklenebilmesi ve birlikte yorumlanabilmesi amaçlanmıştır.

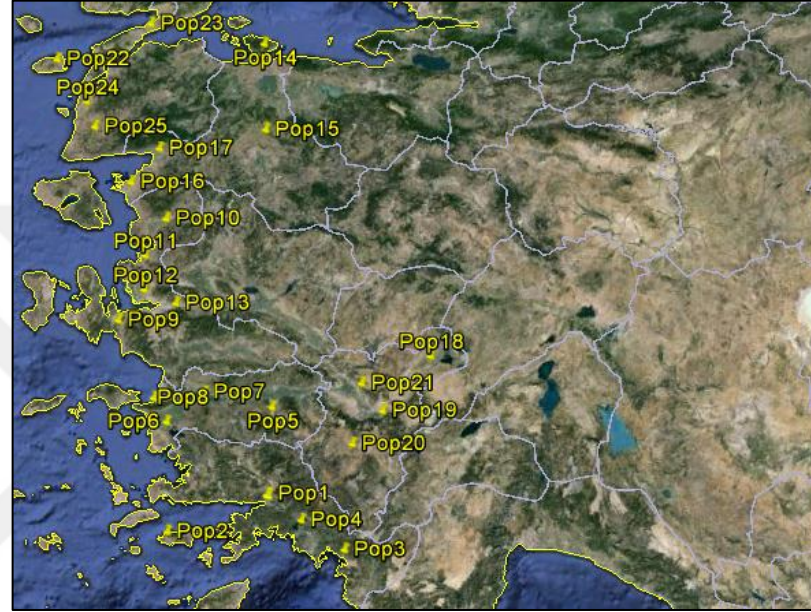
Ülkemizdeki sivrisinek populasyonlarında gözlenen insektisit direncinin genetik temellerinin ve direnç alell frekanslarının zamana bağlı değişimlerinin moleküler yöntemler ile ortaya konulduğu bir çalışmanın henüz yapılmamış olması nedeni ile bu tez çalışmasından elde edilecek sonuçların ülkemizde gerçekleştirilecek zararlı mücadele çalışmaları ve direnç araştırmaları açısından büyük bir boşluğu dolduracağı düşünülmektedir.

### **1.5.1. Çalışma materyali**

#### *1.5.1.1. Cx. pipiens örneklerinin toplanması*

Tez çalışması kapsamında, Ege Denizi'ne kıyısı olan illeri temsilen Çanakkale, Balıkesir, İzmir, Aydın ve Muğla illerindeki ve bunların yanı sıra Denizli ilindeki *Cx. pipiens* populasyonları örneklenmiştir. Her ili temsilen, tarımsal aktivitelerin ve

turizm ya da yerleşimin yoğun olduğu alanlardan olmak üzere, toplam 4 adet lokasyon seçilmiştir. Daha kozmopolit bir yapıda olmasından dolayı iyi örneklenebilmesi amacı ile İzmir İli için 5 lokasyon seçilmiştir. *Cx. pipiens* örneklerinin toplandığı lokasyonlar Şekil 1.10.'da gösterilmiştir. Lokasyon koordinatları ve yükseklikleri ise Çizelge 1.1.'de sunulmuştur. Örnekleme yapıldığı lokasyonlar 1'den 25'e kadar populasyon (Pop) numaraları verilerek kodlanmıştır (Şekil 1.10.).



<p><b>Muğla İli</b>  Lokasyon 1: Gökova (Pop-1)  Lokasyon 2: Datça (Pop-2)  Lokasyon 3: Fethiye (Pop-3)  Lokasyon 4: Köyceğiz (Pop-4)</p>	<p><b>Balıkesir İli</b>  Lokasyon 1: Manyas-Erdek (Pop-14)*  Lokasyon 2: Susurluk-Merkez (Pop-15)*  Lokasyon 3: Ayvalık (Pop-16)  Lokasyon 4: Gömeç-Burhaniye (Pop-17)*</p>
<p><b>Aydın İli</b>  Lokasyon 1: Çine (Pop-5)  Lokasyon 2: Söke (Pop-6)  Lokasyon 3: Karpuzlu (Pop-7)  Lokasyon 4: Didim-Kuşadası (Pop-8)*</p>	<p><b>Denizli İli</b>  Lokasyon 1: Çivril (Pop-18)  Lokasyon 2: Merkez (Pop-19)  Lokasyon 3: Beyağaç (Pop-20)  Lokasyon 4: Pamukkale (Pop-21)</p>
<p><b>İzmir İli</b>  Lokasyon 1: Sefehisar (Pop-9)  Lokasyon 2: Bergama (Pop-10)  Lokasyon 3: Menemen-Aliağa (Pop-11)*  Lokasyon 4: Çiğli (Pop-12)  Lokasyon 5: Bomova (Pop-13)</p>	<p><b>Çanakkale İli</b>  Lokasyon 1: Gökçeada (Pop-22)  Lokasyon 2: Gelibolu (Pop-23)  Lokasyon 3: Ezine (Pop-24)  Lokasyon 4: Ayvacık (Pop-25)</p>

Şekil 1.10. Çalışılan 6 ile ait 25 lokasyon ve lokasyonların populasyon kodları.

\*Örnekleme yapılan alanların iki lokasyon arasında süreklilik göstermesi nedeni ile tek populasyon olarak kabul edilen populasyonlar.



**Çizelge 1.1. Örnekleme yapılan 6 ile ait 25 lokasyonun koordinatları ve yükseklikleri.**

<b>Lokasyonlar</b>	<b>Koordinatlar ve yükseklik</b>
<b>Pop-1</b>	37°01'58.59"N 28°20'21.22"E, Yükseklik: 3.04 m
<b>Pop-2</b>	36°47'16.99"N 28°01'53.41"E, Yükseklik: 3.96 m
<b>Pop-3</b>	36°38'16.41"N 29°05'40.91"E, Yükseklik: 51.20 m
<b>Pop-4</b>	36°57'15.30"N 28°42'01.72"E, Yükseklik: 4.87 m
<b>Pop-5</b>	37°41'10.83"N 27°59'59.04"E, Yükseklik: 59.13 m
<b>Pop-6</b>	37°40'21.87"N 27°21'46.15"E, Yükseklik: 7.92 m
<b>Pop-7</b>	37°35'55.58"N 27°50'05.06"E, Yükseklik: 112.77 m
<b>Pop-8</b>	37°21'04.64"N 27°16'26.35"E, Yükseklik: 12.49 m
<b>Pop-9</b>	38°11'03.19"N 26°48'13.18"E, Yükseklik: 11.58 m
<b>Pop-10</b>	39°06'16.91"N 27°10'06.33"E, Yükseklik: 44.19 m
<b>Pop-11</b>	39°01'05.52"N 27°04'24.17"E, Yükseklik: 17.37 m
<b>Pop-12</b>	38°29'34.04"N 26°57'22.01"E, Yükseklik: 30.48 m
<b>Pop-13</b>	38°27'26.32"N 27°14'01.35"E, Yükseklik: 39.01 m
<b>Pop-14</b>	40°07'02.15"N 27°59'11.66"E, Yükseklik: 22.86 m
<b>Pop-15</b>	39°54'57.62"N 28°09'51.03"E, Yükseklik: 42.06 m
<b>Pop-16</b>	39°16'25.80"N 26°38'19.40"E, Yükseklik: 15.54 m
<b>Pop-17</b>	39°22'53.57"N 26°50'06.60"E, Yükseklik: 14.93 m
<b>Pop-18</b>	38°19'20.75"N 29°51'01.28"E, Yükseklik: 834.84 m
<b>Pop-19</b>	37°47'36.00"N 29°04'46.08"E, Yükseklik: 365.15 m
<b>Pop-20</b>	37°14'14.51"N 28°53'48.10"E, Yükseklik: 701.34 m
<b>Pop-21</b>	37°54'55.25"N 29°06'53.78"E, Yükseklik: 245.36 m
<b>Pop-22</b>	40°08'15.87"N 25°44'12.88"E, Yükseklik: 75.89 m
<b>Pop-23</b>	40°25'24.08"N 26°40'05.44"E, Yükseklik: 37.79 m
<b>Pop-24</b>	39°47'05.18"N 26°19'41.40"E, Yükseklik: 63.09 m
<b>Pop-25</b>	39°34'00.74"N 26°10'04.71"E, Yükseklik: 20.11 m

Örnekleme yapılacak lokasyonun homojen bir şekilde temsil edilebilmesi amacı ile mümkün olduğunca fazla noktadan örnekleme gerçekleştirilmiştir. Lokasyonların seçiminde fiziki şartlar, özellikle de sivrisineklerin üreme alanlarının durumu ve bu alanların çalışmadaki farklı örnekleme dönemlerinin her birinde süreklilik arz etmesi göz önünde bulundurulmuştur. Özel izin gerektirmeyen alanlarda gerçekleştirilen örnekleme için tarımsal uygulamaların yoğun olarak gerçekleştirildiği bölgelerde bulunan ve insektisit birikiminin yüksek seviyelerde olduğu su birikintileri, foseptikler, sulama kanalları, yalaklar, su kuyuları, kullanılmış araç lastikleri ve hayvan ayak izleri tercih edilmiştir.

Toplama işleminde larva yakalama kepçeleri kullanılmıştır (Şekil 1.11.). Toplanan larvalar, kendi ortamlarından alınan bir miktar su ile birlikte ağzına tül kafesler bağlanmış olan uygun şişelere konularak laboratuvara ulaştırılmıştır. Böylece toplama işlemi esnasında larvalar üzerinde oluşacak stres faktörü mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılmıştır. Şişelerin üzerindeki tül kafeslere % 10'luk şeker çözeltisi içeren pamuklar yerleştirilerek beklenenden daha erken çıkan erginlerin beslenmeleri sağlanmıştır.



Şekil 1.11. Larva yakalama kepçeleriyle gerçekleştirilen toplama işlemine ilişkin görüntüler.

#### 1.5.1.2. *Cx. pipiens* örneklerinin kültürü

Arazi çalışmaları esnasında toplanarak laboratuvara ulaştırılan larvalar burada besleme kaplarına aktarılmışlardır (Şekil 1.12.). Tür tayini sırasında hız kazanabilmek amacı ile öncelikle familya ve cins seviyesindeki ayırım işlemleri mikroskop kullanmadan gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.13.). *Aedes*, *Culiseta* ve *Anopheles* cinslerine aile larvalar ayrılıp uzaklaştırıldıktan sonra *Cx. pipiens* larvaları tür teşhis anahtarları kullanılarak mikroskop altında seçilmişlerdir. Seçilen larvalar 10 cm x 23 cm'lik plastik kaplara konularak ergin çıkışlarının gerçekleşeceği 40 cm x 40 cm x 40 cm boyutlarındaki tül kafeslere alınmışlardır (Şekil 1.14.). Larvaların beslenmesi balık yemi ile yapılmış, her gün larvaların bulunduğu kaplardaki suyun yarısı alınarak yerine dinlenmiş su ilave edilmiştir. Ayrıca, her gün larvaların bulunduğu suyun yüzeyinde oluşan film tabakası alınarak larvaların yüzeyden solunum yapmalarının engellenme riski ortadan kaldırılmıştır. Kanla beslenmeleri durumunda, izole edilecek *Cx. pipiens* DNA'larının kanı emdirilen organizmaya ait DNA'lar tarafından kontamine olmaları riskini önlemek amacıyla, erginler % 10'luk şeker çözeltisi içeren pamuklar ile beslenmişlerdir. Kültürlerin bulunduğu

laboratuvarın sıcaklığı  $25 \pm 2$  °C arasında sabit tutulup, %  $70 \pm 5$  arasında orantılı nem sağlanırken, 14 saat aydınlık / 10 saat karanlık periyodu uygulanmıştır. Bu koşulların sağlanmasında WHO kriterleri esas alınmıştır.

Her ile ait farklı lokasyonlardan toplanan *Cx. pipiens* larvalarından laboratuvar ortamında gelişen 1-2 günlük ergin bireyler, çalışmanın moleküler aşamalarında kullanılmak üzere, lokasyonlara göre ayrılarak, -80°C derin dondurucuda saklanmıştır. Geri kalan 1-2 günlük ergin bireyler de lokasyonlar bazında direnç testlerine alınmışlardır.



Şekil 1.12. Laboratuvara getirilen sivrisinek larvalarının besleme kaplarına aktarılması işlemi.



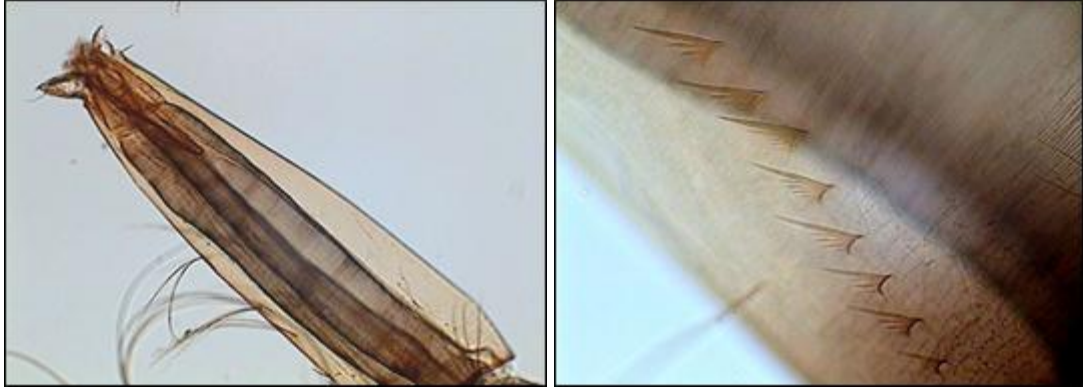
Şekil 1.13. Larvalarının mikroskop altındaki teşhisinden önceki cins seviyesindeki ayırım işlemi.



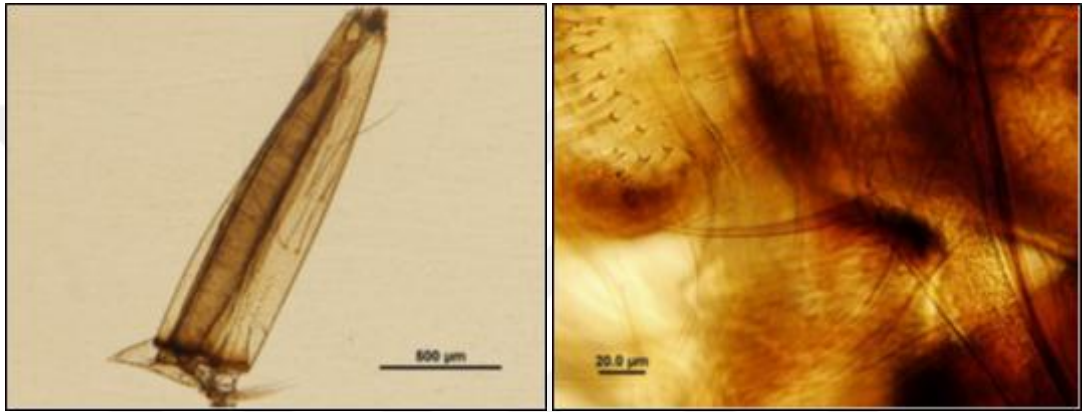
Şekil 1.14. *Cx. pipiens* larvalarının ergin çıkışlarının gerçekleşeceği tül kafeslere alınması.

#### 1.5.1.3. *Cx. pipiens* Örneklerinin Teşhis Edilmesi

Öncelikle örnek toplama işlemi ve daha sonra laboratuvara getirilen sivrisinek larvalarının besleme kaplarına aktarılması sırasında *Culex* larvaları, *Aedes*, *Anopheles* ve *Culiseta* larvalarından ayrılmıştır. Bu ayırma işleminde, *Anopheles* larvalarının diğer türlerin larvalarında bulunan ve solunumda kullanılan sifon yapısı taşımamaları ve bu nedenle su yüzeyine paralel durmaları ve *Culiseta* larvalarının diğer türlerin larvalarına oranla çok büyük olmaları dikkate alınmıştır (Alten ve Çağlar, 1998). *Aedes* larvalarının *Culex* larvalarından ilk ayırımında ise toraks/baş oranına bakılmıştır. *Culex* larvalarında toraks yapısı başa göre belirgin biçimde büyükken *Aedes* larvalarında toraks ile başın hemen hemen aynı büyüklükte olması ayırımı sağlamıştır. Daha sonra laboratuvara getirilen *Culex* örneklerine larva ve ergin tayin anahtarları (DuBose ve Curtin, 1965; Darsie ve Voyadjaglou, 1997) uygulanarak *Cx. pipiens* türüne ait olan bireyler saptanmıştır (Şekil 1.15. ve 1.16.).



Şekil 1.15. Tür teşhisinde kullanılan larva vücut kısımları (Anonim, 2015g).



Şekil 1.16. *Cx. pipiens* larvasında sifonun genel görüntüsü (solda) ve baş bölgesindeki pigmentsiz basit yapılı seta (sağda) (Tüzün, 2010).

## 2. DİRENÇ TESTLERİ

### 2.1. Giriş

Sivrisinek ve diğer önemli vektörlerle savaşımında sentetik organik insektisitlerden dinitro-o- cresol'ün ilk olarak 1892'de kullanıldığı bilinmektedir (İmamzade, 2008). 1939'da keşfedilen dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) o zaman için eşsiz bir mücadele unsuru olarak görülmüş ve bu alanda büyük bir devrim sayılmıştır. 1950 ve 60'lı yılların başlarında pek çok ülkede geniş ölçekli DDT uygulamalarına başlanmıştır (Şekil 2.1.). Ancak, hızlı direnç gelişimi kısa süre içinde yeni kimyasalların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.



Şekil 2.1. Sivrisinek mücadelesinde DDT kullanımı (Anonim, 2015h).

Almanya'da OP insektisitlerin keşfini, 1950'lerin başında İsviçre'de CB insektisitlerin keşfi izlemiştir. 1960 ve 70 yılları arasında fotostabil piretroidler geliştirilmiştir (İmamzade, 2008). Günümüzde dünyada sivrisinekle mücadelede genel olarak erginler için pyrethroidler, larvalar için ise OP'ler ve böcek büyüme düzenleyicileri (insect growth regulator = IGR) yaygın olarak kullanılmaktadır (Hardstone vd., 2007; Chen vd., 2010). Ülkemizde ise, 1970'lerde DDT ve OP grubu insektisitlerden olan malathion yaygın olarak kullanılmış, DDT'nin kullanımı 1980'lerin, malathionun kullanımı ise 1990'ların başlarında sonlandırılmıştır.

Her geçen yıl daha fazla insektisit kullanımına paralel olarak gelişen direnç durumunun halk sağlığı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturması nedeniyle, sivrisinek popülasyonlarının mevcut direnç seviyelerinin belirlenmesi, takibi, kontrolü ve gelecekte oluşabilecek muhtemel direnç durumlarının tahmin edilebilmesi amacıyla direnç izleme yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde sivrisinek popülasyonlarındaki direnç durumlarını belirlemede kullanılan yöntemler genel olarak direnç testleri, biyokimyasal yöntemler ve moleküler yöntemler olmak üzere üç ana grupta toplanabilirler. Çalışmanın bu bölümünde gerçekleştirilen WHO direnç testleri en yaygın olarak kullanılan direnç izleme yöntemlerinden birisidir. Direnç testleri popülasyonlardaki genel direnç durumunu belirlemede oldukça etkili olmakla birlikte, tek başlarına kullanılmaları halinde direnç mutasyon frekansları, dirence sebep olan mekanizmalar ve insektisitler arasındaki çapraz direnç durumu hakkında kesin bilgiler vermezler (Scott vd., 2015). Direnç testlerine ek olarak gerçekleştirilecek biyokimyasal ve moleküler çalışmalar popülasyonların direnç durumu hakkında daha fazla bilgi edinilmesini sağlamaktadır (Coleman vd., 2007).

Tarımsal mücadelede kullanılan insektisitler, kentsel ve endüstriyel kirlilik sivrisinek popülasyonlarında görülen direnç durumuna etki eden başlıca faktörlerdir. Zirai mücadelede kullanılan insektisitlerin sivrisineklerdeki direnç durumunu etkilediği ve vektör kontrol çalışmalarının başarısını azalttığı bilinmektedir (Diabate vd., 2002). Bu insektisitlerin büyük bir bölümü sivrisinek mücadele çalışmalarında kullanılan insektisitler ile aynı sınıflara dahildirler ve benzer etki mekanizması ile zararlılar üzerinde aynı bölgeleri hedef alırlar (Nkya vd., 2013). Yoğun tarımsal mücadele gerçekleştirilen bölgelerdeki sivrisinek popülasyonları bu alanlarda kullanılan insektisitlerin baskısı altında olduklarından popülasyonlardaki direnç seviyeleri artmaktadır. Ulaşım araçları ve fabrikalar tarafından atmosfere salınan gazlar, evsel atıklar, tıp alanında kullanılan kimyasallar, hormonlar ve diğer birçok kirlenici, özellikle sulak alanlarda birikerek sivrisineklerin detoksifikasyon sistemlerini etkilemekte ve bu durum sivrisinek popülasyonlarında beklenenden daha farklı direnç durumlarına neden olarak savaşım programlarında yanlış stratejiler izlenmesine yol açabilmektedir (Nkya vd., 2013).

Dünya genelinde insektisit kullanımının artışına paralel olarak böcek popülasyonlarında dirençliliğin artışı ve böcek popülasyonları ile savaşımın

zorlaşması nedeniyle direnç çalışmaları özellikle son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Direnç çalışmalarının yoğun olarak gerçekleştirildiği organizmaların başında ise sivrisinekler gelmektedir (Toma vd., 2010).

Ülkemizde *Cx. pipiens* kompleksi ile ilgili olarak, Akıner vd., (2009) çeşitli illerden örneklemiş oldukları 7 farklı populasyondaki direnç seviyelerini WHO kriterlerine göre gerçekleştirilen direnç testleri ile saptamışlardır. Araştırmada DDT, malatyon, deltametrin ve permetrin direnç seviyeleri araştırılmış ve insektisit direncinin lokasyonlar arasında büyük farklılıklar gösterebileceği ve tarım zararlılarına karşı kullanılan insektisitlerin sivrisinek populasyonlarında da yüksek seviyelerde dirence neden olabileceği vurgulanmıştır.

Çağlar vd., (2008) yapmış oldukları çalışmada Trakya Bölgesi'nden toplanmış olan *Cx. pipiens* populasyonuna direnç testleri uygulayarak, bu populasyonun değişik grup insektisitlere karşı direnç seviyelerini ortaya koymuşlardır.

Trakya bölgesinden toplanan 5 farklı *Anopheles maculipennis* populasyonu üzerinde 4 insektisit (DDT, permetrin, deltametrin ve malatyon) etkilerinin WHO direnç test kriterleri doğrultusunda araştırıldığı başka bir çalışmada 2007 ve 2008 yılları arasındaki insektisit direnç değişimi ortaya konulmuş ve populasyonlarda özellikle DDT'ye karşı yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşılmıştır. Aynı çalışmada permetrin direncinin deltametrin direncinden daha yüksek olduğu saptanmıştır (Akıner vd., 2013). Ülkemizde sivrisineklerdeki direnç durumunu ortaya koyan çalışmalar kısıtlıdır ve bu alanda gerçekleştirilecek olan araştırmalar bilim dünyasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Burkina Faso'dan örneklenen *Anopheles gambiae* populasyonları üzerindeki DDT, deltametrin ve permetrin insektisitlerinin etkileri WHO kriterlerine göre gerçekleştirilen direnç testleri ile belirlenmiş ve sivrisineklerdeki insektisit direncinin tarımsal aktivite yoğunluğuna ve mevsimsel değişimlere bağlı olarak büyük oranda değişebileceği gösterilmiştir (Diabate vd., 2002).

DDT, dieldrin, permetrin ve deltametrin insektisitlerine karşı direnç seviyelerinin saptanabilmesi amacıyla Kamerun'da kıyı şeridi, kuzey ve güney bölgeleri olmak üzere toplam 3 bölgeden 15 farklı *Anopheles gambiae* populasyonunun örneklendiği bir araştırmada WHO tarafından önerilen diagnostik insektisit konsantrasyonları ile direnç testleri gerçekleştirilmiş ve bu bölgeler arasında DDT'ye karşı %63 ile %100



arasında permetrine karşı ise %72 ile 100 arasında ölüm oranları ile önemli seviyelerde direnç farklılıklarıyla karşılaşmıştır (Etang vd., 2003).

Tarımsal mücadelenin ve çevre şartlarının direnç durumuna etkisi göz önüne alınarak Benin-Afrika lokasyonlarından örneklenen *Anopheles gambiae* ve *Cx. quinquefasciatus* populasyonlarının 7 farklı insektisite karşı direnç seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada WHO-1998 diagnostik test yöntemleri kullanılmış ve farklı lokasyonlarda aynı insektisite karşı yüksek seviyelerde farklılık gösteren direnç durumlarının mümkün olabileceği görülmüştür (Corbel vd., 2007).

Yine Kamerun'da yüksek seviyelerdeki tarımsal aktivite ve bireysel sivrisinek mücadelelerinin sivrisinek populasyonlarındaki direnç durumuna etkilerinin 2003-2007 yılları arasındaki değişimi WHO direnç izleme yöntemleri ile belirlenmiştir (Nwane vd., 2009).

*Cx. pipiens* populasyonlarındaki piretroit direncinin moleküler ekolojisininin araştırıldığı bir çalışmadan elde edilen bulguların desteklenebilmesi amacı ile aynı populasyonlar üzerinde direnç testleri uygulanmış ve sonuçlar varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir (Chen vd., 2010).

Kaliforniya'da *Cx. pipiens* populasyonlarının piretroit grubu insektisitlere karşı direnç seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada permetrin ve deltametrin insektisitleri ile larval direnç testleri gerçekleştirilmiştir (McAbee vd., 2003). *Cx. pipiens* larvaları ile Kore'de gerçekleştirilen bir diğer çalışmada populasyonların piretroitlere karşı olan direnç durumu WHO-1981 kriterlerine göre araştırılmıştır (Shin vd., 2012).

Yunanistan'da sivrisinek kontrol çalışmalarının sonlarına doğru Ağustos-Eylül aylarında örneklenen 13 farklı *Cx. pipiens* populasyonu üzerindeki insektisit baskısının zamana göre değişimi direnç testleri ile saptanmaya çalışılmıştır (Kioulos vd., 2014).

Canlıların farklı çevresel koşullara adaptasyonlarını sağlayan genlerin aynı zamanda organizmaya rekabet açısından dezavantaj sağlayan bir uyum bedeli (fitness cost) getirdiği bilinmektedir (Roush ve McKenzie, 1987; Berticat vd., 2004). Bu uyum bedeli alelik değişimlere neden olabileceği için adaptasyonun evrimi açısından önemlidir. İnsektisit direnç mekanizmasının beraberinde getirdiği uyum bedeli uygulama yapılan alanlardaki insektisit direncinin evrimini etkileyebileceği gibi

insektisit baskısı altında olmayan bölgelerdeki direnç durumunu da değiştirebilmektedir (Hardstone vd., 2009). Direnç alelleri insektisit baskısı altındaki bireylere önemli bir uyum avantajı sağlayarak mücadele çalışmalarının hemen ardından popülasyonlardaki direnç mutasyon frekanslarında çok hızlı bir artışa neden olurlar (Rivero vd., 2011). Duyarlı ve dirençli sivrisineklein insektisit baskısı altında olan ya da olmayan bölgelere göçleri insektisit direnç alellerinin frekanslarında varyasyonlara neden olmaktadır. Dirençli bireylerin insektisit baskısı altındaki bölgelere göçleri sonucunda bu sivrisineklerin duyarlı sivrisinekler ile rekabette bir avantaj sağlamaları nedeni ile direnç mutasyon frekanslarında bir artış gerçekleşecektir.

Organofosfat direncine sahip *Cx. pipiens* larva ve erginleri ile gerçekleştirilen predasyona dayalı uyum bedeli çalışmalarında, dirençli bireylerin duyarlılara oranla doğal düşmanları tarafından daha fazla avlandıkları saptanmıştır (Berticat vd., 2004). İnsektisit baskısının ortadan kalkması durumunda dirençli bireylerin üremede (Berticat vd., 2002), kışı geçirmede (McKenzie, 1990; Foster vd., 1996; Gazave vd., 2001) ve genel gelişimlerinde (Bourguet vd., 2004; Berticat vd., 2008; Hardstone vd., 2009) duyarlı bireyler ile rekabet edemedikleri bildirilmiştir. Rekabet sonucunda duyarlı bireylerin avantajlı hale gelmesiyle birlikte popülasyonlardaki direnç mutasyon frekanslarında bir azalma gerçekleşeceği bildirilmiştir (Berticat vd., 2008; Hardstone vd., 2009).

İnsektisit direncinin beraberinde getirdiği uyum bedelinin tüm yönleriyle saptanması zor olsa da alelik değişimler bu konuda önemli bilgiler sağlamaktadır. Popülasyon yoğunluğunun çok fazla olması ve yetersiz besin kaynağı gibi faktörlerin uyum bedelinin şiddetini arttırdığı bilinmektedir (Hardstone vd., 2009).

## **2.2. Malzeme ve Yöntem**

### **2.2.1. Direnç testlerinde kullanılan duyarlı laboratuvar soylarının (kontrol grubu) temini ve kültürü**

Direnç testlerinde kullanılmak üzere, duyarlı laboratuvar soyu (kontrol grubu) Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Ekoloji Anabilim Dalı'ndan

temin edilmiş ve rutin kültürleri yapılmıştır. Ortam koşullarının çalışmada kullanılan tüm canlı materyal için aynı olmasını sağlamak amacı ile duyarlı laboratuvar soyunun yetiştirilmesinde de diğer kültür ve deneme ortamı koşulları olan  $25 \pm 2$  °C sıcaklık, % 70  $\pm$  5 orantılı nem ve 14 saat aydınlık / 10 saat karanlık periyodu sağlanmıştır. Larvalar balık yemi, ergin sivrisinekler ise %10'luk şeker çözeltisi ile beslenmişlerdir.

### **2.2.2. Direnç testlerinin uygulanması ve değerlendirilmesi**

Sivrisineklerin yaşları ilerledikçe direnç mekanizmasına bağlı olarak insektisitlere karşı duyarlı hale gelebilecekleri bilindiğinden (WHO, 1998), pupal dönemden ergin döneme geçişten hemen sonraki 24-48 saat içinde seçilen ergin bireyler direnç testlerinde kullanılmıştır. Bu erginler, doğal popülasyonlardaki durumu yansıtabilecek şekilde yaklaşık 1:1 oranında dişi:erkek bireylerden oluşmuştur. Bu bireyler üzerindeki testler, WHO'nun kriterlerine göre geliştirilmiş, WHO Küresel İnsektisit Direnç İzleme Programı (WHO Global Program For Monitoring Insecticide Resistance)'nda yaygın olarak kullanılan ve 1993'den bu yana WHO adına Sains Malezya Üniversitesi (University of Sains Malaysia) tarafından üretilmekte olan ve yine WHO tarafından önerilen diagnostik dozlarda insektisit emdirilmiş kağıtlardan ve özel deney tüplerinden oluşan kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.2.). Bu tüpler birbirine eklenebilen iki kısımdan (yeşil noktalı ve kırmızı noktalı) ve bunların arasında hareket edebilen bir bölmeden oluşmaktadır. Cam aspiratörler ile kafeslerden yakalanan sivrisinekler plastik tüplerin yeşil noktalı olan bölmelerine yerleştirilmektedir. Kırmızı noktalı olan bölümlerde ise insektisit emdirilmiş kağıtlar bulunmaktadır. Başlangıçta aradaki bölme sivrisineklerin insektisit içeren kısma geçmelerine engel olacak şekilde kapalı durumdadır. Daha sonra aradaki sürgü çekilerek, sivrisineklerin insektisit içeren bölüme geçmeleri sağlanır (tüpün bir tarafından üflenmesi ile sivrisinekler diğer kısma geçmektedirler). Bu işlemden sonra ara bölme tekrar kapatılarak sivrisineklerin insektisit ile 60 dakika teması sağlanmaktadır. Altmış dakikalık temas süresi sonrasında ara bölme tekrar açılarak ve yine üflenerek sineklerin insektisit içermeyen kısma geçmeleri sağlanmaktadır. Bu bölmede sineklere %10'luk şeker solüsyonu emdirilmiş pamuklar verilerek, 24 saat beklenmiş ve ölen bireyler sayılmıştır. Kültür koşullarında olduğu gibi testler

sırasında da laboratuvar sıcaklığı  $25 \pm 2$  °C arasında sabit tutulmuştur. Ayrıca yine kültür koşullarındaki gibi, ortama  $\% 70 \pm 5$  arasında orantılı nem sağlanırken, 14 saat aydınlık / 10 saat karanlık periyodu uygulanmıştır.

Direnç testleri sonucunda elde edilen ölüm oranlarına bağlı olarak populasyonların direnç durumları WHO (1998) kriterlerine göre yorumlanmış olup, bu kriterlere göre;

-Ölüm oranının  $\% 98-100$  olması; populasyonun duyarlı olduğunu,

-Ölüm oranının  $\% 80-97$  olması; populasyonda doğrulanması gereken muhtemel bir direnç durumunu,

-Ölüm oranının  $<\% 80$  olması; populasyonun dirençli olduğunu göstermektedir.

Testler, her bir insektisit için 4'er tekrarlı yapılmış olup, her tekrar için en az 25 birey kullanılmak suretiyle WHO'nun önermiş olduğu minimum 100 birey sayısı kriteri sağlanmıştır.



**Şekil 2.2. WHO-direnç test tüpleri.**

Direnç testlerinden elde edilen sonuçlara göre dönemler ve populasyonlar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde tek yönlü varyans analizlerinin gerçekleştirilmesi amacıyla Statistica 10 yazılımı altındaki ANOVA istatistiği kullanılmıştır. Son yıllarda ülkemizde ve dünyada en yaygın olarak kullanılan insektisitlerin başında

gelen deltametrin insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranları ile diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarının karşılaştırılmasında Statistica 10 yazılımı altındaki Dunnett testi kullanılmıştır.

### **2.3. Bulgular**

WHO kriterlerine uygun olarak gerçekleştirilen direnç testlerinde genel olarak çalışılan tüm *Cx. pipiens* populusyonlarında farklı düzeylerde insektisit direnci ile karşılaşılmıştır. Saptanan bu genel direnç durumunun ana insektisit gruplarına, örnekleme zamanına ve lokasyonlara göre değişkenlik gösterebilen bir karakterde olduğu belirlenmiştir. Çalışılan populusyonlarda deltametrin ve dieldrin en etkili insektisitler olarak belirlenmekle birlikte, populusyonların bu insektisitlere muhtemel bir direnç gösterdikleri saptanmıştır. Diğer taraftan populusyonların DDT, permetrin, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı yüksek seviyelerde dirençli oldukları görülmüştür.

#### **2.3.1. Muğla ili populusyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular**

Muğla ili alt lokasyonlarından örneklenen populusyonlarda gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarının ortalamaları alınarak hazırlanan ANOVA istatistiği sonuçlarından elde edilen, insektisitlere göre il ölüm oranları ve standart sapma değerleri izelge 2.1' de verilmiştir. Bu değerlere göre Muğla ilinde gözlenen en yüksek ölüm oranları %94.71±4.19 ile birinci döneme ait dieldrin direnç testleri sonuçlarından ve %94.04±3.26 ile üçüncü dönem deltametrin direnç testleri sonuçlarından elde edilmiştir (izelge 2.1.). Muğla iline ait en düşük ölüm oranları ise %67.24±6.64 ile ikinci dönem DDT direnç testleri sonuçlarından ve %68.37±5.57 ile ikinci dönem malatyon direnç testleri sonuçlarından elde edilmiştir (izelge 2.1.).

Muğla iline ait her 3 dönem direnç testlerinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, dieldrin direncinin tez çalışması boyunca arttığı gözlenmiştir. Permethrin ile gerçekleştirilen denemeler bu durumun tam tersi yönünde sonuçlar vermiştir. Diğer

insektisitlerden elde edilen sonuçlara göre sivrisinek mücadelesinin başlamasından önceki dönemlerde toplanan sivrisineklerde direnç seviyelerinin daha düşük olduğu, mücadelenin yoğun olarak yapıldığı ikinci toplama döneminde ise direnç seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir (Çizelge 2.1).

Deltametrin insektisine karşı tüm uygulama dönemleri için populasyonlarda (duyarlıya yakın olmakla birlikte) muhtemel bir direnç durumunun varlığından bahsedilebilir. Populasyonların permetrin insektisine karşı birinci ve ikinci dönem direnç testlerinden elde edilen sonuçlara göre dirençli, üçüncü dönem sonuçlarına göre ise (duyarlıya yakın olmakla beraber) muhtemel dirençli oldukları gözlenmiştir. Muğla populasyonlarında birinci ve ikinci uygulama dönemlerinde DDT insektisine karşı yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşılrken üçüncü toplama döneminde muhtemel bir direnç durumu gözlenmiştir. Dieltrin insektisiti birinci ve ikinci dönem direnç testlerinde muhtemel direnç durumuna işaret ederken üçüncü dönem direnç testlerinde bu insektisite karşı yüksek seviyede direnç durumu saptanmıştır. Malatyon insektisine karşı populasyonlar birinci ve ikinci toplama dönemlerinde dirençli ve üçüncü toplama döneminde ise muhtemel dirençli olarak belirlenmişlerdir. Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen sonuçlara göre Muğla populasyonları birinci ve üçüncü örnekleme dönemleri için muhtemel dirençli ve ikinci örnekleme dönemi için ise dirençli olarak belirlenmişlerdir (Çizelge 2.1.).

**Çizelge 2.1. Muğla iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.**

	<b>Muğla ili için ölüm oranları ve standart sapma değerleri</b>					
	<b>Deltametrin</b>	<b>Permetrin</b>	<b>DDT</b>	<b>Dieldrin</b>	<b>Malatyon</b>	<b>Bendiokarb</b>
	<b>%0.05</b>	<b>%0.75</b>	<b>%4.0</b>	<b>%4.0</b>	<b>%5.0</b>	<b>%0.1</b>
<b>Birinci Dönem</b>	93.69±2.63	75.86±4.40	69.91±4.58	94.71±4.19	77.67±8.32	84.89±3.81
<b>İkinci Dönem</b>	84.35±2.83	77.93±2.82	67.24±6.64	89.01±17.81	68.37±5.57	78.21±5.76
<b>Üçünü Dönem</b>	94.04±3.26	91.66±2.94	84.77±7.75	78.85±5.29	82.43±4.19	84.75±3.87

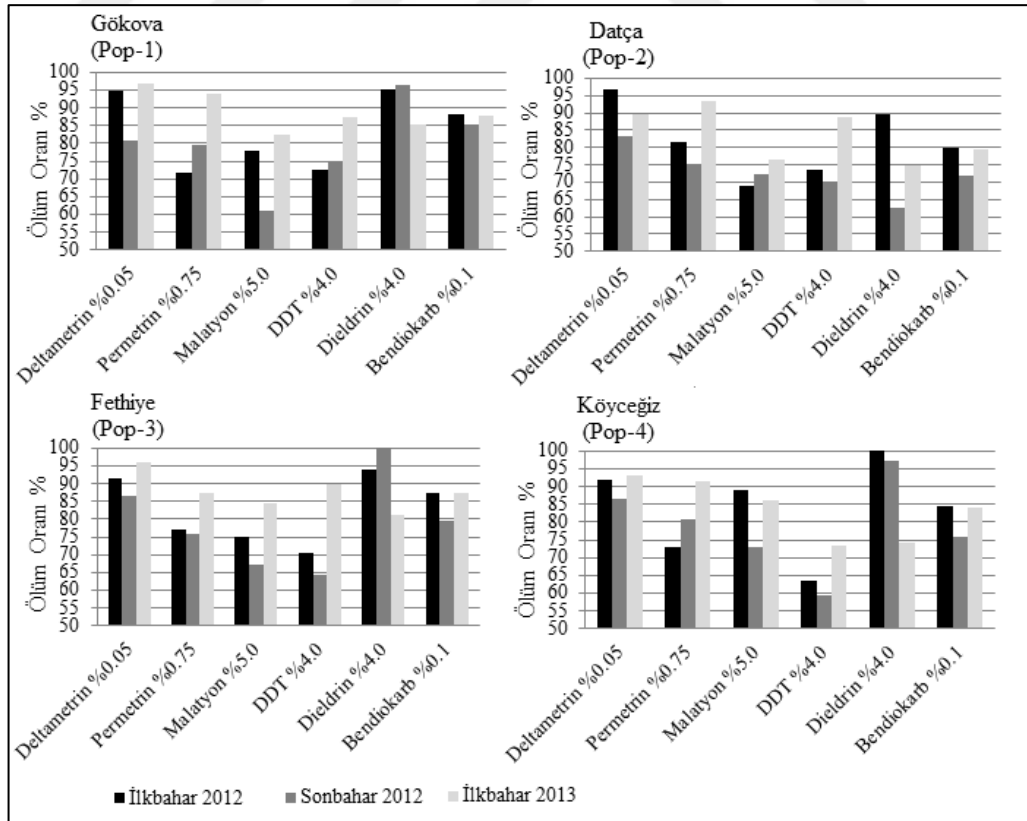
Muğla ilinde gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre dönemler arasında anlamlı fark olup olmadığını gösteren P (ANOVA) değerleri Çizelge 2.2.' de

verilmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan illerde uygulama dönemleri arasındaki P değerleri ise aşağıda metinde sunulmuştur.

**Çizelge 2.2. Muğla ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.**

Muğla	Deltametrin	Permetrin	DDT	Dieldrin	Malatyon	Bendiokarb
P değeri	0.002	0.000	0.008	0.174	0.032	0.115

Muğla ilinden örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarına göre; deltametrin insektisiti için birinci ve ikinci toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.004$ ) ve ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.003$ ), permetrin insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.000$ ) ve ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.000$ ), DDT insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.024$ ), ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.010$ ), malatyon insektisiti için ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.028$ ) anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.



**Şekil 2.3. Muğla ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları**

Muğla ili için dieldrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testleri sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri il ölüm ortalamasının ( $89.01 \pm 17.8$ ) (Çizelge 2.1.) çok altında olan Datça alt lokasyon ölüm oranlarından (%62) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.3.).

Benzer şekilde malatyon insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testleri sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri il ölüm ortalamasının ( $77.67 \pm 8.32$ ) (Çizelge 2.1.) altında olan Datça alt lokasyon ölüm oranlarından (%68) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.3.).

Birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre permetrin, DDT, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitiine karşı gözlenen direnç durumu arasında, ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre DDT ve malatyon insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitiine karşı gözlenen direnç durumu arasında ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre DDT, dieldrin, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitiine karşı gözlenen direnç durumu arasında Dunnett test sonuçlarına göre anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Şekil 2.4., Şekil 2.5. ve Şekil 2.6.).

Dunnett test: variable Ölüm Oranı (Spreadsheet2) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 55,059, df = 66,000		
Cell No.	Insektisit	{1}
1	Deltamethrin	93,459
2	Permethrin	0,000010
3	DDT	0,000008
4	dieldrin	0,993988
5	malathion	0,000031
6	bendiocarb	0,026534

Şekil 2.4. Muğla ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.



Dunnett test; variable Ölüm oranı (Spreadsheet3)	
Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided)	
Error: Between MS = 93,897, df = 66,000	
Cell No.	İnsektisit
	{1}
	84,158
1	Deltamethrin
2	Permethrin
3	DDT
4	dieldrin
5	malathion
6	bendiocarb

Şekil 2.5. Muğla ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet1)	
Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided)	
Error: Between MS = 38,439, df = 66,000	
Cell No.	İnsektisit
	{1}
	94,329
1	Deltamethrin
2	Permethrin
3	DDT
4	dieldrin
5	malathion
6	bendiocarb

Şekil 2.6. Muğla ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

### 2.3.2. Aydın ili popülasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular

Aydın ili alt lokasyonlarından örneklenen popülasyonlarda gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hazırlanan il ölüm oranları ve standart sapma değerleri Çizelge 2.3.'te verilmiştir. Bu değerlere göre Aydın ilinde gözlenen en yüksek ölüm oranları %97.28±3.76 ile üçüncü döneme ait deltametrin direnç testlerinin sonuçlarından ve %94.81±3.46 ile üçüncü dönem permethrin direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.3.). Aydın iline ait en düşük ölüm oranları ise %62.65±10.03 ile DDT ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından ve % 67.77±7.77 ile malatyon ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.3.).

Deltametrin insektisitine karşı tüm uygulama dönemlerinde popülasyonlarda (duyarlıya yakın olmakla birlikte) muhtemel bir direnç durumunun varlığından

bahsedilebilir. Populasyonların permetrin insektisine karşı, birinci ve üçüncü dönem direnç testleri sonuçlarına göre muhtemel dirençli, ikinci dönem sonuçlarına göre ise dirençli oldukları gözlenmiştir. Aydın populasyonlarında DDT insektisine karşı birinci ve ikinci uygulama dönemlerinde yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşılırken üçüncü toplama döneminde muhtemel bir direnç durumu gözlenmiştir. Dieltrin insektisiti birinci ve ikinci dönem direnç testlerinde muhtemel bir direnç durumuna işaret ederken üçüncü dönem direnç testlerinde bu insektisite karşı yüksek seviyede direnç durumu saptanmıştır. Malatyon insektisine karşı Aydın populasyonlarının her üç toplama döneminde de dirençli oldukları belirlenmiştir. Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçları Aydın populasyonlarında her üç dönem için de muhtemel bir direnç durumuna işaret etmektedir (Çizelge 2.3.).

Aydın iline ait sonuçlara göre deltmethrin, permethrin, malahion ve DDT insektisitlerine karşı en yüksek direnç durumu ile sivrisinek mücadelesinin etkilerinin en yoğun olarak gözlemlendiği ikinci toplama dönemi örneklerinde karşılaşılmıştır. Bunun yanında bendiokarb ve dieltrin insektisitleri ile elde edilen sonuçlara göre birinci toplama dönemi ile üçüncü toplama dönemi populasyonları arasında giderek artan bir direnç durumu söz konusudur (Çizelge 2.3.).

**Çizelge 2.3. Aydın iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.**

	Aydın ili için ölüm oranları ve standart sapma değerleri					
	<b>Deltametrin</b> <b>%0.05</b>	<b>Permetrin</b> <b>%0.75</b>	<b>DDT</b> <b>%4.0</b>	<b>Dieldrin</b> <b>%4.0</b>	<b>Malatyon</b> <b>%5.0</b>	<b>Bendiokarb</b> <b>%0.1</b>
<b>Birinci Dönem</b>	94.17±1.74	83.75±3.76	77.62±8.92	93.76±6.18	76.80±3.47	89.83±3.73
<b>İkinci Dönem</b>	89.98±5.07	68.25±9.82	62.65±10.03	94.72±8.07	67.77±7.77	86.44±4.19
<b>Üçüncü Dönem</b>	97.28±3.76	94.81±3.46	81.81±7.35	75.61±10.33	79.57±1.81	82.94±11.03

Aydın ilinde gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre uygulama dönemleri arasında anlamlı fark olup olmadığını gösteren P (ANOVA) değerleri Çizelge 2.4.' te verilmiştir.

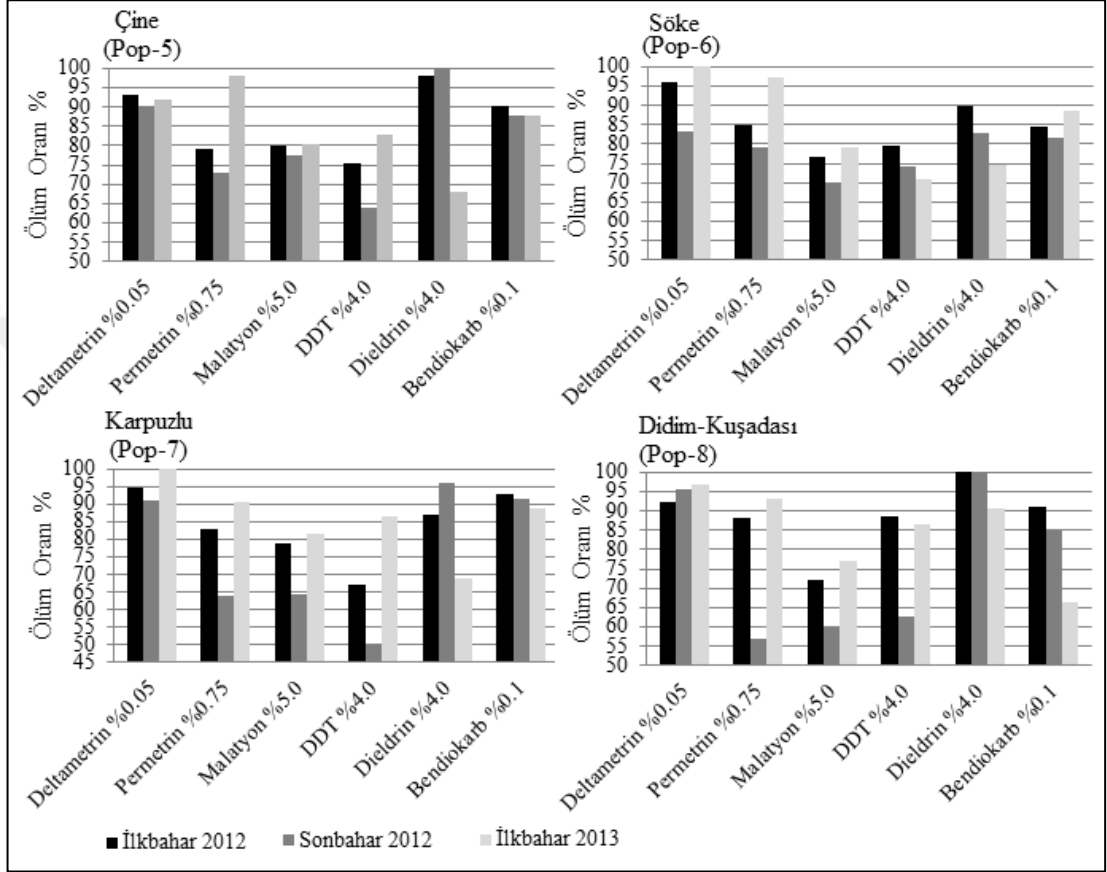
**Çizelge 2.4. Aydın ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.**

Aydın	Deltametrin	Permetrin	DDT	Dieldrin	Malatyon	Bendiokarb
<b>Dönemler arası P değeri (ANOVA)</b>	0.066	0.05	0.032	0.017	0.022	0.430

Aralarında anlamlı fark bulunan dönemler arasındaki P değerleri ise aşağıda metinde sunulmuştur. Aydın ilinden örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarına göre; permetrin insektisiti için birinci ve ikinci toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.019$ ) ve ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.001$ ), DDT insektisiti için ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.033$ ), dieldrin insektisiti birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.033$ ) ve için ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.025$ ), malatyon insektisiti için ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.022$ ) anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Dieldrin insektisiti ile gerçekleştirilen Aydın ili direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri, ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%94.72 \pm 8.07$ ) (Çizelge 2.3.) çok altında olan Söke alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\% 82$ ) (Şekil 2.7.) ve üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%75.61 \pm 10.33$ ) (Çizelge 2.3.) çok üzerinde olan Didim-Kuşadası alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%90$ ) (Şekil 2.7.) kaynaklanmaktadır. Permetrin insektisiti ile gerçekleştirilen Aydın ili direnç testleri sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%68.25 \pm 9.82$ ) (Çizelge 2.3.) altında olan Didim-Kuşadası alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%56$ ) (Şekil 2.7.) kaynaklanmaktadır. DDT insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri birinci döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%68.25 \pm 9.82$ ) (Çizelge 2.3.) çok üzerinde olan Didim-Kuşadası alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%88$ ) (Şekil 2.7.), ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%62.65 \pm 10.03$ ) (Çizelge 2.3.) çok üzerinde olan Söke ( $\%75$ ) alt lokasyon ölüm oranlarından (Şekil 2.7.) ve üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%81.81 \pm 7.35$ ) (Çizelge 2.3.) altında olan Söke ( $\%70$ ) alt lokasyon ölüm oranlarından kaynaklanmaktadır (Şekil 2.7.). Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen Aydın ili direnç testleri sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değerleri üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%82.94 \pm 11.03$ ) (Çizelge

2.3.) çok altında olan Didim-Kuşadası alt lokasyon ölüm oranlarından (%66) (Şekil 2.7.) kaynaklanmaktadır. Malatyon insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının ( $67.77 \pm 7.77$ ) (Çizelge 2.3.) altında olan Didim-Kuşadası alt lokasyon ölüm oranlarından (%60) (Şekil 2.7.) kaynaklanmaktadır.



Şekil 2.7. Aydın ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları

Aydın ili için deltametrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranları ile diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarının karşılaştırıldığı Dunnett test sonuçları Şekil 2.8., Şekil 2.9. ve Şekil 2.10.' da sunulmuştur. Birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin, DDT ve malatyon insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitiine karşı gözlenen direnç durumu arasında, ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin, DDT ve malatyon insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitiine karşı gözlenen direnç durumu arasında ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; DDT, dieldrin, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin

insektisitine karşı gözlenen direnç durumu arasında Dunnett test sonuçlarına göre anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Şekil 2.8., Şekil 2.9. ve Şekil 2.10.).

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet1) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 63,059, df = 66,000		
Cell No.	İnsektisit	{1}		
	Deltamethrin	94,196		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,010455		
3	DDT	0,000025		
4	dieldrin	0,999970		
5	malathion	0,000020		
6	bendiocarb	0,615777		

Şekil 2.8. Aydın ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltamethrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet5) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 87,567, df = 66,000		
Cell No.	İnsektisit	{1}		
	Deltamethrin	90,291		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,000010		
3	DDT	0,000008		
4	dieldrin	0,673667		
5	malathion	0,000009		
6	bendiocarb	0,701711		

Şekil 2.9. Aydın ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltamethrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet3) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 58,313, df = 66,000		
Cell No.	İnsektisit	{1}		
	Deltamethrin	97,376		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,906901		
3	DDT	0,000023		
4	dieldrin	0,000008		
5	malathion	0,000009		
6	bendiocarb	0,000100		

Şekil 2.10. Aydın ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltamethrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

### 2.3.3. İzmir ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular

İzmir ili alt lokasyonlarından örneklenen populasyonlarda gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hazırlanan il ölüm oranları ve standart sapma değerleri Çizelge 2.5.'te verilmiştir. Bu değerlere göre İzmir ilinde gözlenen en yüksek ölüm oranları %97.58±2.62 ile birinci döneme ait dieldrin direnç testlerinin sonuçlarından ve %94.50±3.58 ile birinci dönem deltametrin direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.5.). İzmir iline ait en düşük ölüm oranları ise %68.04±2.77 ile birinci dönem malatyon direnç testlerinin sonuçlarından ve % 69.71±6.03 ile birinci dönem DDT direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.5.).

İzmir iline ait her 3 dönem direnç testlerinin sonuçları değerlendirildiğinde deltametrin insektisitine karşı en yüksek direnç durumu ile sivrisinek mücadelesinin etkilerinin en yoğun olarak gözleendiği ikinci toplama dönemi örneklerinde karşılaşılmıştır. Permetrin, DDT, malatyon ve bendiokarb sonuçlarına göre birinci toplama dönemi ile üçüncü toplama dönemi arasında giderek azalan bir direnç durumu söz konusudur. İzmir ilinde dieldrin direncinin tez çalışması boyunca arttığı saptanmıştır (Çizelge 2.5.).

Deltametrin insektisitine karşı tüm uygulama dönemlerinde populasyonların (duyarlıya yakın olmakla birlikte) muhtemel bir direnç durumundan bahsedilebilir. Populasyonların permetrin insektisitine karşı birinci ve ikinci dönem direnç testleri sonuçlarına göre dirençli, üçüncü dönem sonuçlarına göre ise (duyarlıya yakın olmakla beraber) muhtemel dirençli oldukları saptanmıştır. İzmir populasyonlarında DDT insektisitine karşı birinci ve ikinci uygulama dönemlerinde yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşılrken üçüncü toplama döneminde muhtemel bir direnç durumunun varlığı belirlenmiştir. Dieldrin insektisitine karşı her üç döneme ait direnç testlerinin sonuçlarına göre muhtemel bir direnç durumu gözlenmiştir. Malatyon insektisitine karşı populasyonlar birinci ve ikinci toplama dönemlerinde dirençli ve üçüncü toplama döneminde ise muhtemel dirençli olarak belirlenmişlerdir. Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre İzmir populasyonlarında her üç toplama dönemi için muhtemel bir direnç durumunun varlığı saptanmıştır (Çizelge 2.5.).

**Çizelge 2.5. İzmir iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.**

	İzmir ili için ölüm oranları ve standart sapma değerleri					
	Deltametrin	Permetrin	DDT	Dioldrin	Malatyon	Bendiokarb
	%0.05	%0.75	%4.0	%4.0	%5.0	%0.1
<b>Birinci Dönem</b>	94.50±3.58	78.80±6.94	69.71±6.03	97.58±2.62	68.04±2.77	87.32±4.18
<b>İkinci Dönem</b>	89.18±3.89	79.20±5.61	71.37±14.41	94.13±3.87	76.3±10.96	88.32±5.87
<b>Üçüncü Dönem</b>	90.96±5.06	90.57±9.74	84.87±5.02	89.60±3.33	86.79±3.97	88.43±7.27

İzmir ili için gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre uygulama dönemleri arasında anlamlı fark olup olmadığını gösteren P (ANOVA) değerleri Çizelge 2.6.'da verilmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan dönemler arasındaki P değerleri ise aşağıda metinde sunulmuştur.

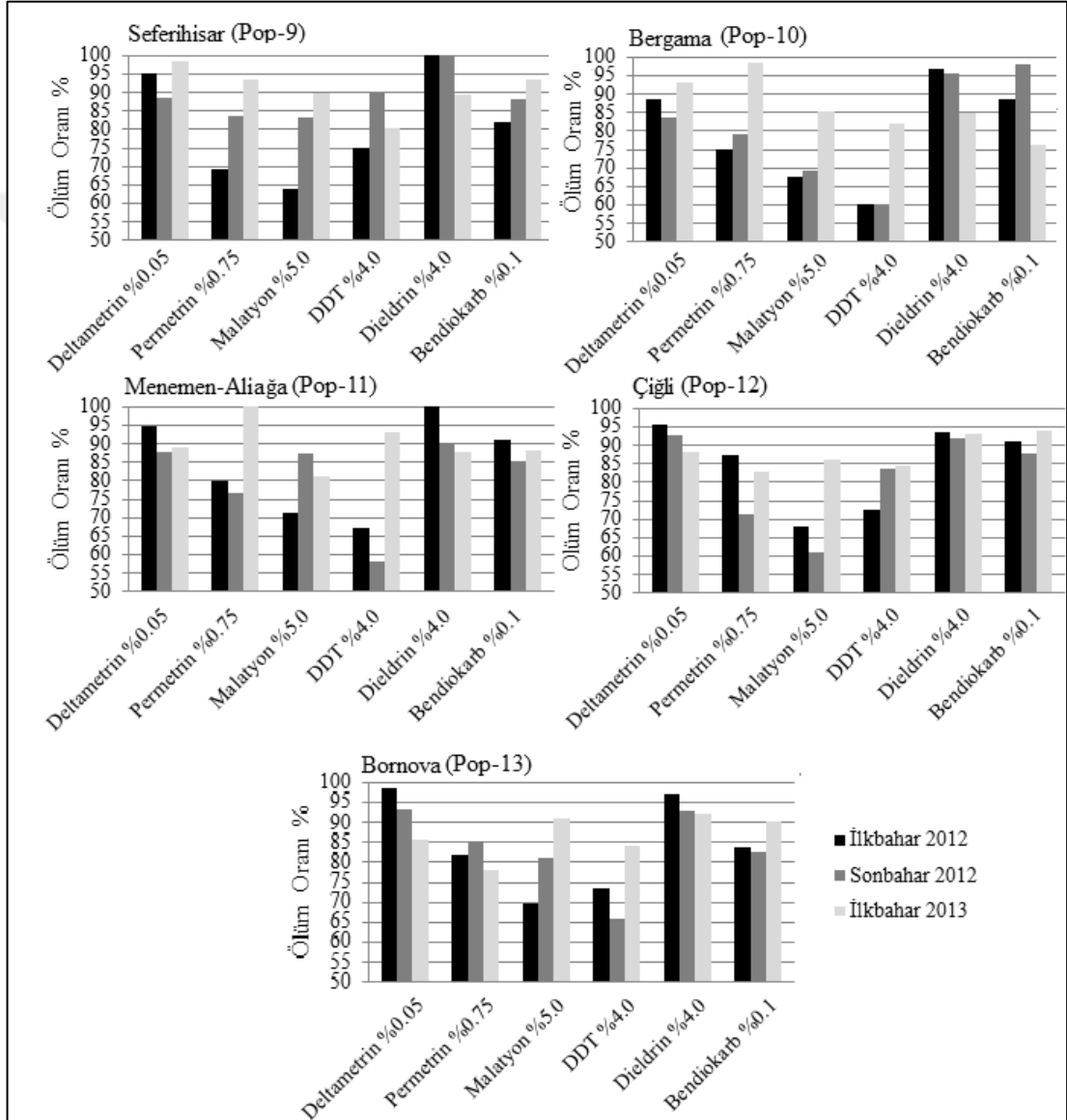
**Çizelge 2.6. İzmir ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.**

İzmir	Deltametrin	Permetrin	DDT	Dioldrin	Malatyon	Bendiokarb
<b>Dönemler arası P değeri (ANOVA)</b>	0.171	0.052	0.051	0.008	0.004	0.948

İzmir ilinden örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarına göre; dioldrin insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.007$ ) ve malatyon insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.003$ ) anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

DDT insektisiti ile gerçekleştirilen İzmir ili direnç testleri sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri ikinci örnekleme dönemine ait il ölüm ortalamasının ( $71,37 \pm 14,41$ ) (Çizelge 2.5.) çok üzerinde olan Seferihisar alt lokasyon ölüm oranlarından (%90) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.11). Malatyon insektisiti ile gerçekleştirilen İzmir ili biyoasay sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri ikinci örnekleme dönemine ait il ölüm ortalamasının ( $76.3 \pm 10.96$ ) (Çizelge 2.5.) altında olan Çiğli alt lokasyon ölüm oranlarından (%60) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.11.). Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen İzmir ili biyoasay

sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri üçüncü örnekleme dönemine ait il ölüm ortalamasının ( $\%88.43 \pm 7.27$ ) (Çizelge 2.5.) altında olan Bergama alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%76$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.11.). İzmir ilinde permetrin ile gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değeri üçüncü örnekleme dönemine ait il ölüm ortalamasının ( $\%90.57 \pm 9.74$ ) (Çizelge 2.5.) altında olan Bornova alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%78$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2. 11.).



Şekil 2.11. İzmir ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları.

Deltamethrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranları ile diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm



oranlarının karşılaştırıldığı Dunnett test sonuçları Şekil 2.12., Şekil 2.13. ve Şekil 2.14.' de sunulmuştur. Birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre permetrin, DDT ve malatyon insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitine karşı gözlenen direnç durumu arasında, ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre permetrin ve DDT insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitine karşı gözlenen direnç durumu arasında Dunnett test sonuçlarına göre anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Şekil 2.12., Şekil 2.13. ve Şekil 2.14.)

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet3) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 68,805, df = 84,000			
Cell No.	İnsektisit	{1}			
		94,665			
1	Deltamethrin				
2	Permethrin	0,000014			
3	DDT	0,000009			
4	dieldrin	0,776270			
5	malathion	0,000009			
6	bendiocarb	0,068992			

Şekil 2.12. İzmir ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet7) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 81,195, df = 84,000			
Cell No.	İnsektisit	{1}			
		89,218			
1	Deltamethrin				
2	Permethrin	0,015777			
3	DDT	0,000011			
4	dieldrin	0,405517			
5	malathion	0,001073			
6	bendiocarb	0,999705			

Şekil 2.13. İzmir ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet5) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 49,344, df = 84,000					
Cell No.	Insektisit	{1}			
		90,786			
1	Deltamethrin				
2	Permethrin	1,000000			
3	DDT	0,087368			
4	dieldrin	0,990431			
5	malathion	0,430296			
6	bendiocarb	0,817682			

Şekil 2.14. İzmir ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

### 2.3.4. Balıkesir ili populasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular

Balıkesir ili alt lokasyonlarından örneklenen populasyonlarda gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hazırlanan il ölüm oranları ve standart sapma değerleri Çizelge 2.7' de verilmiştir. Bu değerlere göre Balıkesir ilinde gözlenen en yüksek ölüm oranları %95.84 ± 3.2 ile üçüncü dönem ve %94.98 ± 1.19 ile birinci döneme ait deltametrin direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.7.). Balıkesir iline ait en düşük ölüm oranları ise %67.17±6.81 ile DDT birinci dönem ve %62.34 ± 17.97 ile DDT ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.7.).

Balıkesir ilinden örneklenen sivrisinekler ile yapılan direnç testleri sonucunda malatyon insektisiti haricindeki diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen denemelerde en yüksek direnç durumlarına ikinci toplama dönemi örneklerinde rastlanılmıştır. DDT direnç teslerine göre yaz sonu toplanan ikinci toplama dönemi örneklerinde gözlenen direnç durumu bir sonraki yıl yaz başında toplanan üçüncü dönem bireylerinde ciddi bir şekilde azalmıştır (Çizelge 2.7.).

Deltametrin insektisitine karşı tüm uygulama dönemlerinde populasyonların (duyarlıya yakın olmakla birlikte) muhtemel bir direnç durumundan bahsedilebilir. Populasyonların permetrin insektisitine karşı birinci ve ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre dirençli, üçüncü dönem sonuçlarına göre ise (duyarlıya yakın olmakla beraber) muhtemel dirençli oldukları gözlenmiştir. Balıkesir populasyonlarında DDT insektisitine karşı birinci ve ikinci uygulama dönemlerinde

yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşılırken üçüncü toplama döneminde muhtemel bir direnç durumu gözlenmiştir.

**Çizelge 2.7. Balıkesir iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.**

	<b>Balıkesir ili için ölüm oranları ve standart sapma değerleri</b>					
	<b>Deltametrin</b>	<b>Permetrin</b>	<b>DDT</b>	<b>Dieldrin</b>	<b>Malatyon</b>	<b>Bendiokarb</b>
	<b>%0.05</b>	<b>%0.75</b>	<b>%4.0</b>	<b>%4.0</b>	<b>%5.0</b>	<b>%0.1</b>
<b>Birinci Dönem</b>	94.98±1.19	79.37±5.38	67.17±6.81	93.85±4.61	73.09±6.11	87.31±3.23
<b>İkinci Dönem</b>	88.71±9.0	73.29±4.00	62.34±17.97	88.16±12.47	85.34±7.83	77.48±5.09
<b>Üçüncü Dönem</b>	95.84±3.2	93.41±4.50	90.49±6.16	92.07±5.79	82.24±7.61	90.87±4.63

Dieldrin insektisitine karşı her üç döneme ait direnç testlerinin sonuçlarına göre muhtemel direnç durumu gözlenmiştir. Malatyon insektisitine karşı populasyonlar birinci toplama dönemlerinde dirençli, ikinci ve üçüncü toplama döneminde ise muhtemel dirençli olarak belirlenmişlerdir. Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen biyoasay sonuçlarına göre Balıkesir populasyonları birinci ve üçüncü toplama dönemleri için muhtemel dirençli ve ikinci toplama dönemi için dirençli olarak belirlenmişlerdir (Çizelge 2.7.).

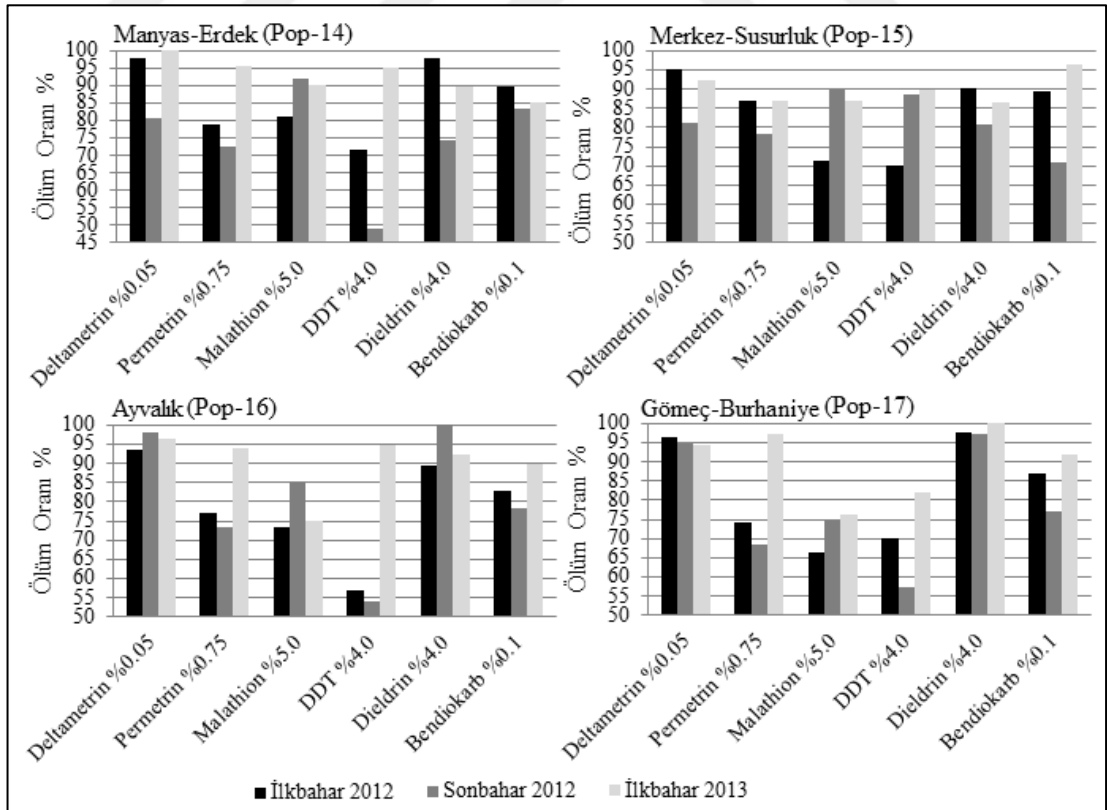
Balıkesir ilinde gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre dönemler arasında anlamlı fark olup olmadığını gösteren P (ANOVA) değerleri Çizelge 2.8.' de verilmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan dönemler arasındaki P değerleri ise aşağıda metinde sunulmuştur.

**Çizelge 2.8. Balıkesir ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.**

<b>Balıkesir</b>	<b>Deltametrin</b>	<b>Permetrin</b>	<b>DDT</b>	<b>Dieldrin</b>	<b>Malatyon</b>	<b>Bendiokarb</b>
<b>Dönemler arası P değeri (ANOVA)</b>	0.452	0.001	0.017	0.708	0.094	0.005

Balıkesir ilinden örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.005$ ) ve ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.019$ ), DDT insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.047$ ) ve ikinci ile üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.019$ ), bendiokarb insektisiti için ise birinci ve ikinci toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.028$ ) ve ikinci ile üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.005$ ) anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

DDT insektisiti ile gerçekleştirilen Balıkesir ili direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değeri ikinci örnekleme dönemine ait il ölüm ortalamasının ( $\%62.34\pm 17.97$ ) (Çizelge 2.7.) çok üzerinde olan Merkez-Susurluk alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%88$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.15.). Dieldrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değeri ikinci örnekleme dönemine ait il ölüm ortalamasının ( $\%88.16\pm 12.47$ ) (Çizelge 2.7.) altında olan Manyas-Erdek alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%74$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.15.).



Şekil 2.15. Balıkesir ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları

Balıkesir ili için deltametrim insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranları ile diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarının karşılaştırıldığı Dunnett test sonuçları Şekil 2.16., Şekil 2.17. ve Şekil 2.18.’ de sunulmuştur. Birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre permetrin, DDT, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrim insektisite karşı gözlenen direnç durumu arasında, ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre permetrin, DDT ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrim insektisite karşı gözlenen direnç durumu arasında ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre malatyon insektisite karşı gözlenen direnç durumu ile deltametrim insektisite karşı gözlenen direnç durumu arasında Dunnett test sonuçlarına göre anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Şekil 2.16., Şekil 2.17. ve Şekil 2.18.).

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet9) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 46,819, df = 66,000		
Cell No.	Insektisit	{1}		
		95,707		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,000009		
3	DDT	0,000008		
4	dieldrin	0,942076		
5	malathion	0,000008		
6	bendiocarb	0,015042		

Şekil 2.16. Balıkesir ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrim insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet1) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 117,75, df = 66,000		
Cell No.	Insektisit	{1}		
		88,999		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,003547		
3	DDT	0,000009		
4	dieldrin	0,999972		
5	malathion	0,880785		
6	bendiocarb	0,047054		

Şekil 2.17. Balıkesir ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrim insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet9)	
Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided)	
Error: Between MS = 38,693, df = 66,000	
Cell No.	Insektisit
	{1}
	95,849
1	Deltamethrin
2	Permethrin
3	DDT
4	dieldrin
5	malathion
6	bendiocarb

Şekil 2.18. Balıkesir ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrim insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

### 2.3.5. Denizli ili popülasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular

Denizli ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hazırlanan il ölüm oranları ve standart sapma değerleri Çizelge 2.9.' da verilmiştir. Bu değerlere göre Denizli ilinde gözlenen en yüksek ölüm oranları %98.59±1.68 ile ikinci döneme ait dieldrin direnç testlerinin sonuçlarından ve %97.45±2.15 ile üçüncü dönem deltametrim direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.9.). Denizli iline ait en düşük ölüm oranları ise %60.48±3.91 ile DDT ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından ve % 68.66±7.39 ile malatyon birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.9.).

Denizli iline ait her 3 dönem direnç testlerinin sonuçları değerlendirildiğinde permetrin ve DDT insektisidine karşı en yüksek direnç durumu ile sivrisinek mücadelesinin etkilerinin en yoğun olarak gözlemlendiği ikinci toplama dönemi örneklerinde karşılaşılmıştır. Deltametrim ve dieldrin ile gerçekleştirilen denemeler bu durumun tam tersi yönünde sonuçlar vermiştir. Malatyon ve bendiokarb sonuçlarına göre direnç durumunun birinci toplama dönemi ile üçüncü toplama dönemi arasında giderek azalan bir yapıda olduğu saptanmıştır (Çizelge 2.9.).

Deltametrim insektisidine karşı tüm uygulama dönemlerinde popülasyonların (duyarlıya yakın olmakla birlikte) muhtemel bir direnç durumundan bahsedilebilir. Popülasyonların permetrin insektisidine karşı birinci ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre muhtemel dirençli, ikinci dönem sonuçlarına göre ise

dirençli oldukları gözlenmiştir. Denizli popülasyonlarında DDT insektisine karşı birinci ve ikinci uygulama dönemlerinde yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşılırken üçüncü toplama döneminde muhtemel bir direnç durumu gözlenmiştir. Dieltrin insektisiti birinci ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre muhtemel bir direnç durumuna işaret ederken üçüncü dönem direnç testlerinde bu insektisite karşı duyarlılık durumu saptanmıştır. Malatyon insektisine karşı Denizli popülasyonları birinci ve ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre dirençli ve üçüncü dönem sonuçlarına göre ise muhtemel dirençli olarak belirlenmişlerdir. Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçları Denizli popülasyonlarında her üç dönem için de muhtemel bir direnç durumuna işaret etmektedirler (Çizelge 2.9.).

**Çizelge 2.9. Denizli iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.**

	<b>Denizli ili için ölüm oranları ve standart sapma değerleri</b>					
	<b>Deltametrin %0.05</b>	<b>Permetrin %0.75</b>	<b>DDT %4.0</b>	<b>Dieldrin %4.0</b>	<b>Malatyon %5.0</b>	<b>Bendiokarb %0.1</b>
<b>Birinci Dönem</b>	94.98±1.40	82.50±7.04	73.69±5.71	94.64±1.29	68.66±7.39	82.85±6.04
<b>İkinci Dönem</b>	97.34±3.18	76.30±13.05	60.48±3.91	98.59±1.68	78.04±5.47	83.32±4.07
<b>Üçüncü Dönem</b>	97.45±2.15	91.95±6.91	89.01±10.01	88.83±7.56	95.22±3.97	89.55±9.30

Denizli ilinde gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre dönemler arasında anlamlı fark olup olmadığını gösteren P (ANOVA) değerleri Çizelge 2.10.'da verilmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan dönemler arasındaki P değerleri ise aşağıda metinde sunulmuştur.

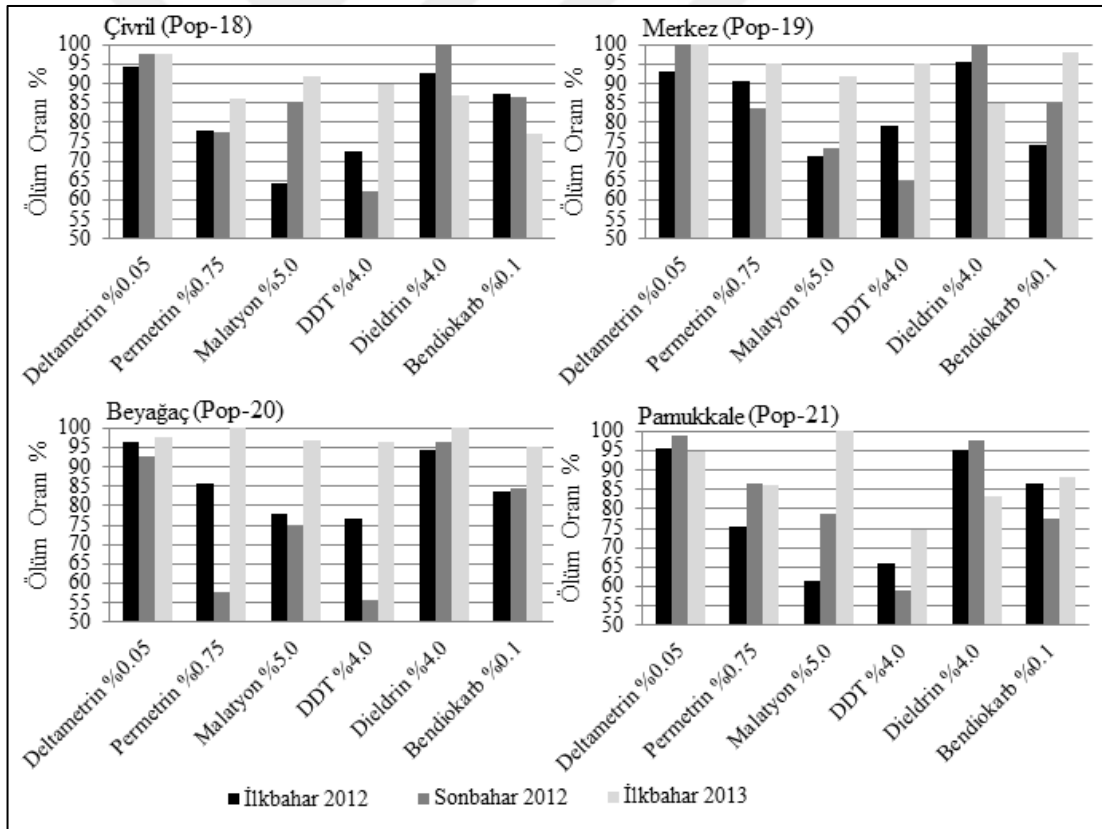
**Çizelge 2.10. Denizli ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.**

<b>Denizli</b>	<b>Deltametrin</b>	<b>Permetrin</b>	<b>DDT</b>	<b>Dieldrin</b>	<b>Malatyon</b>	<b>Bendiokarb</b>
<b>Dönemler arası P değeri (ANOVA)</b>	0.295	0.115	0.001	0.027	0.000	0.345

Denizli ilinden örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarına göre; DDT insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.032$ ), ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.001$ ), dieltrin insektisiti için ikinci ve üçüncü toplama dönemleri

arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.034$ ) ve malatyon insektisiti için birinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P<0.05$ ,  $P=0.003$ ) anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Permetrin insektisiti ile gerçekleştirilen Denizli ili biyoasay sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değerleri, ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%76.30\pm13.05$ ) (Çizelge 2.9.) çok altında olan Beyağaç alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%57$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.19.). DDT insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%89.01\pm10.01$ ) (Çizelge 2.9.) altında olan Pamukkale alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%75$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.19.). Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının ( $\%89.55\pm9.30$ ) (Çizelge 2.9.) altında gözlenen Çivril alt lokasyon ölüm oranlarından ( $\%77$ ) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.19.).



Şekil 2.19. Denizli ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları

Denizli ili için deltametrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranları ile diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde



edilen ölüm oranlarının karşılaştırıldığı Dunnett test sonuçları Şekil 2.20., Şekil 2.21. ve Şekil 2.22.’ de sunulmuştur. Birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin, DDT, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisine karşı gözlenen direnç durumu arasında, ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin, DDT, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisine karşı gözlenen direnç durumu arasında ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; DDT, dieldrin ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisine karşı gözlenen direnç durumu arasında Dunnett test sonuçlarına göre anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Şekil 2.20., Şekil 2.21. ve Şekil 2.22.).

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet5) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 48,448, df = 66,000		
Cell No.	Insektisit	{1}		
		94,990		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,000174		
3	DDT	0,000008		
4	dieldrin	0,999996		
5	malathion	0,000008		
6	bendiocarb	0,000374		

Şekil 2.20. Denizli ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

		Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet9) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 60,837, df = 66,000		
Cell No.	Insektisit	{1}		
		97,433		
1	Deltamethrin			
2	Permethrin	0,000008		
3	DDT	0,000008		
4	dieldrin	0,996237		
5	malathion	0,000008		
6	bendiocarb	0,000244		

Şekil 2.21. Denizli ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet11) Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided) Error: Between MS = 53,756, df = 66,000					
Cell No.	İsektisit	{1}			
		97,430			
1	Deltamethrin				
2	Permethrin	0,271121			
3	DDT	0,038270			
4	dieldrin	0,023253			
5	malathion	0,907234			
6	bendiocarb	0,034705			

Şekil 2.22. Denizli ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrim insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

### 2.3.6. Çanakkale ili popülasyonlarının direnç testlerinden elde edilen bulgular

Çanakkale ili alt lokasyonlarından örneklenen popülasyonlarda gerçekleştirilen direnç test sonuçlarının ortalamaları alınarak hazırlanan il ölüm oranları ve standart sapma değerleri Çizelge 2.11.' de verilmiştir. Bu değerlere göre Çanakkale ilinde gözlenen en yüksek ölüm oranları %94.42±1.41 ile birinci döneme ait dieldrin direnç testlerinden ve %94.32±5.33 ile üçüncü dönem deltametrim direnç testlerinden elde edilmiştir (Çizelge 2.11.). Bu ile ait en düşük ölüm oranları ise %68.75±13.04 ile malatyon ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından ve % 70.85±10.96 ile DDT ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarından elde edilmiştir (Çizelge 2.11.).

Çanakkale iline ait sonuçlara göre deltmethrin, permetrin, bendiokarb, malatyon ve DDT insektisitlerine karşı en yüksek direnç durumu ile sivrisinek mücadelesinin etkilerinin en yoğun olarak gözleendiği ikinci toplama dönemi örneklerinde karşılaşılmıştır. Çanakkale ilinde Dieldrin direncinin tez çalışması boyunca arttığı gözlenmiştir (Çizelge 2.11.).

Deltamethrin, dieldrin ve bendiokarb insektisitlerine karşı tüm uygulama dönemlerinde popülasyonların muhtemel dirençli oldukları belirlenmiştir. Popülasyonların permetrin, DDT ve malatyon insektisitlerine karşı birinci ve üçüncü dönem direnç testlerine göre muhtemel dirençli, ikinci dönem sonuçlarına göre ise dirençli oldukları gözlenmiştir (Çizelge 2.11.).

**Çizelge 2.11. Çanakkale iline ait ortalama ölüm oranlarının uygulama dönemlerine göre değişimi ve standart sapma değerleri.**

	Çanakkale ili için ölüm oranları ve standart sapma değerleri					
	Deltametrin %0.05	Permetrin %0.75	DDT %4.0	Dieldrin %4.0	Malatyon %5.0	Bendiokarb %0.1
<b>Birinci Dönem</b>	93.02±2.39	84.69±4.84	80.51±3.95	94.42±1.41	81.17±7.53	89.94±2.74
<b>İkinci Dönem</b>	88.03±4.63	75.54±8.36	70.85±10.96	89.44±8.15	68.75±13.04	80.74±11.25
<b>Üçüncü Dönem</b>	94.32±5.33	93.58±3.04	85.50±8.35	85.35±5.54	82.79±9.00	81.90±3.92

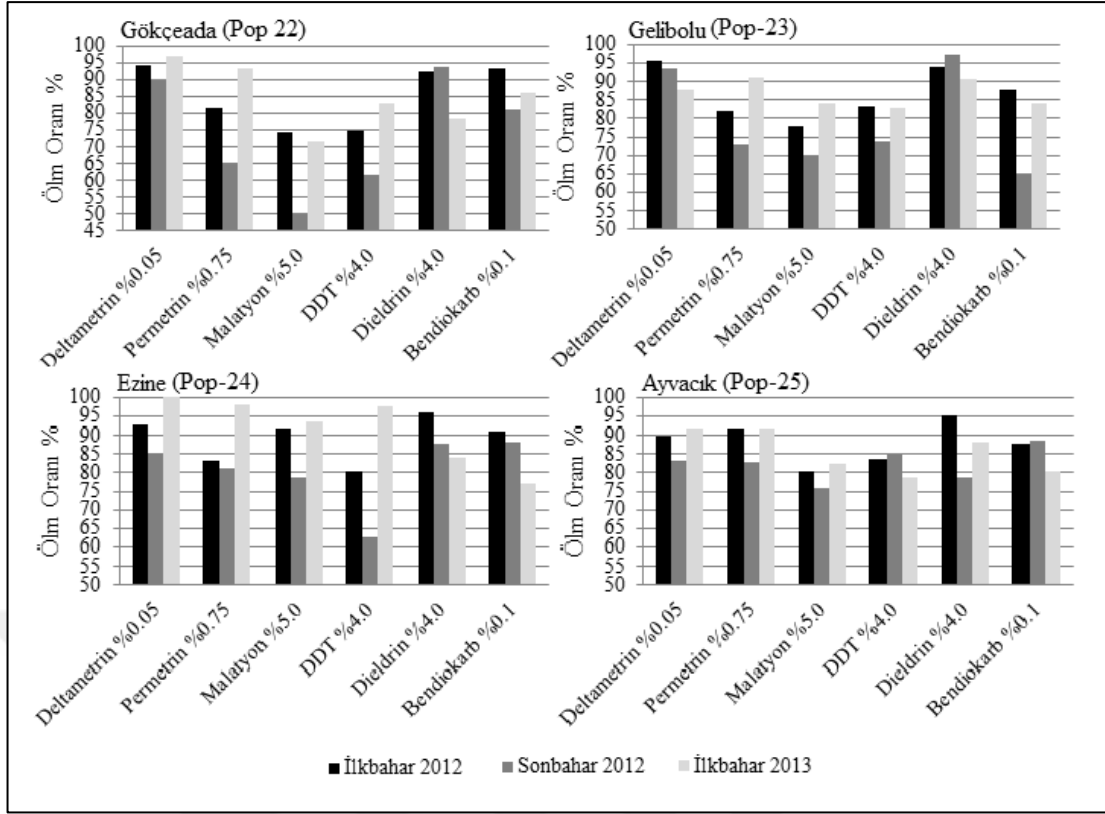
Çanakkale ilinde gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre dönemler arasında anlamlı fark olup olmadığını gösteren P (ANOVA) değerleri Çizelge 2.12’ de verilmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan dönemler arasındaki P değerleri ise aşağıda metinde sunulmuştur.

**Çizelge 2.12. Çanakkale ilinde altı insektisit için belirlenen direnç durumlarının dönemsel değişimini gösteren P (ANOVA) değerleri.**

Çanakkale	Deltametrin	Permetrin	DDT	Dieldrin	Malatyon	Bendiokarb
<b>Dönemler arası P değeri (ANOVA)</b>	0.148	0.006	0.087	0.137	0.156	0.189

Çanakkale ilinden örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarına göre; permetrin insektisiti için ikinci ve üçüncü toplama dönemleri arasında ( $P < 0.05$ ,  $P = 0.005$ ) anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Permetrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değerleri, ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının (%75.54±8.36) (Çizelge 2.11.) altında olan Gökçeada alt lokasyon ölüm oranlarından (% 65) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.23.). DDT insektisiti ile gerçekleştirilen direnç test sonuçlarında gözlenen yüksek standart sapma değerleri ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının (%70.85±10.96) (Çizelge 2.11.) çok üzerinde olan Ayvacık alt lokasyon ölüm oranlarından (%85) ve üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının (%85.50±8.35) (Çizelge 2.11.) çok üzerinde olan Ezine (%97) alt lokasyon ölüm oranlarından kaynaklanmaktadır (Şekil 2.23.).



Şekil 2.23. Çanakkale ili alt lokasyonlarında gerçekleştirilen direnç testlerine göre ölüm oranları

Dieldrin insektisiti ile gerçekleştirilen Çanakkale ili direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının (%89.44±8.15) (Çizelge 2.11.) altında gözlenen Ayvacık alt lokasyon ölüm oranlarından (%78) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.23.). Malatyon insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının (%68.75±13.04) (Çizelge 2.11.) çok altında olan Gökçeada alt lokasyon ölüm oranlarından (%50) ve üçüncü döneme ait il ölüm ortalamasının (%82.79±9.00) (Çizelge 2.11.) altında olan Gökçeada alt lokasyon ölüm oranlarından (%72) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.23.). Bendiokarb insektisiti ile gerçekleştirilen Çanakkale ili direnç testlerinde gözlenen yüksek standart sapma değerleri, ikinci döneme ait il ölüm ortalamasının (%80.74±11.25) (Çizelge 2.11.) altında olan Gelibolu alt lokasyon ölüm oranlarından (%65) kaynaklanmaktadır (Şekil 2.23.).

Çanakkale ili için deltametrin insektisiti ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranları ile diğer 5 insektisit ile gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen ölüm oranlarının karşılaştırıldığı Dunnett test sonuçları Şekil 2.24., Şekil 2.25.

ve Şekil 2.26.' da sunulmuştur. Birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin, DDT ve malatyon insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitine karşı gözlenen direnç durumu arasında, ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; permetrin, DDT ve malatyon insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitine karşı gözlenen direnç durumu arasında ve üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre; DDT, dieldrin, malatyon ve bendiokarb insektisitlerine karşı gözlenen direnç durumları ile deltametrin insektisitine karşı gözlenen direnç durumu arasında Dunnett test sonuçlarına göre anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $P < 0.05$ ) (Şekil 2.24., Şekil 2.25. ve Şekil 2.26.).

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet7)		Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided)			
Error: Between MS = 37,054, df = 66,000					
Cell No.	İnsektisit	{1}			
		93,329			
1	Deltamethrin				
2	Permethrin	0,004963			
3	DDT	0,000055			
4	dieldrin	0,991456			
5	malathion	0,000054			
6	bendiocarb	0,544792			

Şekil 2.24. Çanakkale ili-birinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet11)		Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided)			
Error: Between MS = 108,96, df = 66,000					
Cell No.	İnsektisit	{1}			
		88,011			
1	Deltamethrin				
2	Permethrin	0,021905			
3	DDT	0,000835			
4	dieldrin	0,998298			
5	malathion	0,000155			
6	bendiocarb	0,322617			

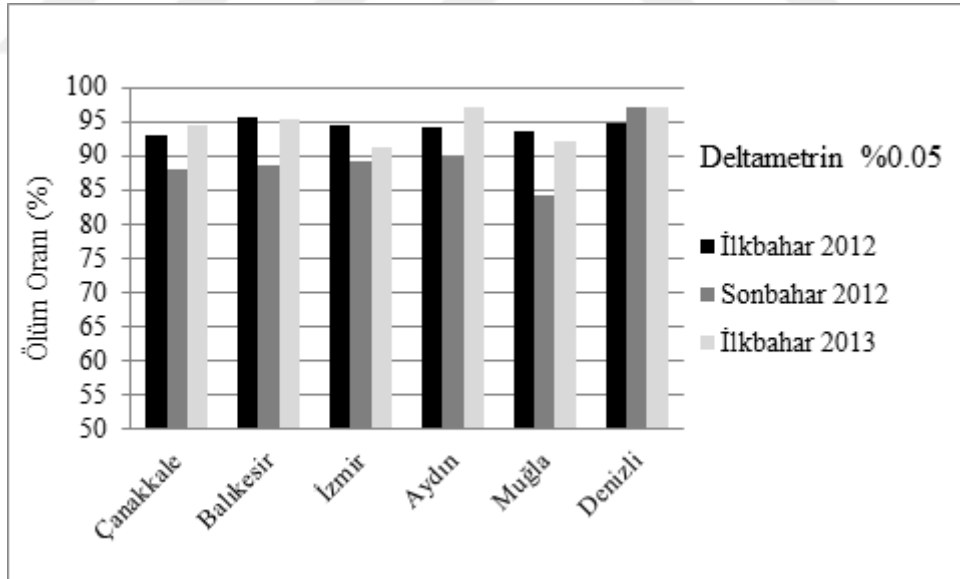
Şekil 2.25. Çanakkale ili-ikinci dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrin insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

Dunnett test; variable Ölüm Oranı (Spreadsheet7)		Probabilities for Post Hoc Tests (2-sided)	
Error: Between MS = 62,760, df = 66,000			
Cell No.	İnsektisit	{1}	
		94,226	
1	Deltamethrin		
2	Permethrin	0,999933	
3	DDT	0,048408	
4	dieldrin	0,033098	
5	malathion	0,002056	
6	bendiocarb	0,001225	

Şekil 2.26. Çanakkale ili-üçüncü dönem direnç testlerinin sonuçlarına göre deltametrim insektisiti ile diğer beş insektisite ait direnç durumunun Dunnett testi ile karşılaştırılması.

### 2.3.7. İl ortalamalarına göre direnç durumunun dönemsel değişimi

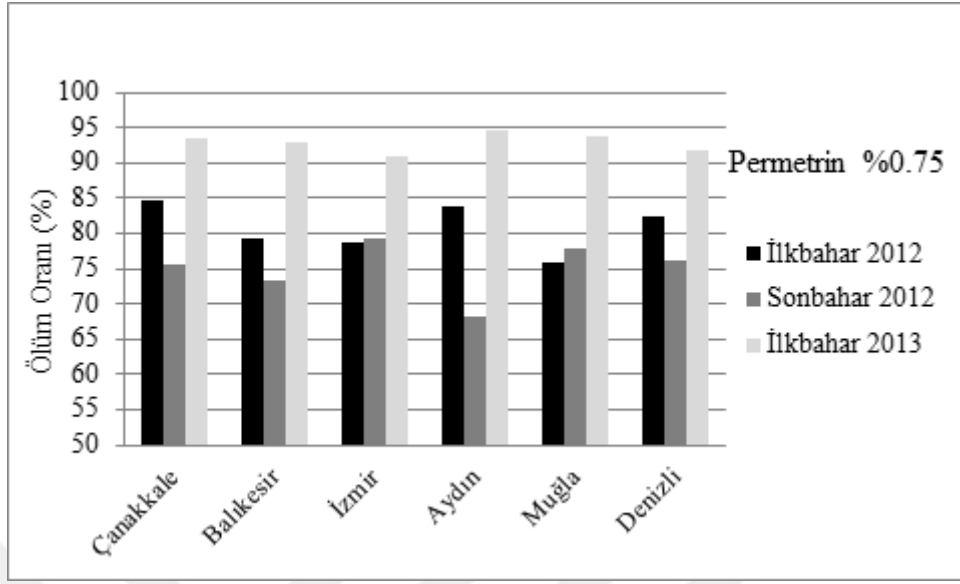
Deltametrin için, Denizli ili haricindeki diğer beş ilde, toplama dönemlerine göre en yüksek direnç seviyesi populasyonların ikinci toplama dönemi sonuçlarında görülmüştür. Tüm populasyonlar arasında gözlenen en yüksek direnç düzeyi, Muğla ilinden örneklenen populasyonlarda gerçekleştirilen ikinci dönem direnç testlerinden elde edilmiştir (Şekil 2.27.).



Şekil 2.27. Deltametrin direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi

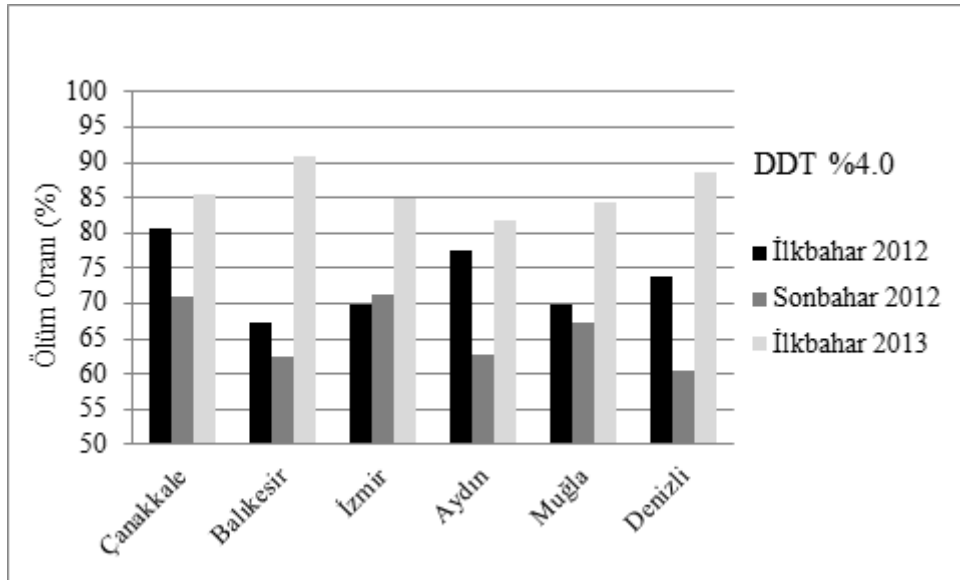
Permethrine karşı direnç seviyesinde Muğla ve İzmir illerinde birinci toplama döneminden üçüncü toplama dönemine doğru azalma gözlenirken, diğer dört ilde en yüksek direnç seviyesi ikinci toplama dönemi sonuçlarından elde edilmiştir. Bu

insektisit için tüm populasyonlar arasında en yüksek direnç seviyesine Aydın ili-  
ikinci dönem sonuçları ile ulaşılmıştır (Şekil 2.28.).



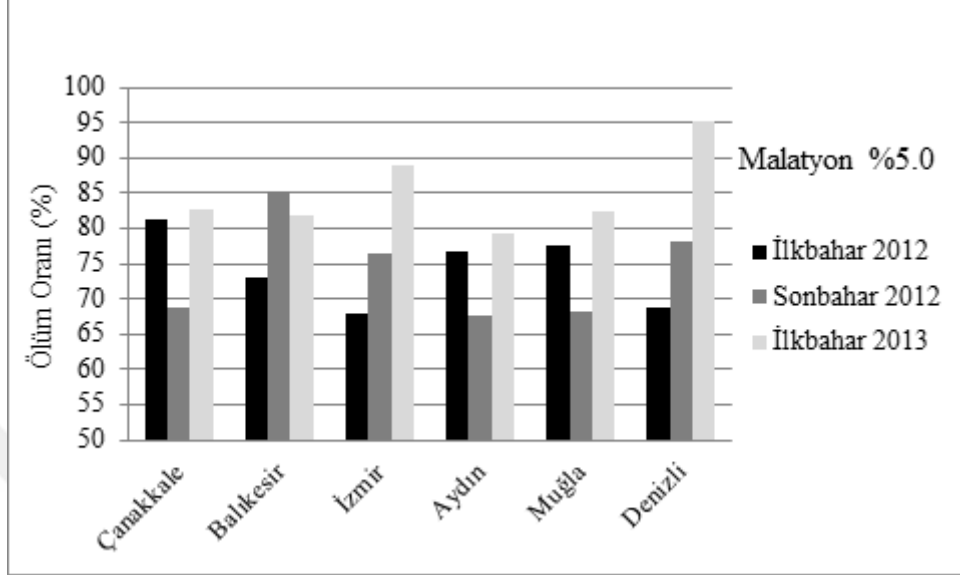
Şekil 2.28. Permetrin direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi.

DDT, İzmir haricindeki diğer beş ilde en yüksek direnç seviyesini ikinci toplama  
dönemi sonuçlarında gösterirken İzmir’de DDT direnç seviyesinin üçüncü toplama  
dönemine doğru azaldığı gözlenmiştir. Tüm populasyonlar arasında en yüksek DDT  
direnç seviyesine Aydın, Balıkesir ve Denizli illerinde ikinci dönem sonuçları ile  
ulaşılmıştır (Şekil 2.29.).



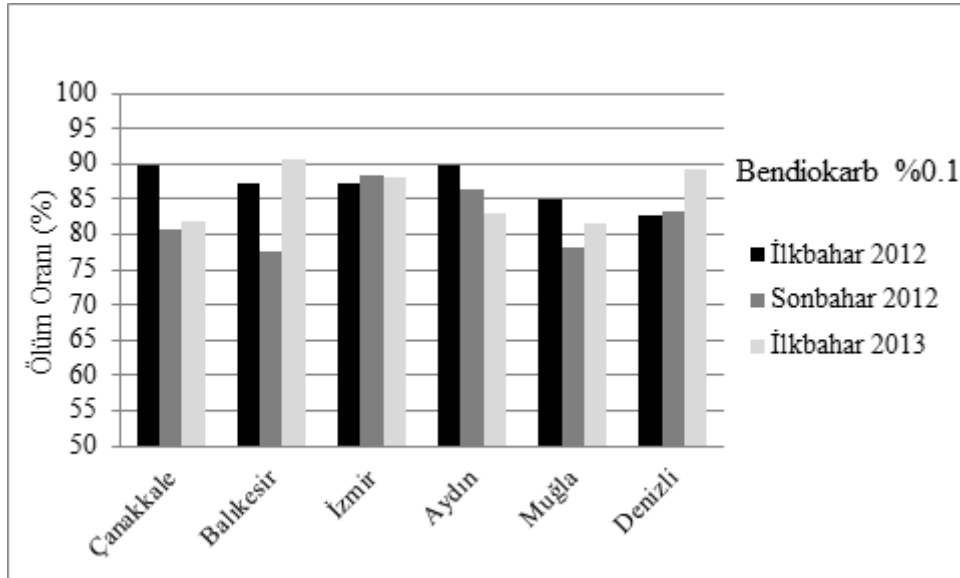
Şekil 2.29. DDT direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi.

Malatyona karşı gözlenen direnç seviyesinde Denizli ve İzmir illerinde birinci toplama döneminden üçüncü toplama dönemine doğru azalma gözlenirken Muğla, Aydın ve Çanakkale illerinde en yüksek direnç durumuna ikinci toplama dönemi sonuçlarında ulaşılmıştır (Şekil 2.30.).



Şekil 2.30. Malatyon direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi.

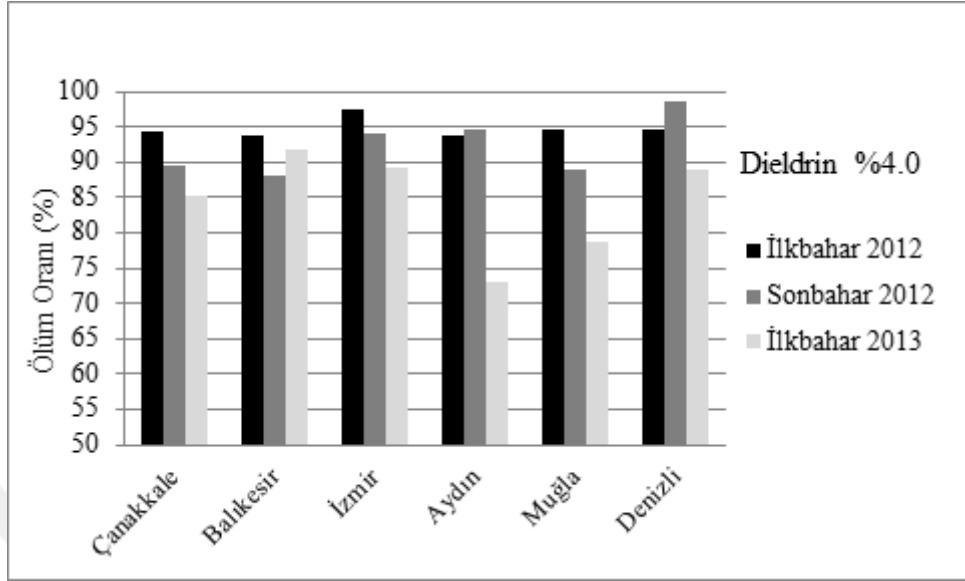
Bendiokarb, Muğla, Balıkesir ve Çanakkale illerinde en yüksek direnç seviyesini ikinci toplama dönemi sonuçlarında gösterirken tüm populasyonlar arasında en yüksek direnç durumuna Balıkesir ili ikinci dönem sonuçları ile ulaşmıştır (Şekil 2.31.).



Şekil 2.31. Bendiokarb direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi.

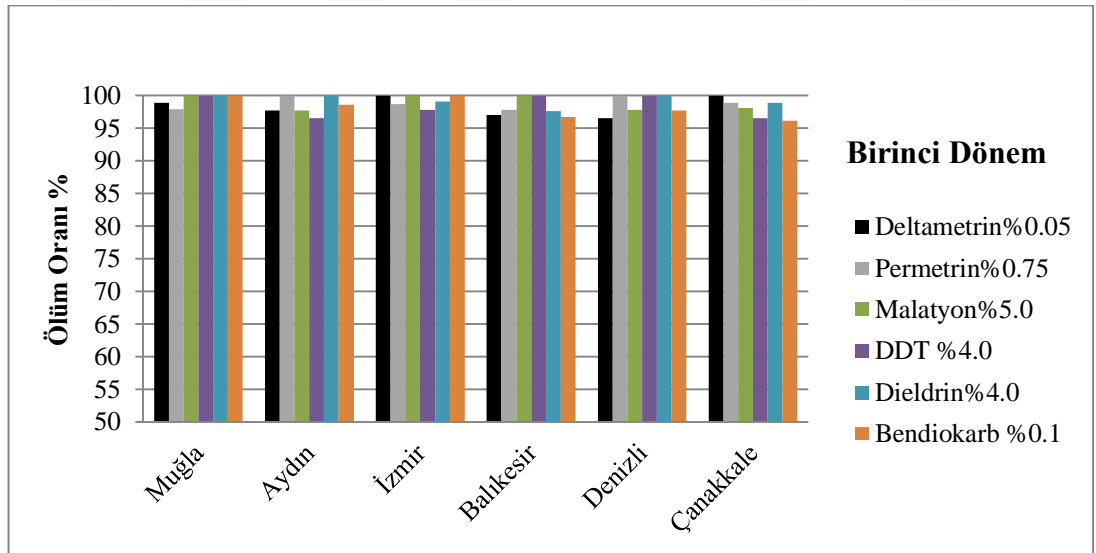


Dieldrin direnç seviyelerinde Muğla, İzmir ve Çanakkale illerinde birinci toplama döneminden üçüncü toplama dönemine doğru bir azalma söz konusudur (Şekil 2.32.).



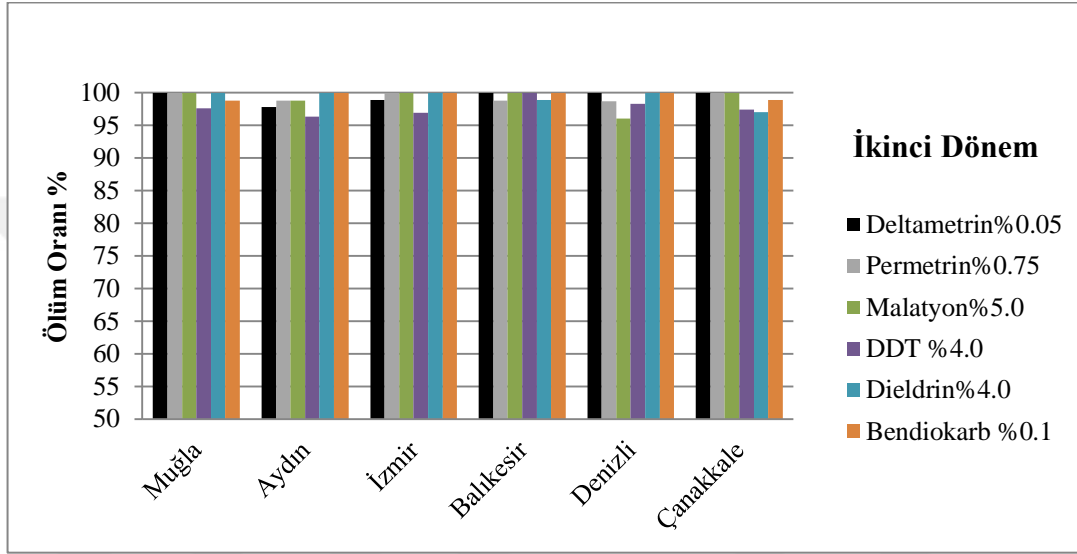
Şekil 2.32. Dieldrin direnç durumunun illere göre dönemsel değişimi.

### 2.3.8. Kontrol gruplarından elde edilen bulgular

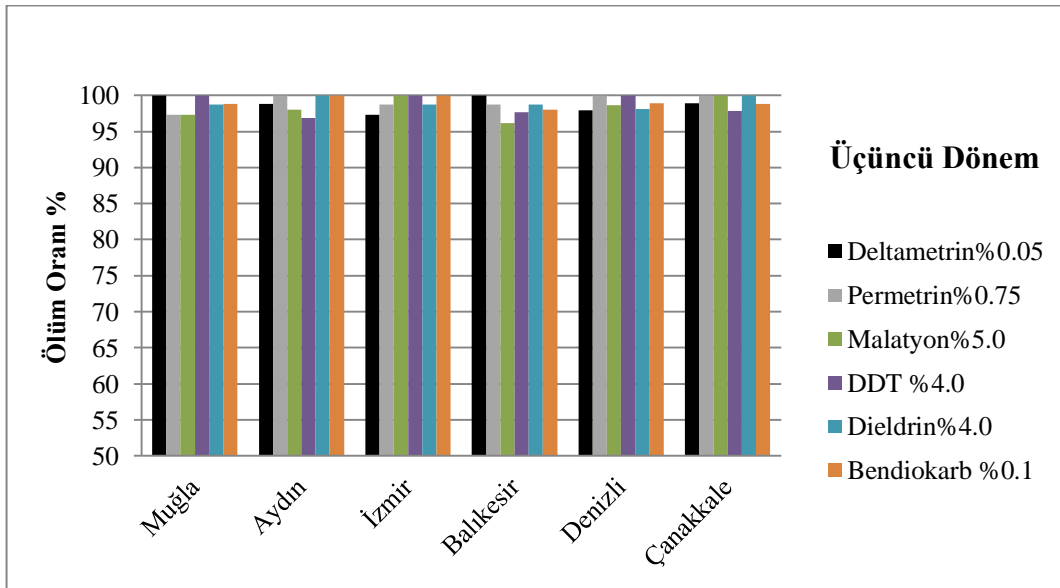


Şekil 2.33. Birinci dönem direnç testleri için duyarlı laboratuvar soyu ile gerçekleştirilen kontrol denemelerinin sonuçları.

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen her üç toplama dönemine ait direnç testlerinde gözlenen ölüm oranları sonucunda belirlenen direnç durumu ile duyarlı laboratuvar kültürü üzerine insektisitlerin uygulanması ile elde edilen kontrol grubu deney sonuçlarının uyumlu oldukları gözlenmiştir. Tüm dönemler ve insektisitler için %96'nın üzerinde olan kontrol grubu ölüm oranları WHO'nün direnç testleri için önermiş olduğu ölüm oranını sağlamıştır (Şekil 2.33., 2.34., 2.35.).



Şekil 2.34. İkinci dönem direnç testleri için duyarlı laboratuvar soyu ile gerçekleştirilen kontrol denemelerinin sonuçları.



Şekil 2.35. Üçüncü dönem direnç testleri için duyarlı laboratuvar soyu ile gerçekleştirilen kontrol denemelerinin sonuçları.

## 2.4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmanın bu bölümünde günümüzde gerçekleştirilen vektör kontrol çalışmalarında yaygın olarak kullanılan veya geçmiş yıllarda yoğun bir şekilde kullanılmış olan dört ana kimyasal insektisit grubunun Ege Bölgesi'nden örneklenen *Cx. pipiens* populasyonları üzerinde oluşturduğu direnç profilinin aydınlatılması amacıyla WHO direnç testleri gerçekleştirilmiştir. Türkiye'nin *Cx. pipiens* türü sivrisineklerin yayılması açısından oldukça elverişli coğrafik ve iklimsel koşullara sahip olması nedeniyle ülkemizdeki sivrisinek populasyonlarında gözlenen insektisit direncinin tüm yönleri ile araştırılması gerekmektedir. Ülkemizdeki sivrisinek populasyonlarının sahip olduğu direnç durumu üzerine gerçekleştirilmiş çalışma sayısı oldukça kısıtlı olduğundan, bu çalışma önemlidir.

Çalışma kapsamında Ege Bölgesi'nde örnekleme gerçekleştirilen illerden elde edilen genel direnç durumlarına göre populasyonların deltametrin ve dieldrine karşı muhtemel dirençli, bendiokarba karşı direnç sınırına yakın olmakla beraber muhtemel dirençli, permetrine karşı dirençli, DDT ve malatyona karşı yüksek seviyede dirençli oldukları belirlenmiştir. Direnç testlerinden elde ettiğimiz bulgulara göre çalışılan tüm illerde en etkili insektisit deltametrin iken, permetrin ve DDT insektisitlerine karşı yüksek seviyede direnç durumu ile karşılaşmıştır. Deltametrin insektisitine karşı düşük direnç durumu gösteren populasyonlarda permetrin ve DDT insektisitlerine karşı yüksek seviyelerde direnç durumunun saptandığı diğer literatür çalışmalarının sonuçları ile çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular arasında paralellik bulunmaktadır (Nwane 2009, Kioulos 2014, Corbel 2007, Diabate 2002).

Deltametrin ve permetrin aynı insektisit grubuna (piretroitler) dahil olmalarına karşın bu insektisitlere karşı gözlenen direnç durumlarındaki büyük farklılıklar diğer literatür çalışmaları ile uyumludur (Diabate vd., 2002; Nwane vd., 2009; Akıner vd., 2009; Akıner vd., 2013). Deltametrin ve permetrin insektisitleri ve piretroit grubu insektisitler ile benzer etki mekanizmasına sahip olan DDT insektisitine karşı saptanan direnç farklılıklarının temelinde piretroit grubu insektisitlerin çalışılan alanlarda yoğun kullanımının olabileceği düşünülmektedir (Akıner vd., 2013). Özellikle piretroit grubu insektisitlerin marketlerden kolayca temin edilebilmesi bireysel insektisit kullanımını arttırmaktadır (Akıner vd., 2013). Ülkemizde ve diğer birçok ülkede gerçekleştirilen sivrisinek kontrol çalışmalarında kullanılması

yasaklanmış olan DDT'ye karşı gözlenen yüksek direnç durumu tarımsal mücadelede bu insektisit in hala kullanılıyor olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca DDT'nin yasa dışı kullanımı olmasa dahi, yoğun piretroit baskısı nedeni ile DDT'ye karşı yüksek seviyelerde direnç oluşabileceği düşünülmektedir. DDT ve permetrine karşı yüksek direnç durumu gözlenirken, deltametrine karşı popülasyonların duyarlı olmasının nedeninin Tip I (permetrin) ve Tip II (deltametrin) piretroit grubu insektisitlerin etki mekanizmalarındaki farklılıklardan veya DDT ve permetrin baskısından kaynaklanan çapraz direnç durumundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Akıner vd., 2009). DDT ve permetrinin irite edici özelliklerinden dolayı sivrisineklerde davranış değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir (Hemingway vd., 2004). Bu davranış değişiklikleri sonucunda sivrisineklerin deney düzeneğimizde kullandığımız DDT ve permetrin emdirilmiş kağıtlardan uzak durma eğilimi sonucunda bu insektisitlere karşı gözlenen direncin deltametrin direncinden yüksek çıkmış olması olasıdır. Çalışılan popülasyonlarda DDT ve permetrine karşı olan direnç durumları arasındaki farklılığın açıklanabilmesi için detaylı moleküler çalışmalar gerekmektedir (Akıner vd., 2009). Bu iki insektisit in neden olduğu direnç durumlarındaki farklılıkların temelinde henüz literatürde gösterilmemiş yeni bir mutasyon olabileceği ya da özellikle tarımsal aktivitenin yüksek olduğu bölgelerde ortaya çıkabilecek çoklu direnç durumu öne sürülmüştür (Corbel vd., 2007).

OCL insektisitler grubuna dahil olan Piretroit grubunun popülasyonlar üzerinde oluşturduğu insektisit baskısının da katkısıyla DDT direncinde gözlenen yükselmeler dieldrin insektisiti için geçerli değildir ve bu durum direnç testlerinden elde ettiğimiz sonuçlara göre DDT insektisidine karşı olan direnç durumunun dieldrin insektisidine karşı olan direnç durumundan daha yüksek çıkmasını açıklar niteliktedir.

OP insektisitleri temsilen çalışmamıza dahil ettiğimiz malatyon ile gerçekleştirilen direnç testleri DDT ve dieldrin insektisitleri ile gerçekleştirilen direnç testleri sonuçları arasında görülen farklılıkların, bu iki insektisite karşı kazanılan direnç durumlarının farklı moleküler mekanizmalar ile gerçekleşmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Malatyonun sivrisineklerle savaşmada son beş yıldır kullanımda olmamasına karşın (Akıner vd., 2009) popülasyonlarda gözlenen yüksek direnç durumuna tarımsal savaşmada sıklıkla kullanılan diğer OP insektisitlerin neden olabileceği düşünülmektedir (Diabate 2002; Akıner 2009).

Populasyonlarda gözlenen malatyon direncindeki artış ve azalmalara sivrisineklerdeki malatyon karboksiesteraz enzim seviyesindeki değişiklikler neden olabilmektedir (Akner vd., 2013).

OP insektisitler ile benzer etki mekanizmasına sahip karbamat grubu insektisitlerden olan bendiokarb insektisine karşı gözlenen direnç seviyelerinin malatyon insektisine karşı olan direnç durumuna oranla daha düşük olmasına CB insektisitlerin kolinesteraz enzimini üzerinde oluşturdukları etkinin dönüşümlü olmasının (Çakır ve Yamanel, 2005) neden olabileceği düşünülmektedir.

Tez çalışması kapsamında 6 ile ait 25 lokasyondan örneklenen populasyonlar üzerinde gerçekleştirdiğimiz direnç testlerinin sonuçlarına göre Ege Bölgesindeki insektisit direnci dönemler ve lokasyonlar bazında değişiklikler göstermektedir. Bir lokasyonda gözlenen direnç durumu dönemsel olarak çok büyük oranda değişebildiği gibi bir insektisite karşı aynı örnekleme döneminde farklı lokasyonlardan elde edilen direnç durumları da büyük değişiklikler gösterebilmektedir. İnsektisit direncinde gözlenen bu varyasyonların temelinde bilinçsizce hazırlanmış zararlı mücadele programlarının, bireysel kimyasal kullanımının ve tarımsal mücadelede kullanılan kimyasalların sivrisinekler ve diğer vektör türler üzerinde oluşturduğu baskının yattığı düşünülmektedir (Corbel vd., 2007, Akner vd., 2009).

Sivrisinek mücadele çalışmalarının öncesinde gerçekleştirilen birinci toplama dönemine ait direnç testleri sonucunda elde edilen direnç seviyelerinin mücadele çalışmalarının hemen ardından gerçekleştirilen ikinci toplama dönemine ait direnç seviyelerinden daha yüksek olduğu bölgelerde karşılaşılan bu beklenmeyen duruma, kullanılan kimyasal miktarlarındaki farklılıkların ve vigor tolerans açısından avantajlı olan bireylerin kış dönemini atlatarak dirençli bahar populasyonlarını oluşturmalarının neden olabileceği düşünülmektedir (Akner vd., 2006).

Tez çalışması kapsamında alt lokasyonların ölüm oranlarının ortalamaları alınarak elde edilen illere ait direnç durumlarına, çalışma kapsamındaki bazı alt lokasyonlarda gözlenen ekstrem sonuçların önemli etkileri olmuştur. Tek bir insektisite karşı ekstrem direnç sonuçları gözlenen Söke, Manyas-Erdek, Beyağaç ve Çiğli lokasyonlarında ikinci dönem direnç testleri sonuçlarında, Bergama, Bornova, Pamukkale lokasyonlarında ise üçüncü dönem direnç testleri sonuçlarında belirgin direnç artışı gözlenmiştir. Datça, Gökçeada, Ayvacık ve Didim-Kuşadası

lokasyonları çalışmamızda birden fazla insektisite karşı ekstrem direnç sonuçları ile karşılaşılacak lokasyonlar olmaları nedeni ile dikkat çekmektedirler. Bölgesel insektisit kullanım profillerinin ve yıllık mücadele dönemlerinin, alt lokasyonlarda gözlenen bu önemli varyasyonlar üzerindeki etkilerinin tam olarak açıklanabilmesi için bu alanlarda gerçekleştirilen kontrol çalışmalarının, kullanılan insektisit miktarlarının, populasyonlar arasındaki göç durumunun ve çevresel şartların çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen direnç testlerinden elde ettiğimiz bulgulara göre lokasyonlar ve uygulama dönemleri arasında gözlenen farklılıklar, insektisit direnç testleri sonucunda belirlenen direnç durumlarının coğrafik ve mevsimsel varyasyonlarına işaret eden literatür çalışmalarının sonuçları ile uyumludur (Diabate vd., 2002; Corbel vd., 2007; Nwane vd., 2009; Akiner vd., 2013; Kioulos vd., 2014).

Ülkemizin sahip olduğu iklimsel ve coğrafik özelliklerin zararlı türlerin direnç profiline olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Tez çalışmamızın bu bölümünden elde ettiğimiz bulgular tarımsal ve vektörel mücadele programlarının birbirlerinden ayrılmaz bir bütün halinde ele alınmaları gerektiğine işaret etmektedir.

### 3. HEDEF BÖLGE DUYARSIZLAŞMASI

#### 3.1. Giriş

Sivrisinek popülasyonları üzerinde etkili olan insektisit baskısına bir yanıt olarak gelişen direnç durumunu tetikleyen temel mekanizmalar arasındaki hedef bölge duyarsızlaşması, insektisitin bağlanacağı hedef bölgede meydana gelen değişiklikler sonucunda, proteinin insektisite karşı duyarsızlaşmasıdır (Hemingway ve ark., 2004; Oakeshott ve ark., 2005; Nauen, 2007; Perera ve ark., 2008). Temel olarak asetilkolinesteraz enzim (AChE) duyarsızlaşması, sodyum kanal proteinlerinin (Vssc) duyarsızlaşması ve Gamma-aminobütirik asit (GABA) reseptörlerinin duyarsızlaşması olmak üzere üç hedef bölge duyarsızlaşması mekanizmasından söz edilebilir (Hemingway vd., 2004).

#### 3.1.1. Asetilkolinesteraz enzim duyarsızlaşması

AChE enzimi sinir sisteminde nörotransmitter madde olan asetilkolini hidrolize ederek sinir impulslarının sonlanmasını sağlayan anahtar bir enzimdir (Hemingway vd., 2004). OP ve CB insektisitlerin hedefi olan AChE enziminin, bu enzimi kodlayan *ace* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu, sivrisinekler bu grup insektisitlere karşı duyarsızlaşmaktadırlar. OP ve CB insektisitlerin etkisi ile AChE enziminin aktif bölgesindeki serin aminoasidi fosforlanır veya karbamatlanır (Hemingway vd., 2004). Böylece AChE enziminin büyük oranda geri dönüşümsüz olarak inhibe olması sonucunda, asetilkolin sinapslarda birikerek asetilkolin reseptörlerinin kalıcı olarak açık kalmasına sebep olur ve böceğin ölümü gerçekleşir (Mutero vd., 1994; Chen, 2001; Menozzi vd., 2004).

*An. gambiae*, *Cx. pipiens pipiens*, *Cx. p. quinquefasciatus* (Weill vd., 2002, 2003, 2004), *Myzus persicae* (Nabeshima ve Kozaki, 2003), *Aphis gossypii* (Toda vd., 2004) türlerinde AChE1 ve AChE2 olmak üzere iki farklı AChE enzimini kodlayan ve *ace-1* ve *ace-2* olarak adlandırılan iki gen olduğu rapor edilmiştir. *M. domestica* örneklerindeki *ace* geninin PCR ile çoğaltılarak bu genin kısmi baz dizi analizinin yapıldığı ve direnç mutasyon frekanslarının belirlendiği çalışmalarda AChE enzim

aktivitesi OP ve CB insektisitlere ait farklı inhibitörler kullanılarak saptanmıştır (Başkurt, 2010; Başkurt vd., 2011a). *Cx. pipiens*'de, AChE1 enziminin aktif merkezindeki ff mutasyonlarının bu enzimin OP ve CB insektisitlere karşı duyarsızlaşmasına neden olduğuna dair bulgular içeren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Weill ve ark., 2002, 2003, 2004; Alout ve ark., 2007; Alout ve Weill, 2008).

### 3.1.2. Sodyum kanal proteinlerinin duyarsızlaşması

Sivrisinek kontrol çalışmalarında dünya genelinde çok yaygın ve yoğun olarak kullanılan piretroit grubu insektisitler sivrisinek popülasyonlarında farklı seviyelerde direnç gelişimine neden olmaktadır (Rinkevich vd., 2013). Bu grup içerisinde yer alan insektisitler ve OCL insektisitlerden DDT sivrisineklerin voltaj duyarlı sodyum kanalları üzerinde oluşturdukları fonksiyonel değişiklikler sonucunda *kdr* olarak bilinen direnç gelişimine neden olurlar (Soderlund ve Knipple, 2003; Scott vd., 2015; Rinkevich vd., 2013).

Voltaj duyarlı sodyum kanal geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan *kdr* direnci piretroit grubu insektisitlere karşı gelişen önemli direnç mekanizmalarından biri olması (Rinkevich vd., 2012) nedeniyle piretroit direncinin dünyadaki genel durumunun anlaşılması önem kazanmaktadır. Dünyanın birçok ülkesinde *Cx. pipiens* türü ile gerçekleştirilen çalışmalarda ortaya konulan piretroit direnci küresel bir sorun olarak görülmektedir (Scott vd., 2015).

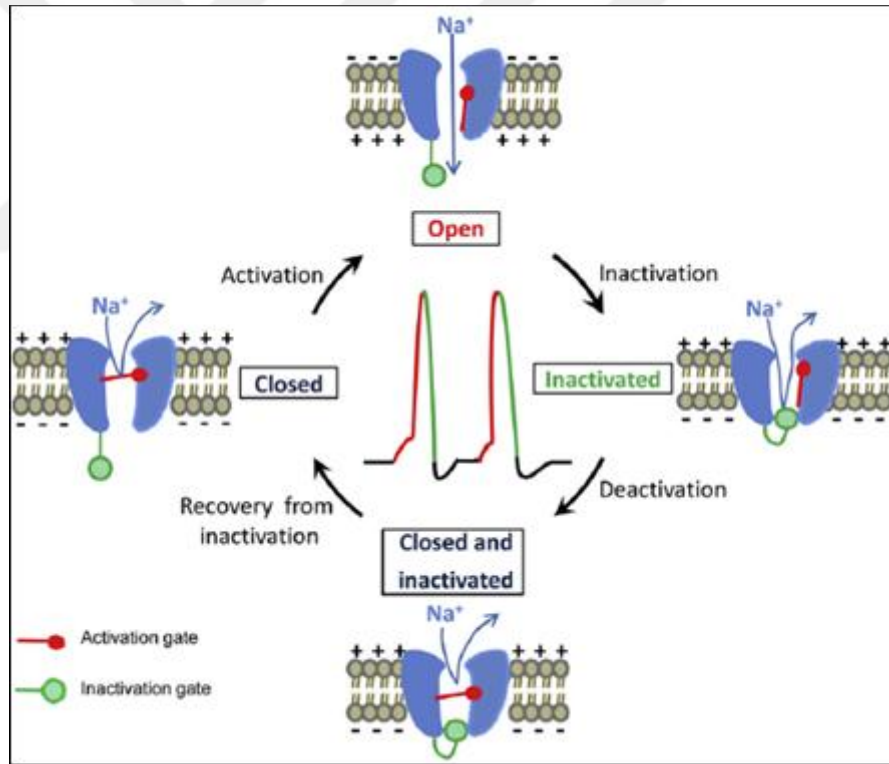
Piretroid grubu insektisitlerin sivrisinekler üzerinde ani düşürücü etkiye (knock-down) sahip oldukları bilinmektedir (Hemingway, 2004). Kimyasal savaşında her ne kadar etkin olsalar da yoğun ve sürekli kullanılan piretroidler (ve benzer etki gösteren DDT) sivrisinek popülasyonlarında *kdr* gelişimine neden olmaktadır (Liu vd., 2000; Soderlund ve Knipple, 2003; Hemingway vd., 2004). İlk olarak *M. domestica*'da bildirilen (Williamson vd., 1996) *kdr* (knock-down) direncinin DDT ve piretroidler kullanımına bağlı olarak gelişebileceği gösterilmiştir (Liu vd., 2000; Soderlund ve Knipple, 2003).

Bu mekanizmada piretroidler ve DDT'nin hedef bölgelerinden biri olan sodyum kanal proteinleri, bu proteini kodlayan *vssc* geninde oluşan mutasyonlar sonucunda



insektisitlere karşı duyarsızlaşmaktadır (Hemingway vd., 2004). Yapılan çalışmalarda *Cx. pipiens* türü sivrisineklerde sodyum kanal proteininde L1014F ve L1014S (Martinez-Torres vd., 1999; McAbee vd., 2004; Davies vd., 2007; Song vd., 2007; Zhou vd., 2009; Chen vd., 2010) mutasyonlarına ek olarak, L1014C mutasyonunun *Cx. pipiens* türünde (Wang vd., 2012) ve *An. sinensis* türünde (Zhong vd., 2013) direnç gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. L1014F mutasyonuna sahip sineklerin piretroidler ve DDT'ye karşı yüksek direnç gösterirken Leu1014Ser mutasyonuna sahip sineklerin DDT'ye karşı yüksek ancak piretroidlere karşı daha düşük direnç gösterdikleri bildirilmiştir (Martinez-Torres vd., 1999).

Voltaj duyarlı sodyum kanalları sinirsel iletimde anahtar role sahip olan aksiyon potansiyelinin oluşturulmasından ve akson boyunca yayılmasından sorumludurlar. Sodyum kanalları membranda sodyum iyonlarına yüksek seviyede seçici olan por yapılarını şekillendirirler.

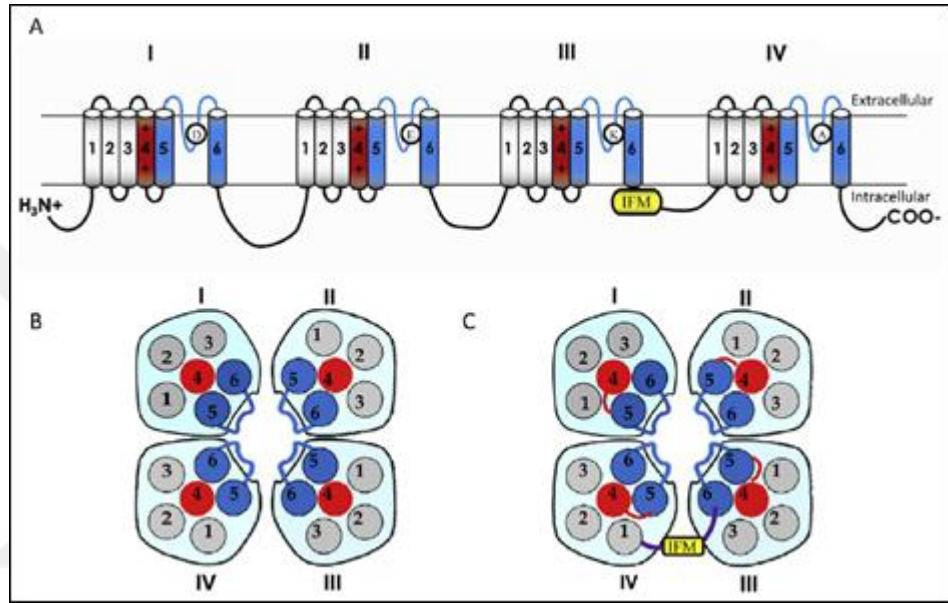


Şekil 3.1. Sodyum kanallarının açılıp kapanma mekanizması (Dong ve ark 2014).

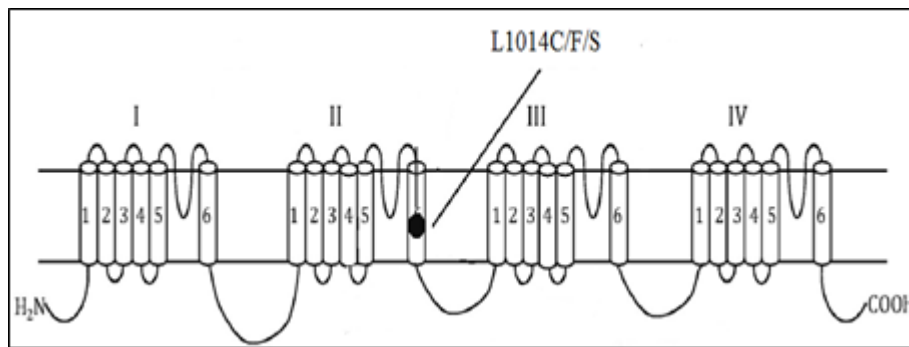
Sodyum kanalının açılıp kapanma mekanizması (Şekil 3.1.) aktivasyon ve inaktivasyon olarak adlandırılan iki işlem ile gerçekleştirilir (Rinkevich vd., 2013; Dong vd., 2014). Nöron dinlenme durumundayken sodyum kanalları kapalıdır. Nöron depolarize duruma geçtiğinde ise sodyum kanalları aktive olur ve açılırlar

(Dong vd., 2014). Piretroid grubu insektisitler ve DDT tam olarak bu mekanizmada aksaklıklara yol açarak böceğin ölümüne neden olurlar.

Voltaj duyarlı sodyum kanalları her biri altı adet transmembran segmentten (S1-S6) oluşan dört homolog domainden (I-IV) oluşmaktadır (Şekil 3.2. ve Şekil 3.3.) (Soderlund ve Knipple 2003; Hemingway vd., 2004; Rinkevich vd., 2013). Kapalı sodyum kanalının por yapısının ve domainlerin detaylı bir şekilde gösterildiği X-ray görünümü Şekil 3.4.'te verilmiştir.



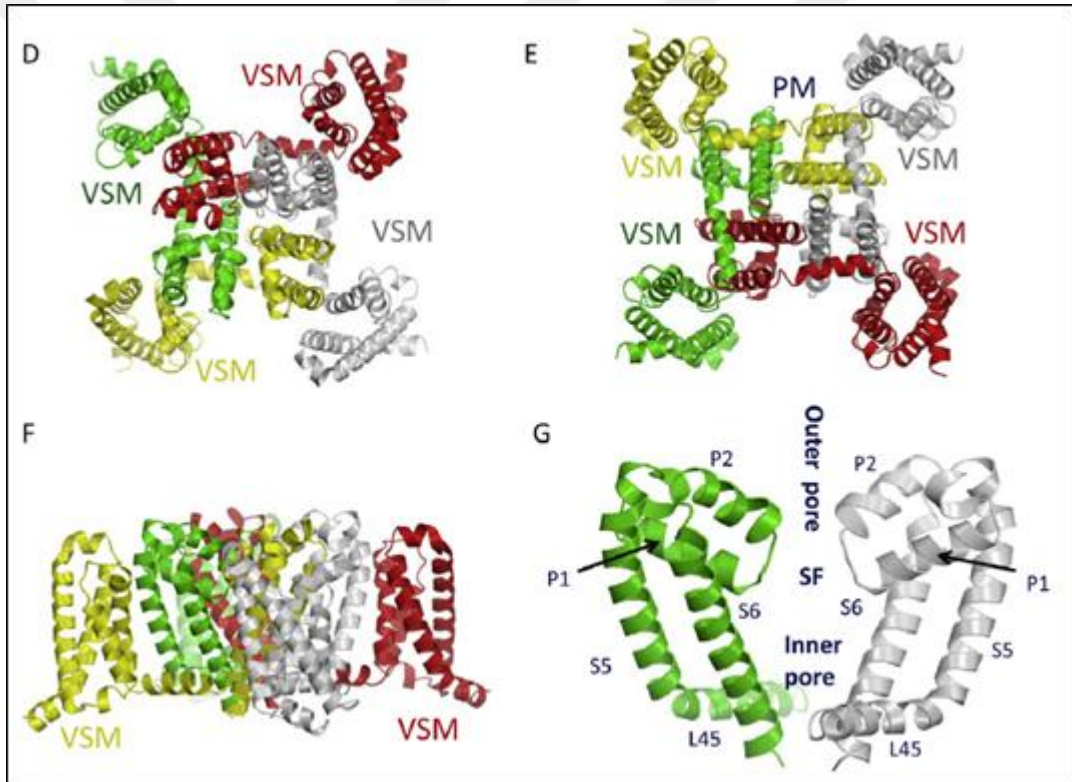
Şekil 3.2. *Drosophila melanogaster* türünde voltaj duyarlı sodyum kanalının genel yapısı (A). Hücre dışı (B) ve hücre içi (C) görünümü. Memeli sodyum kanallarında bulunan IFM motifindeki isolüsinin yerini böcek sodyum kanallarında metiyonin almıştır (Dong vd., 2014).



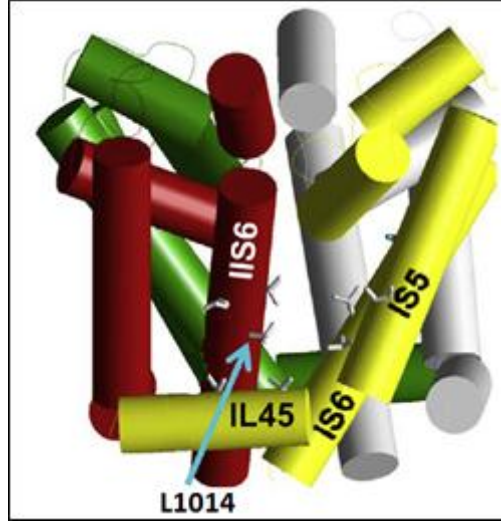
Şekil 3.3. *Cx. pipens* sodyum kanalında piretroid direncine neden olan mutasyonların pozisyonu (Rinkevich 2013'ten değiştirildi).

*Cx. pipiens* türü sivrisineklerin sodyum kanal proteinlerinde piretroit direncine neden olan L1014F, L1014 C ve L1014F mutasyonları II. domainin S6 segmentinde pozisyonlanmaktadır (Şekil 3.3.) (Rinkevich vd., 2013).

Sodyum kanallarının çalışma mekanizması özetle şu şekilde gerçekleşmektedir: membran depolarizasyonuna cevap olarak voltaj sensörü görevi gören pozitif yüklü S4 segmenti dışarı doğru ilerler ve voltaja bağlı aktivasyonu başlatır. Aktivasyon kapısının açılması sağlandıktan birkaç milisaniye sonra sodyum kanalı inaktive olur ve kapanır. Bu inaktivasyon süreci, domain III ve IV arasındaki bağlayıcı arasında gerçekleşerek sodyum kanalının içindeki por yapısını bloklar. S4 voltaj sensörü geri çekilerek aktivasyon kapısının kapanmasına neden olur ve kanal deaktivasyonu sağlanır (Rinkevich vd., 2013).

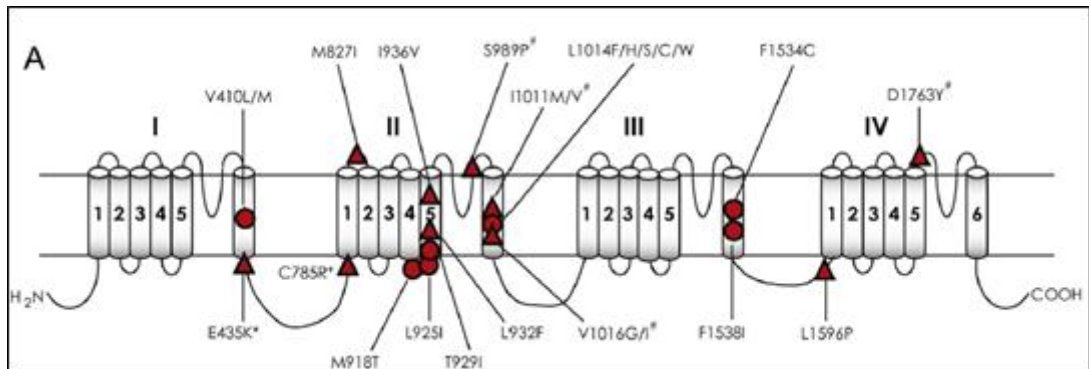


Şekil 3.4. Kapalı sodyum kanalının X-ray yapısı. Domain I,II,III ve IV sırasıyla sarı, kırmızı, yeşil ve gri renklerle gösterilmiştir. D; hücre dışı görünümü, E; hücre içi görünümü, F; yan görünümü, G; por yapısının görünümü. PM; por modülü, VSM; voltaj duyarlı modül (Dong vd., 2014).



**Şekil 3.5. Voltaj duyarlı sodyum kanallarında piretroit reseptör bölgeleri ve L1014 F/S/C mutasyon bölgeleri (Dong vd., 2014).**

Piretroitler deaktivasyon ve inaktivasyon süreçlerini inhibe ederek kanalın daha uzun süre açık kalmasına neden olurlar (Hemingway vd., 2004). Hücresel seviyede ise sinaptik aksaklıklara ve membran depolarizasyonuna yol açarak sinirsel iletimde aksaklıklara neden olurlar. Piretroitlerin sinir sistemindeki sodyum kanalına spesifik bağlanma bölgeleri henüz bilinmemesine karşın çok yüksek orandaki lipofilik özelliklerinden dolayı membranlara non-spesifik olarak bağlanabilme yeteneklerinin çok yüksek olduğu düşünülmektedir (Rinkevich vd., 2013). Voltaj duyarlı sodyum kanalının domainleri üzerindeki piretroit reseptör bölgeleri Şekil 3.5.' te görülmektedir. Arthropod türlerinde fonksiyonel olarak açıklanmış olan birçok mutasyonun sodyum kanallarının özellikle IS5, IIS6 ve IIS6 bölgelerinde (Şekil 3.6.) yoğunlaştığı bilinmektedir (Rinkevich vd., 2013; Dong vd., 2014).

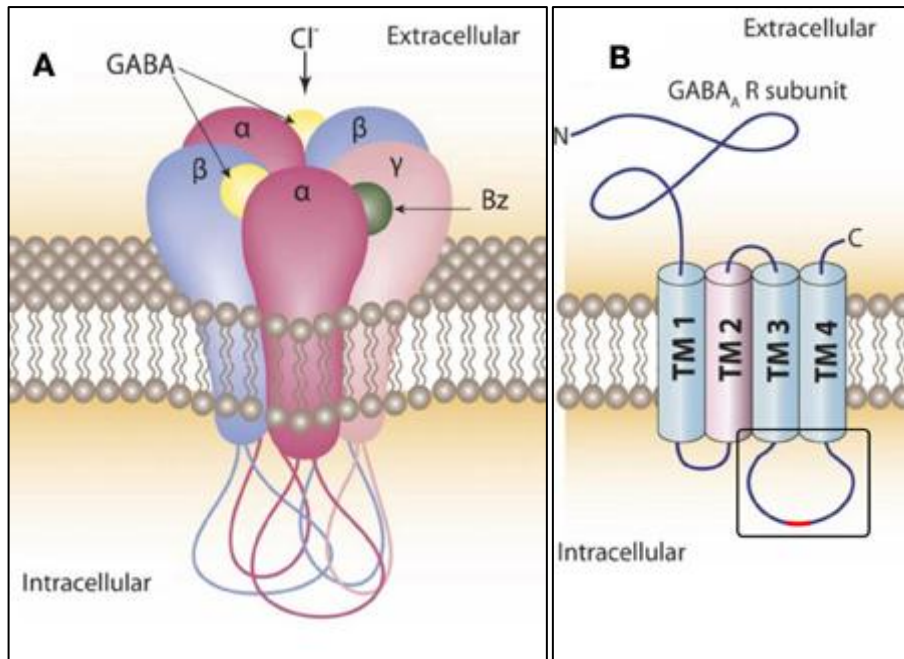


**Şekil 3.6. Arthropod türlerinin sodyum kanallarında piretroit direnci ile ilişkili olan mutasyonların pozisyonu (Dong vd., 2014).**

### 3.1.3. GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması ve *rdl* direnci

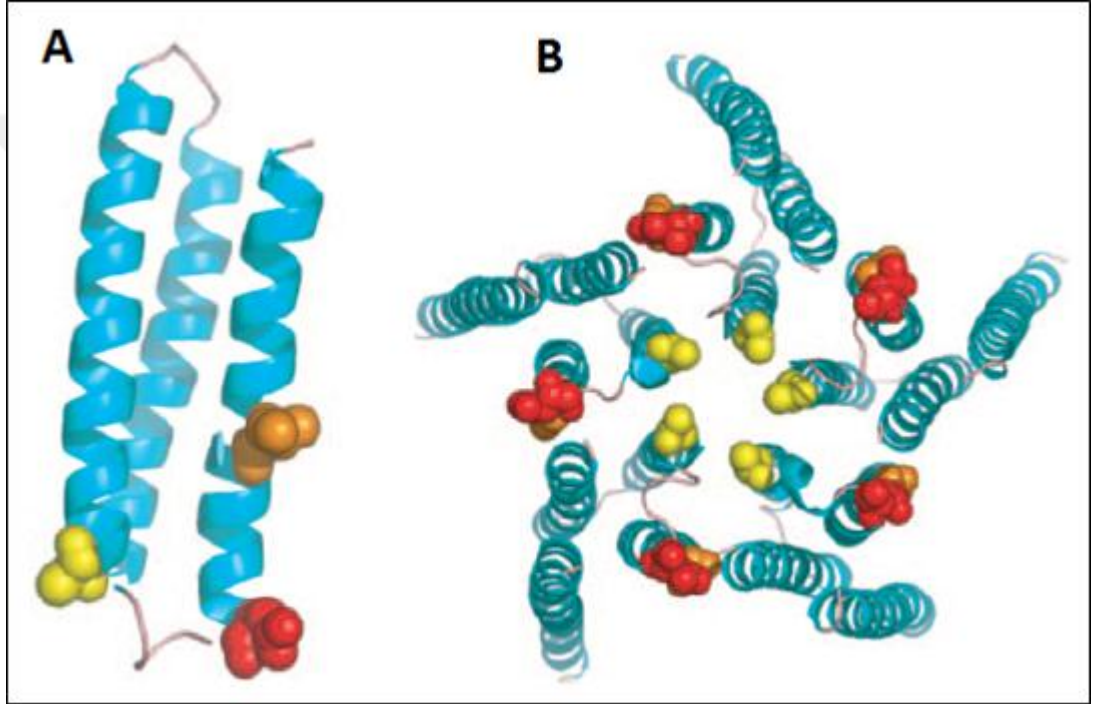
Hedef bölge duyarsızlaşması mekanizmalarından biri olan GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması, OCL insektisitlerden dieldrinin hedef bölgesi olan GABA reseptörlerinin, bu reseptörü kodlayan *rdl* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda insektisite karşı duyarsızlaşmasıdır. Merkezi sinir sisteminde en yaygın bulunan inhibitör nörotransmitterlerden biri olarak bilinen GABA presinaptik nöronlarda sentezlenir ve sinaptik veziküllerde depolanır. Veziküllerden sinapslara doğru salınan GABA postsinaptik reseptörler üzerinde ya da hücreler arasındaki boşluklarda etkili olarak ekstrasinaptik reseptörleri aktive eder. Organoklorlu insektisitler ve benzer etki gösterebilen diğer bileşikler (lindan gibi tarımsal insektisitler, barbitürat, loreklezol, pikrotoksin ve nörosteroidler gibi) böceklerin sinir sisteminde bulunan GABA reseptörlerine bağlanarak doğrudan iyon kanalının açılmasına neden olurlar (Nutt vd., 2006).

GABA reseptörleri  $Cl^-$  iyon kanalı formunda bir proteindir ve merkezde bulunan bir iyon kanalının etrafındaki 5 alt üniteden oluşmaktadır (Du vd., 2005; Hemingway vd., 2004). Bu alt üniteler  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta$  ve  $\delta$  alt üniteleri olarak adlandırılırlar (Şekil 3.7.-A). Alt ünitelerin her biri M1, M2, M3, M4 isimli 4 adet transmembran helikse sahiptir (Şekil 3.7.-B).



Şekil 3.7. GABA reseptörünün şematik gösterimi (Tretter vd., 2012).

İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA hücre içine  $Cl^-$  iyon geçişini artırır ve böylece hücrenin uyarılmasını engeller. GABA reseptörlerini kodlayan *rdl* genindeki A302S (Ffrench-Constant vd., 1998; 2000; Du vd., 2005; Tantaley vd., 2010) ve A302G (Du vd., 2005) olmak üzere iki aminoasit değişiminin böceklerde OCL insektisitlere karşı direnç gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. *Cx. pipiens* türünde *rdl* geninde meydana gelen A302S mutasyonunun dieldrin insektisine karşı dirençte önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (Ffrench-Constant ve ark., 2000; Tantely ve ark. 2010). GABA reseptörü üzerindeki A→S/G mutasyon bölgeleri Şekil 3.8.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Gaba reseptörünün yandan (A) ve 5 alt ünitenin üstten (B) görünümü. A→S/G mutasyon bölgeleri sarı renk ile gösterilmiştir (Buckingham vd., 2005).

Fipronil (fenilpirazol insektisit grubu) gibi GABA reseptörlerini hedef alan (Castro-Janer vd.,2010; Kristensen vd., 2004, Davari vd., 2007) yeni insektisitlerin, GABA reseptörü üzerindeki benzer etkileri sonucunda dieldrin direncine sebep oldukları bilinmektedir (Du vd., 2005). Fipronil ve dieldrin insektisitleri arasındaki çapraz direnç durumunun varlığı *An. stephensi* türü ile gerçekleştirilen bir çalışmada rapor edilmiştir (Kolaczinski ve Curtis 2001). GABA reseptörlerini hedef alarak *rdl* direncini arttıran insektisitlerin sivrisinek kontrol çalışmalarına dahil edilmesi gerektiği durumlarda, dieldrin direncinin öncelikli olarak araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (Du vd., 2005). Tarımsal mücadelede yaygın olarak kullanılan fipronil

ve lindan gibi insektisitlerin neden oldukları direnç durumu sonucunda *rdl* mutasyon frekansını arttırdıkları *Cx. pipiens* ve *Ae. albopictus* türleri ile yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Tantaley vd., 2010).

## 3.2. Malzeme ve Yöntem

### 3.2.1. Direnç seviyelerinin moleküler yöntemlerle saptanması

#### 3.2.1.1. Moleküler analizlerde izlenen stratejiler

Tez çalışmasının bu bölümünde hedef bölge duyarsızlaşması ile ilişkili olan mutasyonların belirlenmesi amacı ile *vssc* geninde kısmi baz dizi analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, 4 lokasyonun her birinden 7'şer birey alınarak her il için toplam 28 birey kullanılmıştır. Tüm çalışma alanı göz önüne alındığında her bir toplama döneminde *vssc* genindeki mutasyon frekansları toplam 168 örnek (6 il x 4 lokasyon x 7 birey = 168 örnek) ile hesaplanmıştır.

*rdl* genindeki direnç mutasyon frekansları PCR-RFLP yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Bu amaçla, her ili homojen örnekleyecek şekilde seçilen 4 lokasyonun her birinden 15'er birey alınması ile her il toplam 60 bireyle temsil edilmiştir (İzmir İli için 5 lokasyon örneklendiğinden bu il 75 bireyle temsil edilmiştir). Dolayısı ile, çalışma alanının tümünde her bir toplama döneminde mutasyon frekansları toplam 375 örnek baz alınarak hesaplanmıştır.

Populasyonlardaki direnç mutasyon frekanslarının farklı dönemlerdeki değişimlerini ve alellerin uyum bedellerini saptayabilmek amacıyla bu analizler her üç toplama dönemi için örneklenen bireylerde de yapılmıştır.

Her bir toplama dönemi için yapılan *rdl* ve *vssc* genlerinin mutasyon analizleri aynı bireye ait genomik DNA kullanılarak yapılmıştır. Dolayısı ile bu iki genin mutasyon analizleri için her bir toplama döneminde genomik DNA izolasyonu yapılan birey sayısı toplam 375 olmuştur. Populasyonu uygun bir şekilde yansıtmaları için DNA izolasyonu için seçilen bireylerin yaklaşık olarak 1:1 oranında dişi ve erkeklerden oluşmasına özen gösterilmiştir.

### 3.2.1.2. Genomik DNA izolasyonu

Genomik DNA izolasyonu Bender ve ark. (1983)'e ait lifton metodunun modifiye edilmiş şekli kullanılarak yapılmıştır. Bu metoda göre kısaca; steril tüpe alınan bir birey sıvı azotta ezilmiş, üzerine 400 µl lifton tampon çözeltisi (0.1M Tris-HCl, 0.05M EDTA, pH 9.1) ve 100 µl % 0.5'lik SDS eklenerek homojenize edilmiştir. Su banyosunda 65° C'de 30 dakika inkübasyonu takiben üzerine 1 µl Proteinaz K eklenerek 37° C'de 30 dakika tekrar inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra 200 µl 0.6 M sodyum asetat eklenerek 1 saat boyunca buz içerisinde bekletilmiştir. Buzdan alınan örnek 14.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek sıvı olan üst faz dipteki kalıntılardan dikkatli bir şekilde ayrılarak başka bir tüpe alınmıştır. Üzerine 500 µl fenol ve 1 damla kloroform: izoamilalkol (24:1) eklenerek 14.000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Yine üst faz ayrı bir tüpe alınarak üzerine 250 µl fenol ve 250 µl kloroform: izoamilalkol (24:1) eklenerek tekrar 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir. Üst faz yine ayrı bir tüpe alınarak üzerine bu kez 500 µl kloroform: izoamilalkol eklenmiş ve 14.000 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüjlenmiştir. Üstteki faz tekrar başka bir tüpe aktararak içerisine 1 µl RNaz eklenerek 37° C'de 30 dakika inkübe edilmiş ve inkübasyondan sonra örnekler % 96'lık etanol eklenerek 14.000 rpm'de 15 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Daha sonra %96'lık etanol uzaklaştırılmış ve üzerine % 80'lik etanol eklenerek tekrar 14.000 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve bu işlem sonunda alkolün oluşan pelletten uzaklaştırılması amacı ile 1 saat kurumaya bırakılmıştır. Son olarak, pellet 30 µl otoklavlanmış dH<sub>2</sub>O'da çözünerek bir gece +4°C'de bekletilmiştir. Örnekler % 1'lik agaroz jelde yürütülerek elde edilen DNA'lar kalite bakımından test edilmiş, ayrıca spektrofotometrede miktar tayinleri yapılmıştır.

### 3.2.1.3. Kdr direnci ile ilişkili mutasyonların saptanması

Örneklerin *vssc* geninin *kdr* mutasyon bölgesinde bulunan mutasyonlar, Hardstone ve ark. (2007) esas alınarak kısmi baz dizi analizi ile saptanmıştır. Bu amaçla, *Vssc* geninin *kdr* mutasyon bölgesini ve yakın intron bölgesini içeren kısmi *Culexkdr*F(5'-GGAAGTTCACCGACTTCATGC-3') ve *Culexkdr*R(5'-CGCCGACAGACTTGAGGAACC-3') primerleri kullanılarak PCR'la çoğaltılmıştır. Optimum PCR karışımı 25 µl PCR hacmi için 2 µl DNA (~20ng), 1xPCR tamponu,



2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTP (her birinden), 1.0 U *Taq* DNA polimeraz ve F ve R primerlerinin her biri için 10 pmol'den, optimum amplifikasyon koşulları ise 94 °C'de 5 dakikalık ön denatürasyonu takiben, her bir döngüsü 94 °C'de 30 saniye (denatürasyon), 50 °C'de 30 saniye (bağlanma) ve 72 °C'de 30 saniye (uzama) olacak şekilde toplam 35 döngüden ve 72 °C'de 5 dakikalık son uzamadan oluşmuştur. PCR'lar Eppendorf Mastercycler Gradient Thermalcycler'da gerçekleştirilmiştir. Elde edilen PCR ürünleri yaklaşık miktar ve kalite açısından kontrol edilmek amacıyla % 1.5' lik agaroz jelde 1 µl ürün, 1µl boya karıştırılarak 80 Volt sabit akımda yürütülmüş ve görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. Daha önceki çalışmalara dayanılarak, oluşacak ürünün yaklaşık 500 bp uzunlukta olacağı tahmin edilmekte idi (intron bölgesinin uzunluğuna göre). Beklenen bu ürün saptandıktan sonra, örnekler tekrar % 1.5' lik agaroz jelde yürütülerek jelden dikkatlice kesilmiş ve jelden DNA izolasyon kiti kullanılarak (üretici firmanın önerdiği basamaklar takip edilerek) izole edilmiştir. Elde edilen ürünün miktar tayini spektrofotometrede yapılmış ve baz dizi analizi için RefGen, Gen Araştırmaları ve Biyoteknoloji firmasına gönderilmiştir. Her bir örnekte baz dizi analizi için *Culex*kdrF ve *Culex*kdrR primerleri kullanılmış ve iki yönlü okumalar yaptırılmıştır. ABI formatlı kromatogram dosyası formatındaki diziler FinchTV programında açılarak görsel olarak incelenmiş ve ardından istenilen bölge MEGA5 paket programı (Tamura vd., 2011) içerisinde bulunan CLUSTALW kullanılarak sıraya (alignment) dizilmiştir. *Vssc* genine ait dizilerin aminoasit dizilerine çevrilmesinde ve mutasyonların varlığının araştırılmasında MEGA programı kullanılmıştır.

#### 3.2.1.4. *Rdl* direnci ile ilişkili *Ala302Ser* mutasyonunun saptanması

Örneklerin *rdl* genindeki *Ala302Ser* mutasyonu Tantely ve ark. (2010) tarafından *Cx. pipiens quinquefasciatus* ve *Ae. albopictus* türlerinde geliştirilen ve kullanılan PCR-RFLP yöntemiyle saptanmıştır. Bu yöntemde ilk olarak, GABA reseptörlerini kodlayan genin 232 bp'lik bir bölgesi m<sub>q</sub>GABA<sub>dir</sub>(5'-TGTACGTTTCGATGGGTTAT-3') ve m<sub>q</sub>GABA<sub>rev</sub>(5'-CATGACGAAGCATGTGCCTA-3') primerleri kullanılarak PCR'la çoğaltılmıştır, ancak PCR ürünlerinde spesifik bağlanmanın gerçekleşmediği görülerek, Tantely ve ark. (2010)'daki DNA dizisi kullanılarak istenilen bölgeyi çoğaltabilmek amacı ile 6 adet (3'ü forward = F, 3'ü reverse = R olmak üzere) alternatif primer dizayn

edilmiştir. Bunlardan CxpipRDL-F2: 5'TCGATGGGTTATTATCTCATTCAGA ve CxpipRDL-R2: 5'AGCATGTGCCTAAATATACGTCAATC primer çifti ile en iyi sonuç alınarak tüm çalışma materyaline uygulanmıştır. Analizlerde, optimum PCR karışımı 25 µl PCR hacmi için 2 µl DNA (~20ng), 1xPCR tamponu, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTP (her birinden), 1.0 U Taq DNA polimeraz ve F ve R primerlerinin her biri için 10 pmol'den, amplifikasyon koşulları ise 94 °C'de 5 dakikalık ön denatürasyonu takiben, her bir döngüsü 94 °C'de 30 saniye (denatürasyon), 50 °C'de 30 saniye (bağlanma) ve 72 °C'de 30 saniye (uzama) olacak şekilde toplam 40 döngü ve 72 °C'de 5 dakikalık son uzama basamağından oluşmuştur. PCR'lar Eppendorf Mastercycler Gradient Thermalcyclers'da gerçekleştirilmiştir.

Örneklerin PCR ürünlerinin 9 µl'leri 60 °C'de 2 saat *BstAPI* restriksiyon enzimi ile inkübe edilmiştir. Bu enzimin çoğaltılan DNA parçası üzerindeki tanıma bölgesi (5'...GCANNNN<sup>▼</sup>NTGC...3') olup, sadece duyarlı alelleri kesmektedir. İnkübasyon sonucu oluşan ürünler % 2'lik agaroz jelde görüntülenmiştir. Enzimle kesim sonucunda, homozigot dirençli (RR) bireylerde 232 bp'lik tek bant, homozigot duyarlı (SS) bireylerde 111 ve 121 bp'lik iki bant ve heterozigot (RS) bireylerde ise bu bantların her üçü de saptanmıştır.

PCR-RFLP yöntemi ile *rdl* geni için elde edilen bu veriler, bu analizde kullanılmış olan örneklerden her il için rastgele seçilen 3'er örnekte (toplam 18 örnekte; bu örnekler toplama dönemi başına 1'er örnek ve saptamış olduğumuz SS, RS, RR bireylerinden dönem başına 2'şer örnek olacak şekilde seçilmiştir) baz dizi analizi yapılarak da doğrulanmıştır.

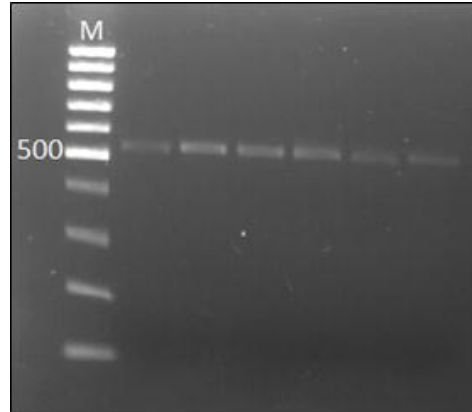
Baz dizi analizi için *rdl* genin çoğaltılmasında, analizlerde kullanılan, yukarıda dizinleri verilen CxpipRDL-F2 ve CxpipRDL-R2 primer çifti kullanılmıştır. Yine analizlerde kullanılan PCR karışımı ve amplifikasyon koşulları kullanılarak elde edilen PCR ürünleri yaklaşık miktar ve kalite açısından kontrol edilmek amacıyla % 1'lik agaroz jelde 1 µl ürün, 1µl boya karıştırılarak 80 Volt sabit akımda yürütülmüş ve görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. Daha sonra istenilen uzunluğa sahip örnekler tekrar % 1'lik agaroz jelde yürütülerek, ürünler jelden dikkatlice kesilmiş ve jelden DNA izolasyon kiti kullanılarak (üretici firmanın önerdiği basamaklar takip edilerek) izole edilmiştir. Elde edilen ürünün miktar tayini spektrofotometrede yapılmış ve baz dizi analizi için ilgili firmaya gönderilmiştir. Her bir örnekte baz

dizi analizi için CxpipRDL-F2 ve CxpipRDL-R2 primerleri kullanılmış ve iki yönlü okumalar yaptırılmıştır. Diziler ilk olarak FinchTV programında açılarak görsel olarak incelenmiştir. Elde edilen DNA baz dizilerinden öncelikle baz dizi analizi için kullandığımız primer dizileri çıkarılarak istenilen bölge MEGA5 paket programı (Tamura ve ark., 2011) içerisinde bulunan CLUSTALW çoklu hizalama programı (Clustal W multiple sequence alignment program) kullanılarak sıraya dizilmiştir. Ayrıca, *rdl* genine ait diziler MEGA programı kullanılarak aminoasit dizilerine çevrilerek mutasyon bölgesinde Ala→Ser (GCA→TCA) mutasyonu incelenmiştir.

### 3.3. Bulgular

#### 3.3.1. Sodyum kanal proteinlerinin duyarsızlaşması ile ilgili bulgular

*Vssc* geninin analizinde elde edilen 500 bp uzunluktaki PCR ürünlerine ilişkin örnek jel görüntüsü Şekil 3.9.'da sunulmuştur. ABI formatlı kromatogram dosyası formatında tarafımıza gönderilen diziler ilk olarak FinchTV programında açılarak (Şekil 3.10.) görsel olarak incelenmiştir. Elde edilen DNA baz dizilerinden öncelikle baz dizi analizi için kullandığımız primer dizileri çıkarılarak istenilen bölge MEGA5 paket programı içerisinde bulunan CLUSTALW kullanılarak sıraya (alignment) dizilmiştir (Şekil 3.12.). İlgili bölgenin baz dizi analizi sonucu elde edilen dizilere ait örnek Şekil 3.11.'de sunulmuştur. Ayrıca, *vssc* genine ait diziler MEGA programı kullanılarak aminoasit dizilerine çevrilerek mutasyon bölgesindeki mutasyonların varlığı tespit edilmiştir (Şekil 3.13.).



Şekil 3.9. *Vssc* geninin analizinde elde edilen PCR ürünlerine ilişkin örnek jel görüntüsü.



DNA Sequences	Translated Protein Sequences
Species/Abb:	*****
1. gbvssc1	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
2. gbvssc2	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
3. gbvssc3	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
4. 1.1	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
5. 1.2	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
6. 1.4	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
7. 1.5	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
8. 1.7	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
9. 2.4	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
10. 2.7	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
11. 3.5	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
12. 3.7	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
13. 4.3	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R
14. 4.4	G E I S M D C M L V G D V S C I F F F L A V V I G E V V V I P A * S L S D * S S V R A R A V K T S S R

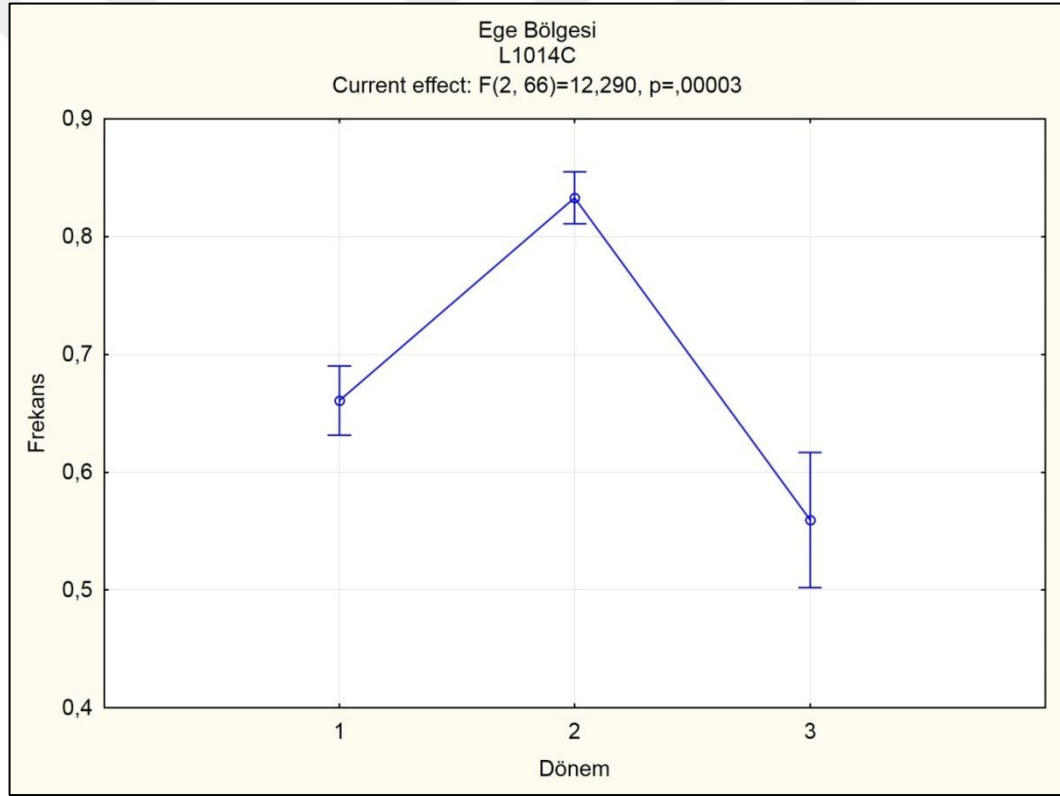
Şekil 3.13. Vssc genine ait dizilerin MEGA programı kullanılarak aminoasit dizine çevrilmesi ve mutasyon bölgesinin incelenmesi.

### 3.3.1.1. Ege Bölgesi için genel durum

Gerçekleştirilen sekans analizi sonuçlarına göre Ege Bölgesi *Cx. pipiens* populasyonlarında sodyum kanal geninin 1014. kodonunda L1014F (*kdr*) ve L1014C (*kdr* tipi) olmak üzere iki farklı nokta mutasyonu olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda *Cx. pipiens* populasyonlarında piretroit ve DDT direncine neden olan bu mutasyonlara ek olarak L1014 (duyarlı yabancıl tip) mutasyon frekansları da belirlenmiştir. Homozigot 1014C/C en sık rastlanılan genotip olarak belirlenirken birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre ortalama genotip frekansı sırasıyla %51.1, %74.5 ve %46.7 olarak saptanmıştır. Diğer homozigot direnç genotipi olan F/F frekansı birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre sırasıyla %8.9, %4.1 ve %17.7 olarak belirlenmiştir. Duyarlı homozigot (L/L) bireylerin birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre ortalama genotip frekansları ise sırasıyla %0.06, %2 ve %1.3 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda homozigot genotiplere ek olarak 1014L/C, 1014L/F ve 1014F/C olmak üzere üç farklı heterozigot genotipinin tüm örnekleme dönemlerinde farklı frekanslarda bulunduğu belirlenmiştir.

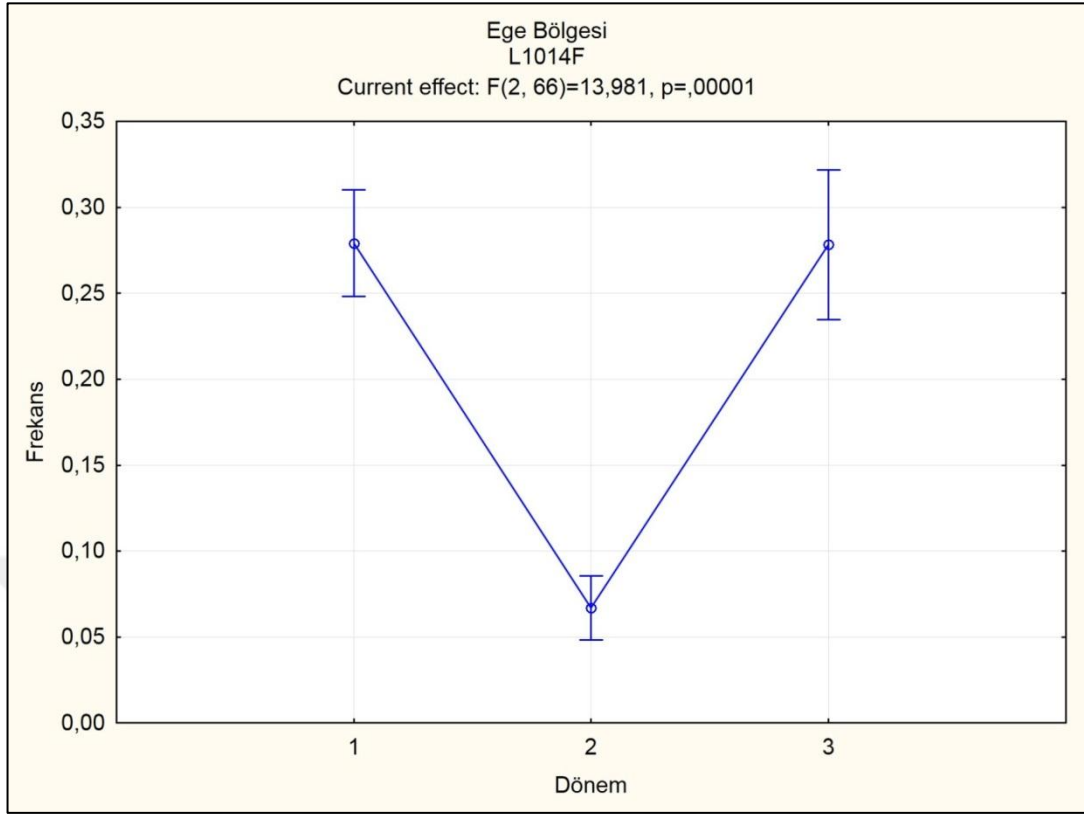
Sekans analizlerinden elde edilen bulgulara göre Ege Bölgesinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyon gösterdiği belirlenmiş ve örnekleme dönemlerine göre mutasyon frekans değerleri sırasıyla 0.69, 0.83 ve 0.53 olarak saptanmıştır (Şekil 3.14.). Populasyonlar üzerindeki insektisit baskısının arttığı ikinci örnekleme

döneminden kaynaklanan bu varyasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 3.14.). Birinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait frekans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P > 0.05$ ) (Şekil 3.14.). L1014F mutasyon frekans değerlerinde ikinci örnekleme dönemine ait analiz sonuçlarından kaynaklanan mevsimsel varyasyon durumu istatistiksel olarak anlamlıdır ve örnekleme dönemlerine göre mutasyon frekans değerleri ortalama olarak 0.24, 0.06 ve 0.3 olarak saptanmıştır. ( $P < 0.05$ ) (Şekil 3.15.). L1014F mutasyon frekansları açısından birinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait frekans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P > 0.05$ ) (Şekil 3.15.). L1014C ve L1014F mutasyon frekanslarının mevsimsel değişimlerinin birbirine zıt yönde olduğu belirlenmiştir.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,03578, df = 66,000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
		,66087	,83304	,55957
1	1		0,008312	0,172274
2	2	0,008312		0,000129
3	3	0,172274	0,000129	

Şekil 3.14. Ege Bölgesinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

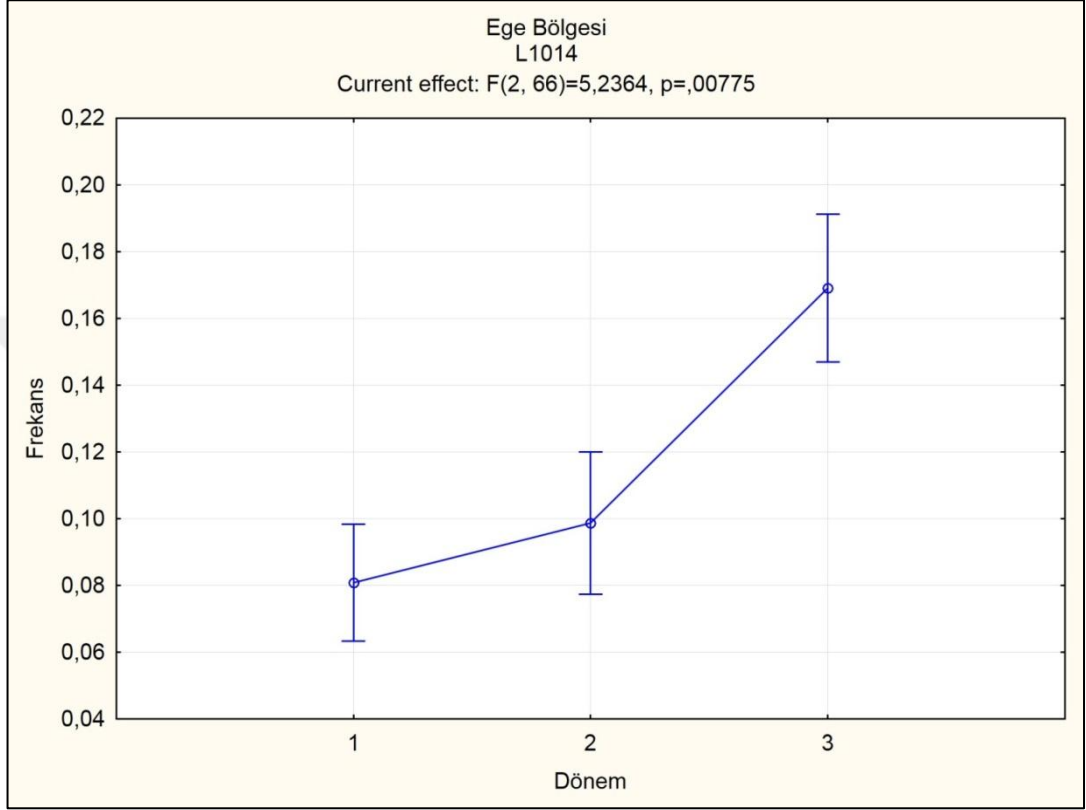


Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,02458, df = 66,000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,27913	,06696	,27826
2	2	0,000167		0,999833
3	3	0,999833	0,000171	

**Şekil 3.15. Ege Bölgesinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

L1014C mutasyon frekansı insektisit baskısının yoğun olduğu ikinci örnekleme döneminde artarken L1014F mutasyon frekanslarında azalma gözlenmiştir. Ege Bölgesine ait L1014 duyarlı yabancı tip mutasyonuna ait frekans değerleri birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre sırasıyla 0,07, 0,11 ve 0,17 olarak belirlenmiş ve dönemler arasında üçüncü örnekleme dönemi sonuçlarından kaynaklanan anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır ( $P < 0,05$ ) (Şekil 3.16.). İnsektisit baskısı bulunmayan dönemde L1014 ve L1014F mutasyon frekanslarının artması ve L1014C mutasyon frekanslarının azalması bu mutasyonları taşıyan bireyler üzerine etki eden uyum bedelinden kaynaklanan bir rekabet durumuna işaret etmektedir.

Mutasyon frekans değerleri arasında gözlenen varyasyonlar, L1014C ve L1014F mutasyonlarının direnç potansiyelleri ve uyum bedelleri arasında önemli farklılıklar olduğunu işaret etmektedir. Tez çalışmamız kapsamında daha önceki literatür çalışmalarında (Zhou vd., 2009; Wang vd., 2012) rapor edilen L1014S mutasyonu ile karşılaşılmamıştır.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00957, df = 66,000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,08087	0,810867	0,008963
2	2	0,810867		0,045071
3	3	0,008963	0,045071	

Şekil 3.16. Ege Bölgesinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

### 3.3.1.1.1. Birinci örnekleme dönemine ait bulgular

Birinci dönem sekans analizi sonuçlarına göre Ege Bölgesi *Cx. pipiens* populasyonlarında L1014C mutasyon frekansı en yüksek değere Aydın ilinde ulaşırken (0.77) en düşük frekans değeri Çanakkale ilinden elde edilmiştir (0.61)



(Çizelge 3.1.). L1014F mutasyon frekansının çalışılan tüm populasyonlarda birinci dönem için ortalama değer olan 0.24 değerine yakın olduğu saptanmıştır. İzmir ili dışındaki hiçbir populasyonda karşılaşılmayan duyarlı homozigot (L/L) bireylerin birinci örnekleme dönemine göre ortalama genotip frekansı %0.06 olarak belirlenirken populasyonlarda en sık rastlanılan genotip olan homozigot dirençli C/C frekansı %51.5 ve F/F genotip frekansı %8.9 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.1.).

**Çizelge 3.1. Altı ile ait birinci örnekleme dönemi *kdr* mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).**

Populasyon	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Çanakkale	28	0.12	0.61	0.27
Balıkesir	27	0.07	0.69	0.24
İzmir	28	0.12	0.64	0.23
Aydın	28	0.04	0.77	0.2
Muğla	28	0.04	0.71	0.25
Denizli	28	0.05	0.70	0.25
<b>Toplam</b>	<b>167</b>	<b>0.07</b>	<b>0.69</b>	<b>0.24</b>

Populasyon	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	L/C	F/F	L/F	L/L	C/C	F/C	L/C	F/F	L/F	L/L
Çanakkale	10	9	5	2	2	0	35.7	32.1	17.9	7.1	7.1	0
Balıkesir	16	5	0	2	4	0	59.3	18.5	0	7.4	14.8	0
İzmir	12	8	4	2	1	1	42.9	28.6	14.3	7.1	3.6	3.6
Aydın	18	6	1	2	1	0	64.3	21.4	3.6	7.1	3.6	0
Muğla	16	6	2	4	0	0	57.1	21.4	7.1	14.3	0	0
Denizli	14	8	3	3	0	0	50	28.6	10.7	10.7	0	0
<b>Toplam</b>	<b>86</b>	<b>42</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>51.5</b>	<b>25.1</b>	<b>8.9</b>	<b>8.9</b>	<b>4.8</b>	<b>0.06</b>

### 3.3.1.1.2. İkinci örnekleme dönemine ait bulgular

İkinci dönem sekans analizi sonuçlarına göre Ege Bölgesi *Cx. pipiens* populasyonlarında L1014C mutasyon frekansı en yüksek değere Denizli ilinde ulaşırken (0,88) en düşük frekans değeri Aydın ilinden elde edilmiştir (0.76) (Çizelge 3.2.). L1014F mutasyonu 0.11 frekans değeri ile en yaygın olarak İzmir’de bulunurken en düşük mutasyon frekansı Muğla ili sonuçlarından (0.01) elde edilmiştir (Çizelge 3.2.). Çanakkale ve Muğla illeri dışındaki populasyonlarda karşılaşılmayan duyarlı homozigot (L/L) bireylerin ikinci örnekleme dönemine göre ortalama genotip frekansı %2 olarak belirlenirken populasyonlarda en sık rastlanılan

genotip olan homozigot dirençli C/C bireylerin genotip frekansı %74.5 ve F/F bireylerin genotip frekansı %4.1 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.2.).

**Çizelge 3.2.** Altı ile ait ikinci örnekleme dönemi *kdr* mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).

Populasyon	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Çanakkale	25	0.1	0.84	0.06
Balıkesir	22	0.09	0.86	0.05
İzmir	26	0.08	0.81	0.11
Aydın	26	0.17	0.76	0.06
Muğla	21	0.17	0.83	0.01
Denizli	25	0.04	0.88	0.06
<b>Toplam</b>	145	0.11	0.83	0.06

Populasyon	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	L/C	F/F	L/F	L/L	C/C	F/C	L/C	F/F	L/F	L/L
Çanakkale	19	1	3	1	0	1	76	4	12	4	0	4
Balıkesir	17	0	4	1	0	0	77.3	0	18.2	4.5	0	0
İzmir	20	0	2	2	2	0	76.9	0	7.7	7.7	7.7	0
Aydın	16	0	8	1	1	0	61.5	0	30.8	3.8	3.8	0
Muğla	15	0	5	0	0	1	71.4	0	23.8	0	0	4.8
Denizli	21	1	2	1	0	0	84	4	8	4	0	0
<b>Toplam</b>	108	2	24	6	3	2	74.5	1.4	16.6	4.1	2.1	2

### 3.3.1.1.3. Üçüncü örnekleme dönemine ait bulgular

Üçüncü dönem sekans analizi sonuçlarına göre Ege Bölgesi *Cx. pipiens* populasyonlarında L1014C mutasyon frekansı en yüksek değere Balıkesir ilinde ulaşırken (0.91) en düşük frekans değeri Muğla ilinden elde edilmiştir (0.30) (Çizelge 3.3.). L1014F mutasyonu 0.50 frekans değeri ile en yaygın olarak Muğla'da bulunurken en düşük mutasyon frekansı Balıkesir ili sonuçlarından (0.02) elde edilmiştir (Çizelge 3.3.). Balıkesir ve Denizli illeri dışındaki populasyonlarda karşılaşılmayan duyarlı homozigot (L/L) bireylerin üçüncü örnekleme dönemi için ortalama genotip frekansı %1.3 olarak belirlenirken populasyonlarda en sık rastlanılan genotip olan homozigot dirençli C/C genotip frekansı %46.7 ve F/F genotip frekansı %17.7 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.3.).

**Çizelge 3.3. Altı ila ait üçüncü örnekleme dönemi *ksr* mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).**

Populasyon	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Çanakkale	21	0.18	0.59	0.23
Balıkesir	27	0.06	0.91	0.02
İzmir	26	0.19	0.42	0.38
Aydın	24	0.19	0.46	0.35
Muğla	28	0.20	0.30	0.50
Denizli	26	0.19	0.52	0.29
<b>Toplam</b>	152	0.17	0.53	0.3

Populasyon	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	L/C	F/F	L/F	L/L	C/C	F/C	L/C	F/F	L/F	L/L
Çanakkale	10	1	5	4	1	0	47.6	4.8	23.8	19	4.8	0
Balıkesir	23	1	2	0	0	1	85.2	3.7	7.4	0	0	3.7
İzmir	8	2	4	6	6	0	30.8	7.7	15.4	23.1	23.1	0
Aydın	10	2	0	3	9	0	41.7	8.3	0	12.5	37.5	0
Muğla	8	0	1	9	10	0	28.6	0	3.6	32.1	35.7	0
Denizli	12	0	3	5	5	1	46.1	0	11.5	19.2	19.2	3.8
<b>Toplam</b>	71	6	15	27	31	2	46.7	3.9	9.9	17.7	20.4	1.3

#### 3.3.1.1.4. Hardy-Weinberg test sonuçlarından elde edilen bulgular

Çalışmamızda illere ait genotip frekans hesaplamalarında Hardy-Weinberg denge testi (HWE) sonuçlarına göre L1014F ve L1014C mutasyonlarının bir arada değerlendirildiği analizlerde beklenen ve gözlenen değerler arasında önemli farklılıklar bulunmamış ve populasyonların genetik dengede olduğu saptanmıştır ( $P>0.05$ ) (Çizelge 3.5.).

**Çizelge3.4. L1014F ve L1014C mutasyonlarının birbirlerinden bağımsız değerlendirildiği durum için Hardy-Weinberg testi değerleri (HW: Hardy-Weinberg dengesinden sapma değerini (*P*) yansıtmaktadır).**

Populasyon	HW <sup>a</sup>		
	Birinci Dönem	İkinci Dönem	Üçüncü Dönem
Çanakkale	0.92	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
Balıkesir	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>
İzmir	0.65	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>
Aydın	0.38	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>
Muğla	0.11	0.42	<b>0.00</b>
Denizli	0.45	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>

L1014F ve L1014C mutasyonları birbirlerinden bağımsız değerlendirildiklerinde çalışılan populasyonların çoğunlukla HWE dışında olduğu görülmektedir (Çizelge 3.4.). Balıkesir ili populasyonlarında her üç toplama dönemi için genetik denge bulunmadığı belirlenmiştir ( $P<0.05$ ).

Çanakkale, İzmir, Aydın ve Denizli illerinde ikinci ve üçüncü örnekleme dönemine ait populasyonlarda beklenen ve gözlenen değerler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $P<0.05$ ) (Çizelge 3.4.). Muğla iline ait üçüncü dönemde örneklenen populasyonların genetik dengede olmadıkları belirlenmiştir ( $P<0.05$ ) (Çizelge 3.4.).

**Çizelge 3.5. L1014F ve L1014C mutasyonlarının bir arada değerlendirildiği durum için Hardy-Weinberg testi değerleri (HW: Hardy-Weinberg dengesinden sapma değerini ( $P$ ) yansıtmaktadır).**

Populasyon	HW <sup>b</sup>		
	Birinci Dönem	İkinci Dönem	Üçüncü Dönem
Çanakkale	0.49	0.06	0.60
Balıkesir	0.72	0.69	0.06
İzmir	0.26	0.71	0.25
Aydın	0.89	0.32	0.29
Muğla	0.89	0.42	0.22
Denizli	0.81	0.88	0.88

### 3.3.1.2. İllere ve alt lokasyonlara göre kdr direncine dair bulgular

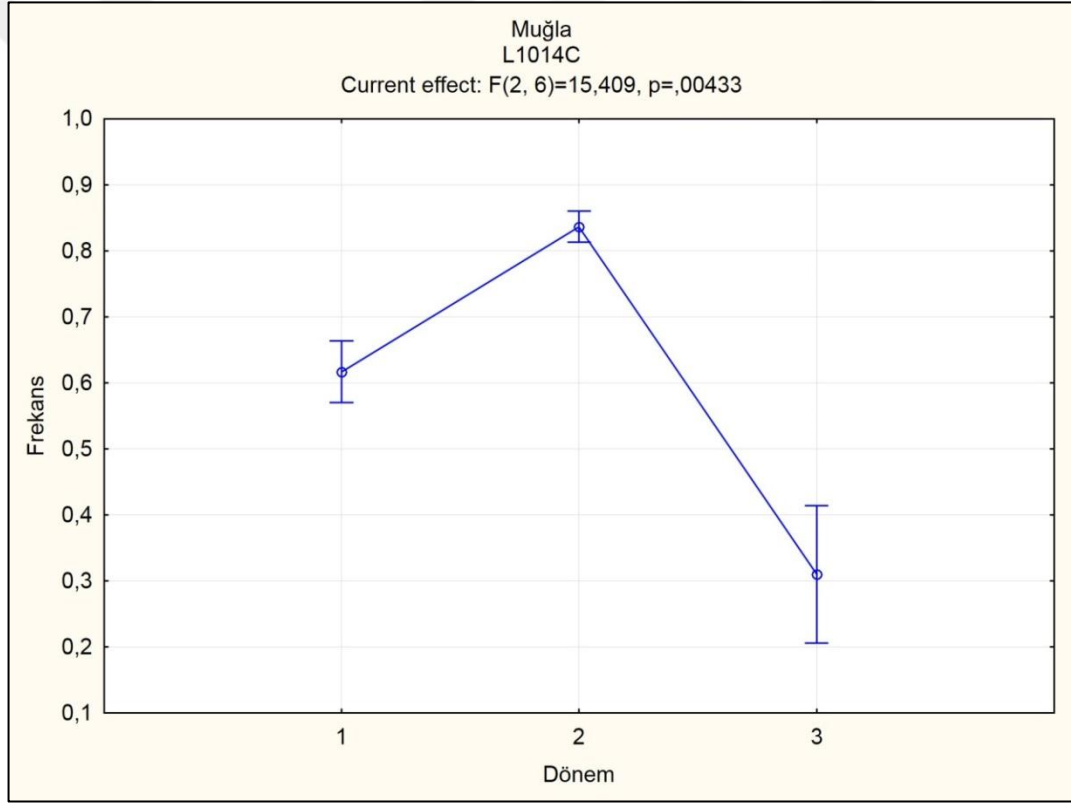
#### 3.3.1.2.1. Muğla ilinde kdr direncine dair bulgular

Muğla ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen sekans analizlerinin sonuçlarına göre L1014C ve L1014F mutasyon frekanslarının mevsimsel değişimleri birbirlerine zıt yöndedir. Muğla ilinde çevre şartlarına ve insektisit baskısının şiddetine göre L1014C ve L1014F mutasyonlarını taşıyan bireyler arasında uyum bedelinden kaynaklandığı düşünülen ciddi bir rekabet durumunun varlığı saptanmıştır (Şekil 3.17. ve Şekil 3.18.). L1014C mutasyon frekansında üçüncü örnekleme dönemine ait sonuçlar ile birinci ve ikinci örnekleme dönemlerine ait sonuçlar arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $P<0.05$ ) (Şekil 3.17.).

Çizelge 3.6. Muğla ilinden elde edilen *kdr* mutasyon ve genotip frekans değerleri.

Muğla	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Birinci Dönem	28	0.04	0.71	0.25
İkinci Dönem	21	0.17	0.83	0.01
Üçüncü Dönem	28	0.20	0.30	0.50

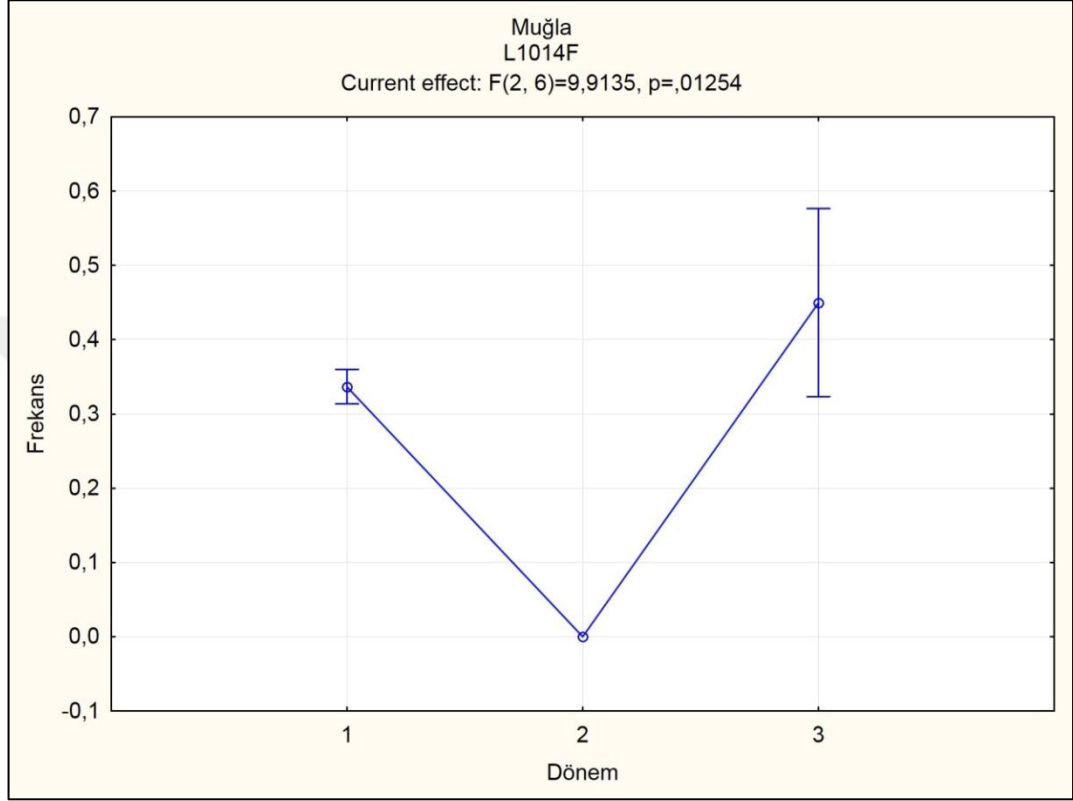
Muğla	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L
Birinci Dönem	16	6	2	4	0	0	57.1	21.4	7.1	14.3	0	0
İkinci Dönem	15	0	5	0	0	1	71.4	0	23.8	0	0	4.8
Üçüncü Dönem	8	0	1	9	10	0	28.6	0	3.6	32.1	35.7	0



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01362, df = 6,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,61667	,83667	,31000
2	2	0,130452		0,003716
3	3	0,041769	0,003716	

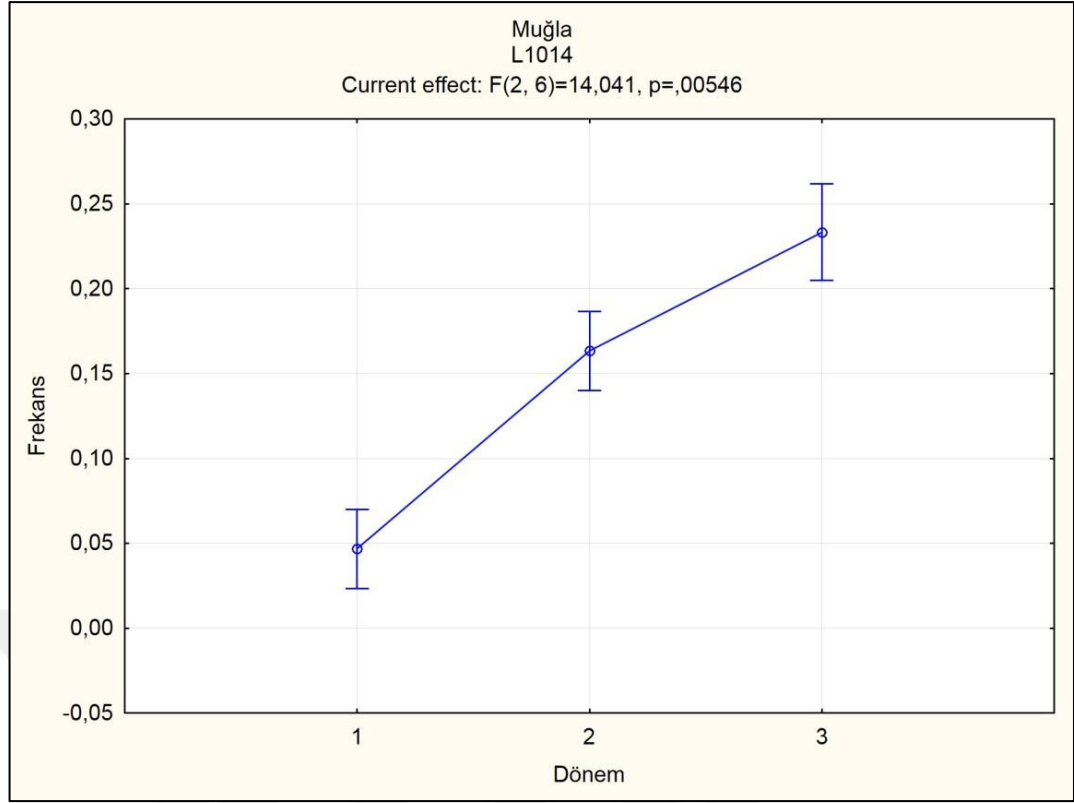
Şekil 3.17. Muğla ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

Muğla populasyonlarındaki L1014C mutasyon frekansı insektisit baskısı altında artarken insektisit bulunmayan kış döneminde ciddi bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde genotip frekansına da yansıyan bu durumun L1014C mutasyonuna sahip homozigot dirençli bireyler üzerindeki uyum bedelinin Muğla iline ait kış koşullarını atlama da ciddi bir dezavantaja işaret ettiği düşünülmektedir.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01658, df = 6,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,33667	0,0000	,45000
2	2	0,042563		0,012450
3	3	0,560376	0,012450	

Şekil 3.18. Muğla ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,00190, df = 6,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,04667	,16333	,23333
2	2	0,038850	0,038850	0,201302
3	3	0,004786	0,201302	

**Şekil 3.19. Muğla ilinde L1014 duyarlı yabancıl tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

C/C homozigot genotip frekansı en yüksek değere ikinci dönemde ulaşırken (%71.4) ikinci dönem analizlerinde F/F homozigot genotip bireye rastlanmamıştır (Çizelge 3.6.). L1014F mutasyon frekansında ikinci örnekleme dönemine ait sonuçlar ile birinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait sonuçlar arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 3.18.). L1014 mutasyon frekansına ait dönemsel farklılıklar birinci örnekleme döneminden kaynaklanmaktadır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 3.19.).

Muğla iline ait alt lokasyonlara bakıldığında Köyceğiz alt lokasyonunda ikinci örnekleme döneminde L/L duyarlı genotip frekansı %14 olarak belirlenirken diğer alt lokasyonlarda homozigot duyarlı birey saptanmamıştır (Çizelge 3.7.). Birinci döneme ait C/C genotip frekansının %57.1 değerine ulaşmasında %100 olarak

belirlenen Gökova alt lokasyon C/C genotip frekansının önemli bir katkısı olmuştur. İkinci döneme ait C/C genotip frekansının %71.4 gibi çok yüksek bir değere ulaşmasında Köyceğiz alt lokasyonunda gözlenen %86 oranındaki C/C genotip frekansının etkisi olduğu belirlenmiştir. Birinci ve ikinci toplama dönemi bireyleri arasında karşılaşılmayan heterozigot L/F genotipinin üçüncü dönemde Muğla ili alt lokasyonlarında homojen bir yapıda olduğu görülmektedir (Çizelge 3.7.).

**Çizelge 3.7. Muğla iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *kdr* geni direnç genotip frekansı değerleri (%).**

	Cys/Cys	Cys/Leu	Leu/Leu	Phe/Cys	Phe/Phe	Phe/Leu
<b>Pop-1 Birinci Dönem</b>	100	0	0	0	0	0
<b>Pop-1 İkinci Dönem</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Pop-1 Üçüncü Dönem</b>	29	0	0	0	57	14
<b>Pop-2 Birinci Dönem</b>	43	14	0	14	29	0
<b>Pop-2 İkinci Dönem</b>	57	43	0	0	0	0
<b>Pop-2 Üçüncü Dönem</b>	28	0	0	0	29	43
<b>Pop-3 Birinci Dönem</b>	29	14	0	43	14	0
<b>Pop-3 İkinci Dönem</b>	71	29	0	0	0	0
<b>Pop-3 Üçüncü Dönem</b>	43	14	0	0	0	43
<b>Pop-4 Birinci Dönem</b>	57	0	0	29	14	0
<b>Pop-4 İkinci Dönem</b>	86	0	14	0	0	0
<b>Pop-4 Üçüncü Dönem</b>	14	0	0	0	43	43

### 3.3.1.2.2. Aydın ilinde *kdr* direncine dair bulgular

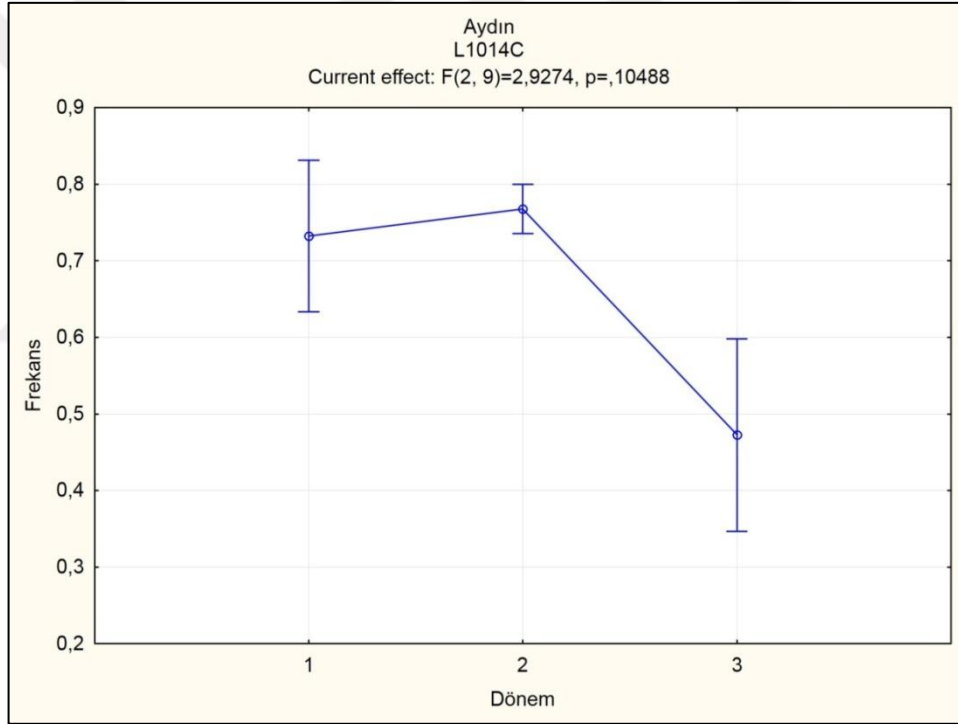
Aydın ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen sekans analizlerinin sonuçlarına göre L1014C mutasyon frekansları birinci toplama döneminden üçüncü toplama dönemine doğru azalırken L1014F mutasyon frekansı insektisit baskısının olduğu ikinci örnekleme döneminde en düşük değere (0.06) ulaşmıştır (Şekil 3.20. ve 3.21.).



Çizelge 3.8. Aydın ilinden elde edilen mutasyon ve genotip frekans değerleri.

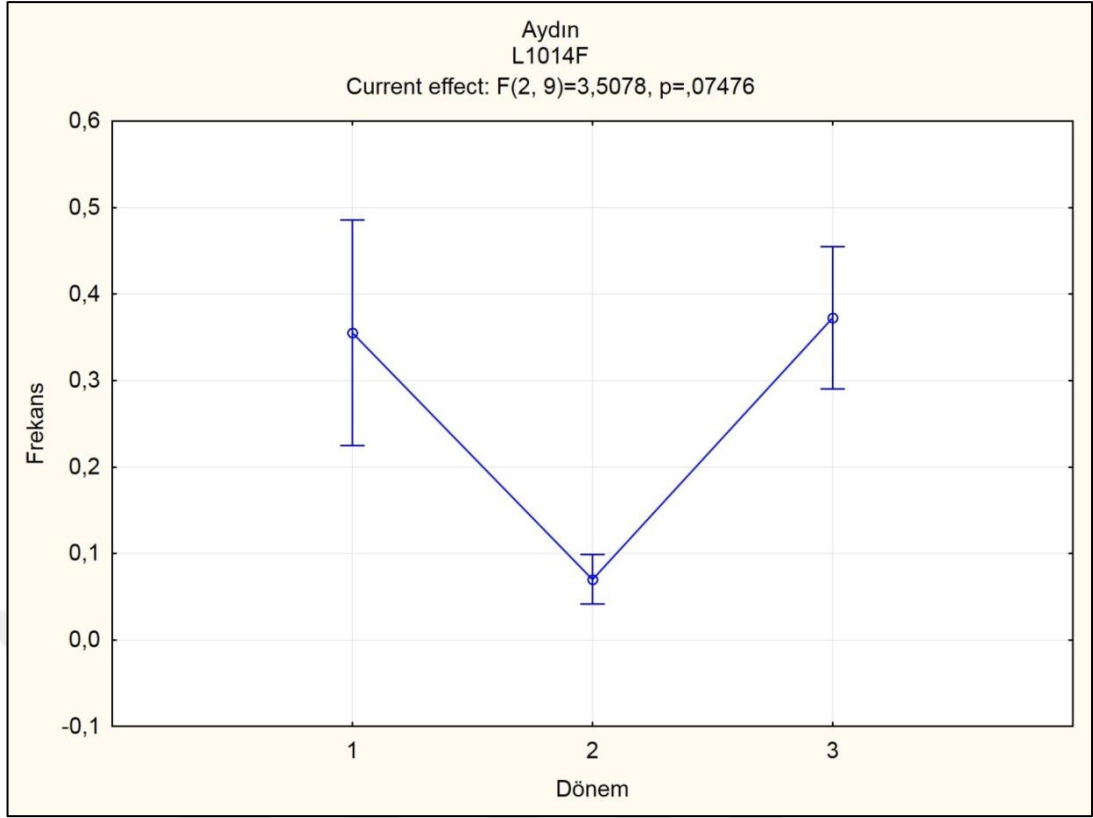
Aydın	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Birinci Dönem	28	0.04	0.77	0.2
İkinci Dönem	26	0.17	0.76	0.06
Üçüncü Dönem	24	0.19	0.46	0.35

Aydın	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L
Birinci Dönem	18	6	1	2	1	0	64.3	21.4	3.6	7.1	3.6	0
İkinci Dönem	16	0	8	1	1	0	61.5	0	30.8	3.8	3.8	0
Üçüncü Dönem	10	2	0	3	9	0	41.7	8.3	0	12.5	37.5	0



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,03549, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1		0,962915	0,180176
2	2	0,962915		0,122004
3	3	0,180176	0,122004	

Şekil 3.20. Aydın ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,03289, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,35500	,07000	,37250
2	2	0,120527	0,989885	0,097940
3	3	0,989885	0,097940	

**Şekil 3.21. Aydın ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

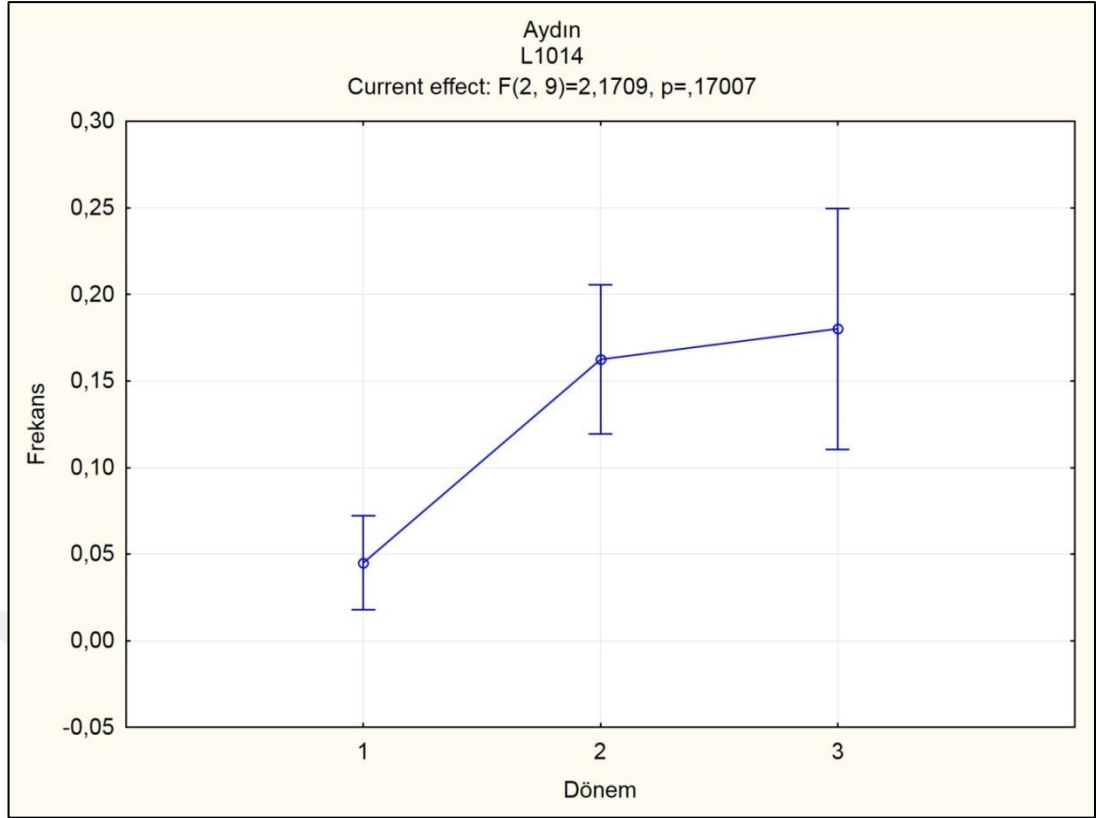
Aydın iline ait L1014C, L1014F ve L1014 mutasyon frekanslarında mevsimsel varyasyon görülmesine karşılık bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0,05$ ) (Şekil 3.20., Şekil 3.21. ve Şekil 3.22.). Aydın ilinde her üç toplama döneminde de C/C ve F/F homozigot genotip bireylerle rastlanılırken L/L homozigot duyarlı genotip ile karşılaşılmaamıştır (Çizelge 3.8.). Aydın iline ait alt lokasyonlara bakıldığında birinci döneme ait C/C genotip frekansının %64,3 değerine ulaşmasında %86 olarak belirlenen Söke ve %72 olarak belirlenen Didim-Kuşadası alt lokasyonlarına ait C/C genotip frekanslarının önemli bir katkısı olduğu görülmektedir (Çizelge 3.9.). Aydın ilinde birinci ve ikinci örnekleme dönemlerine ait L1014C ve L1014F mutasyonlarını taşıyan bireyler üzerinde etkili olan ve uyum

bedelinden kaynaklandığı düşünölen rekabet durumunun üçüncü dönem popöasyonlarında dengede olduğu belirlenmiştir. Üçüncü dönem mutasyon frekanslarının yakın değerlerde olduğu Aydın ilinde L1014 mutasyonunun frekansı L1014F mutasyon frekansına paralel olarak artmıştır.

İkinci döneme ait C/C genotip frekansının %61.5'e ulaşmasında Karpuzlu alt lokasyonunda gözlenen %86 oranındaki C/C genotip frekansının etkisi olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.9.). Aydın ili üçüncü dönem sonuçlarına göre L/F heterozigot genotip frekansının çok yüksek olduğu (%72) Söke ve ikinci dönem sonuçlarına göre L/C heterozigot genotip frekansının oldukça yüksek olduğu (%50) Çine alt lokasyonları il genotip frekans ortalamasında önemli farklılıklara neden olmaktadır (Çizelge 3.9.).

**Çizelge 3.9. Aydın iline ait alt lokasyonlardan elde edilen kdr geni direnç genotip frekansı değerleri (%).**

	Cys/Cys	Cys/Leu	Leu/Leu	Phe/Cys	Phe/Phe	Phe/Leu
<b>Pop-5 Birinci Dönem</b>	43	0	0	43	14	0
<b>Pop-5 İkinci Dönem</b>	50	50	0	0	0	0
<b>Pop-5 Üçüncü Dönem</b>	75	0	0	0	0	25
<b>Pop-6 Birinci Dönem</b>	86	0	0	14	0	0
<b>Pop-6 İkinci Dönem</b>	43	43	0	0	14	0
<b>Pop-6 Üçüncü Dönem</b>	14	0	0	0	14	72
<b>Pop-7 Birinci Dönem</b>	57	0	0	15	14	14
<b>Pop-7 İkinci Dönem</b>	86	0	0	0	0	14
<b>Pop-7 Üçüncü Dönem</b>	43	0	0	14	29	14
<b>Pop-8 Birinci Dönem</b>	72	14	0	14	0	0
<b>Pop-8 İkinci Dönem</b>	67	33	0	0	0	0
<b>Pop-8 Üçüncü Dönem</b>	50	0	0	17	0	33

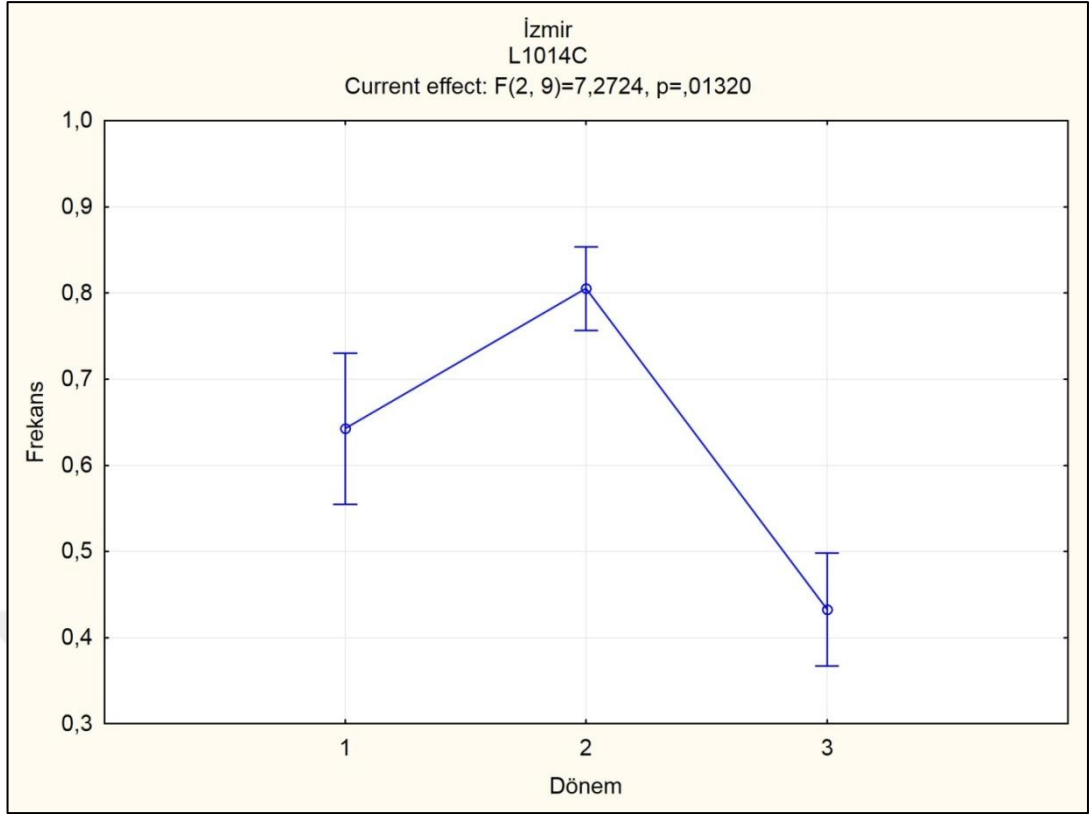


Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00993, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,04500	0,269033	0,189793
2	2	0,269033		0,966783
3	3	0,189793	0,966783	

Şekil 3.22. Aydın ilinde L1014 duyarlı yabancıl tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

### 3.3.1.2.3. İzmir ilinde kdr direncine dair bulgular

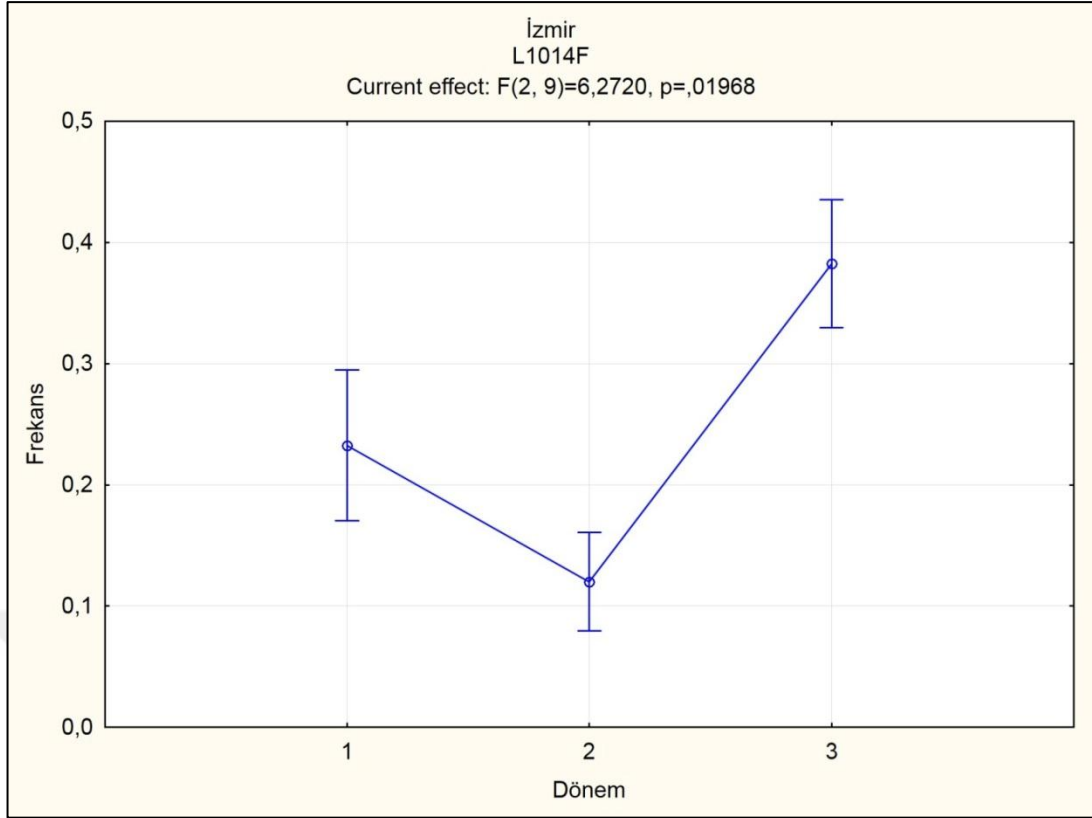
İzmir ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen sekans analizlerinin sonuçlarına göre L1014C ve L1014F mutasyon frekanslarının mevsimsel değişimleri birbirlerine zıt yöndedir (Şekil 3.23 ve Şekil 3.24.). İkinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait L1014C mutasyon frekansları arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $P < 0,05$ ) (Şekil 3.23.). Muğla ilinde gözlenen mevsimsel varyasyona paralellik gösteren bu duruma göre İzmir popülasyonlarındaki L1014C mutasyon frekansının insektisit baskısı altında artarken insektisit bulunmayan kış döneminde ciddi bir düşüş gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 3.10.).



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01918, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1		0,272073	0,135593
2	2	0,272073		0,010653
3	3	0,135593	0,010653	

**Şekil 3.23. İzmir ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

Bergama alt lokasyonuna ait birinci örnekleme dönemi C/C genotip frekansının %72 gibi yüksek bir değerde olması İzmir iline ait birinci dönem C/C genotip frekans ortalamasının beklenenden daha yüksek olmasına neden olmaktadır (Çizelge 3.11.). İzmir ilinden örneklenen L1014C ve L1014F mutasyonlarını taşıyan bireyler arasında çevre şartları ve insektisit baskısı sonucunda uyum bedelinden kaynaklandığı düşünülen ciddi bir rekabet durumunun varlığı saptanmıştır. Üçüncü dönem mutasyon frekanslarının yakın değerlerde olduğu İzmir ilinde L1014 mutasyonunun frekansı L1014F mutasyon frekansına paralel olarak artmıştır (Şekil 3.24. ve 3.25.).



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01106, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1		0,330398	0,163782
2	2	0,330398		0,016061
3	3	0,163782	0,016061	

**Şekil 3.24. İzmir ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

L1014C mutasyonuna sahip homozigot dirençli bireyler üzerindeki uyum bedelinin İzmir ili kış koşullarını atlama da ciddi bir dezavantaja işaret ettiği düşünülmektedir. En yüksek C/C homozigot genotip frekansı değeri (%76.9) ikinci dönem örneklerinden elde edilmiştir (Çizelge 3.11.). İkinci ve üçüncü dönemlere ait analizlerde L/L homozigot duyarlı genotip ile karşılaşılmazken birinci döneme ait analizlerde sadece 1 birey homozigot duyarlı olarak saptanmıştır (Çizelge 3.11.). İkinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait L1014F mutasyon frekansları arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $P < 0.05$ ). L1014 mutasyon frekansları arasında mevsimsel varyasyon görülmesine karşılık bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0.05$ ) (Şekil 3.24.).

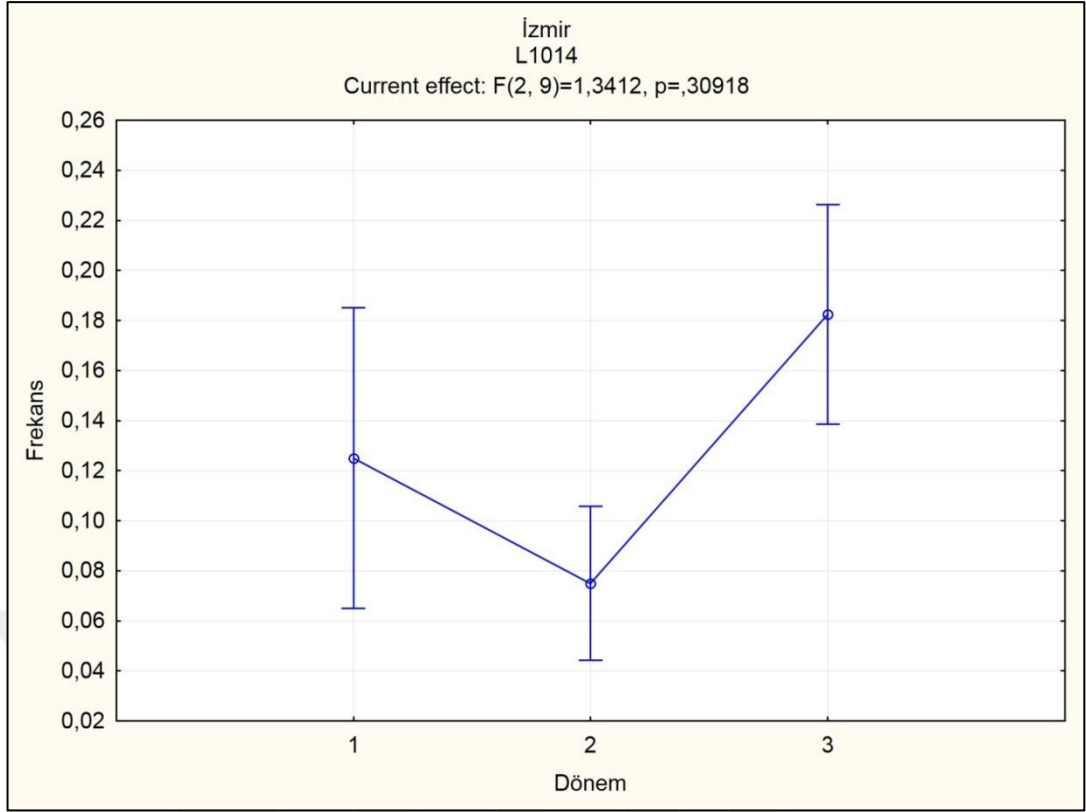
Çizelge 3.10. İzmir ilinden elde edilen *kdr* mutasyon ve genotip frekans değerleri

İzmir	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Birinci Dönem	28	0.12	0.64	0.23
İkinci Dönem	26	0.08	0.81	0.11
Üçüncü Dönem	26	0.19	0.42	0.38

İzmir	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L
Birinci Dönem	12	8	4	2	1	1	42.9	28.6	14.3	7.1	3.6	3.6
İkinci Dönem	20	0	2	2	2	0	76.9	0	7.7	7.7	7.7	0
Üçüncü Dönem	8	2	4	6	6	0	30.8	7.7	15.4	23.1	23.1	0

Çizelge 3.11. İzmir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *kdr* geni direnç genotip frekansı değerleri (%).

	Cys/Cys	Cys/Leu	Leu/Leu	Phe/Cys	Phe/Phe	Phe/Leu
Pop-9 Birinci Dönem	43	14	0	29	0	14
Pop-9 İkinci Dönem	67	16	0	0	17	0
Pop-9 Üçüncü Dönem	29	14	0	0	14	43
Pop-10 Birinci Dönem	72	14	0	14	0	0
Pop-10 İkinci Dönem	83	0	0	0	17	0
Pop-10 Üçüncü Dönem	50	16	0	0	17	17
Pop-11 Birinci Dönem	14	29	14	29	14	0
Pop-11 İkinci Dönem	86	14	0	0	0	0
Pop-11 Üçüncü Dönem	14	14	0	14	29	29
Pop-12 Birinci Dönem	43	0	0	43	14	0
Pop-12 İkinci Dönem	71	0	0	0	0	29
Pop-12 Üçüncü Dönem	33	17	0	17	33	0



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00863, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,12500	,07500	,18250
2	2	0,734886		0,280580
3	3	0,668350	0,280580	

**Şekil 3.25. İzmir ilinde L1014 duyarlı yabancıl tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

İzmir iline ait alt lokasyonlara bakıldığında Menemen-İliç alt lokasyonunda birinci örnekleme döneminde L/L duyarlı genotip frekansı %14 olarak belirlenirken diğer alt lokasyonlarda homozigot duyarlı birey saptanmamıştır (Çizelge 3.11.). İkinci döneme ait C/C genotip frekansının tüm alt lokasyonlarda %67-86 arasında değerlerde olduğu ve homojen bir yapı gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 3.11.).

#### 3.3.1.2.4. Balıkesir ilinde kdr direncine dair bulgular

Balıkesir ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen sekans analizlerinin sonuçlarına göre L1014C mutasyon frekansları birinci toplama döneminden üçüncü toplama dönemine doğru artarken L1014F

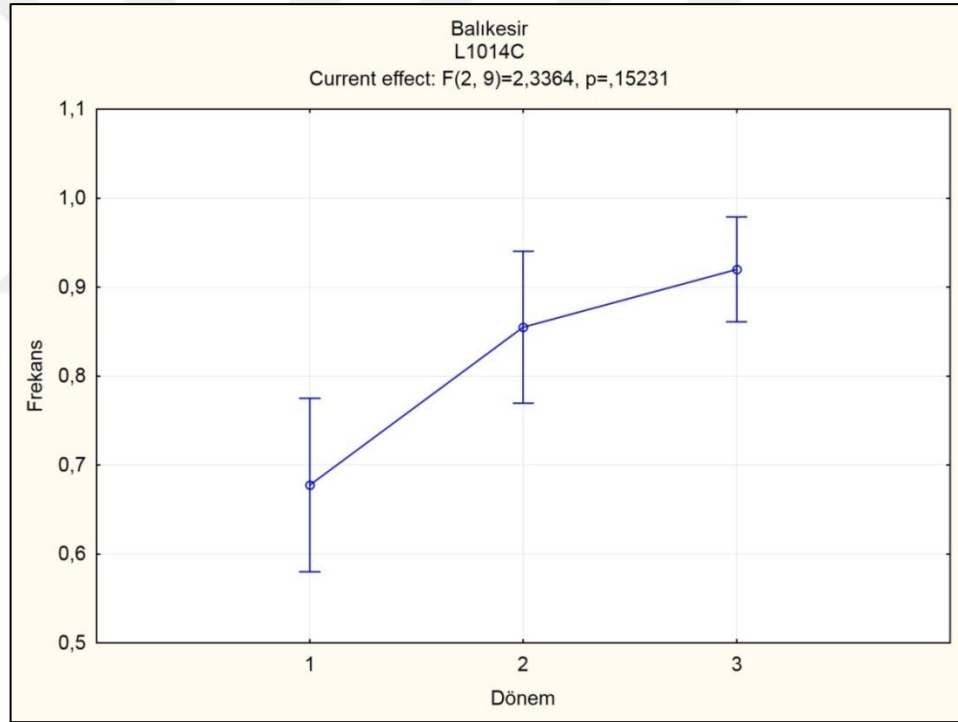


mutasyon frekansları birinci toplama döneminden üçüncü toplama dönemine doğru azalmıştır (Şekil 3.26. ve 3.27.).

Çizelge 3.12. Balıkesir ilinden elde edilen *kdr* mutasyon ve genotip frekans değerleri.

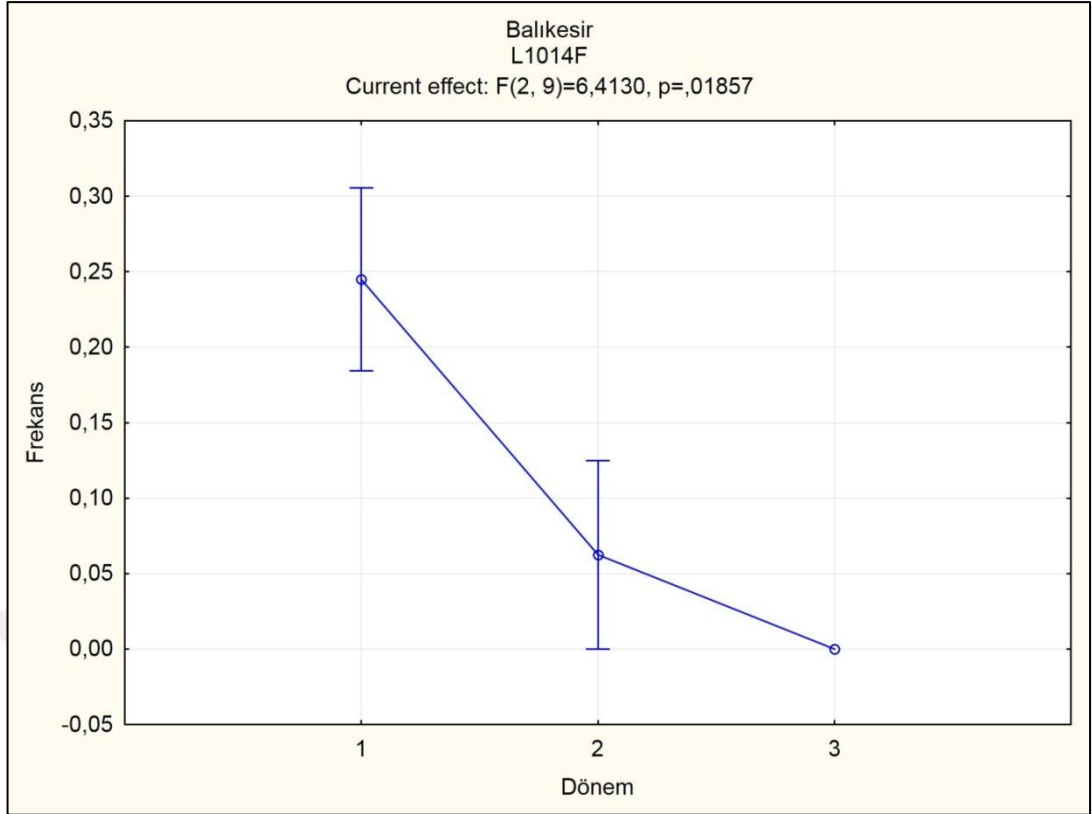
Balıkesir	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Birinci Dönem	27	0.07	0.69	0.24
İkinci Dönem	22	0.09	0.86	0.05
Üçüncü Dönem	27	0.06	0.91	0.02

Balıkesir	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L
Birinci Dönem	16	5	0	2	4	0	59.3	18.5	0	7.4	14.8	0
İkinci Dönem	17	0	4	1	0	0	77.3	0	18.2	4.5	0	0
Üçüncü Dönem	23	1	2	0	0	1	85.2	3.7	7.4	0	0	3.7



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,02698, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,67750	,85500	,92000
2	2	0,323769		0,844305
3	3	0,147449	0,844305	

Şekil 3.26. Balıkesir ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.



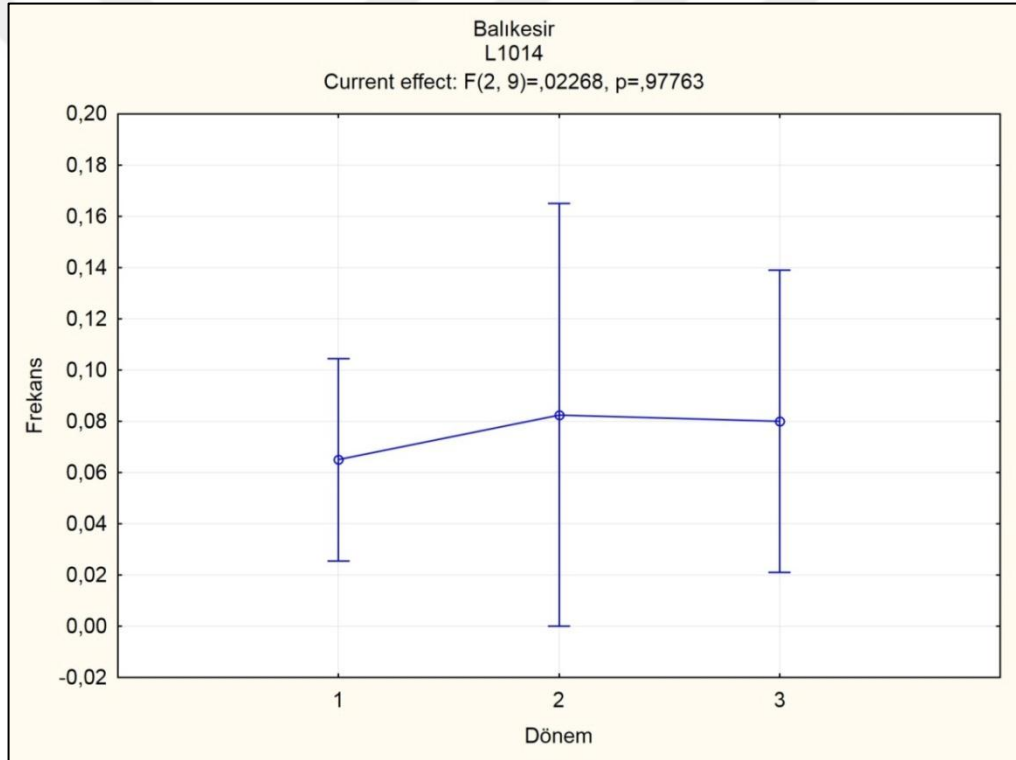
Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,01011, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,24500	0,071099	0,018238
2	2	0,071099		0,666104
3	3	0,018238	0,666104	

**Şekil 3.27. Balıkesir ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

L1014C ve L1014 mutasyon frekansları arasında mevsimsel varyasyon görülmesine karşılık bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $P > 0,05$ ) birinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait L1014F mutasyon frekansları arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $P < 0,05$ ) (Şekil 3.26., Şekil 3.27. ve Şekil 3.28.). Uygulama dönemleri arasında gözlenen C/C genotip frekanslarındaki artışa karşılık olarak F/F genotip frekanslarındaki azalma Balıkesir ili çevre koşulları altında bu iki mutasyona sahip bireyler arasında uyum bedelinden kaynaklanan bir rekabete işaret etmektedir (Çizelge 3.12.). Balıkesir ili için En yüksek C/C homozigot genotip frekansı değeri (85.2) üçüncü dönem örneklerinden elde edilmiştir (Çizelge 3.12.). Birinci ve ikinci dönemlere ait analizlerde L/L homozigot duyarlı genotip ile

karşılaşmazken üçüncü döneme ait analizlerde sadece 1 birey homozigot duyarlı olarak saptanmıştır (Çizelge 3.12.).

Balıkesir iline ait alt lokasyonlara bakıldığında Ayvalık alt lokasyonuna ait üçüncü dönem L/L homozigot duyarlı genotip frekansı %17 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.13.). Gömeç-Burhaniye alt lokasyonuna ait birinci örnekleme dönemi C/C genotip frekansının %86 gibi yüksek bir değerde olması İzmir iline ait birinci dönem C/C genotip frekans ortalamasının (59.3) beklenenden daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Susurluk-Merkez alt lokasyonuna ait ikinci dönem analizlerinde %67 olarak belirlenen heterozigot L/C genotip frekansı ikinci döneme ait %77.3 olarak belirlenen C/C genotip frekansının beklenenden daha düşük bir değerde kalmasına neden olmuştur (Çizelge 3.13.).



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01580, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1		0,978995	0,984539
2	2	0,978995		0,999611
3	3	0,984539	0,999611	

Şekil 3.28. Balıkesir ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

Çizelge 3.13. Balıkesir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *kdr* direnç genotip frekansı değerleri (%).

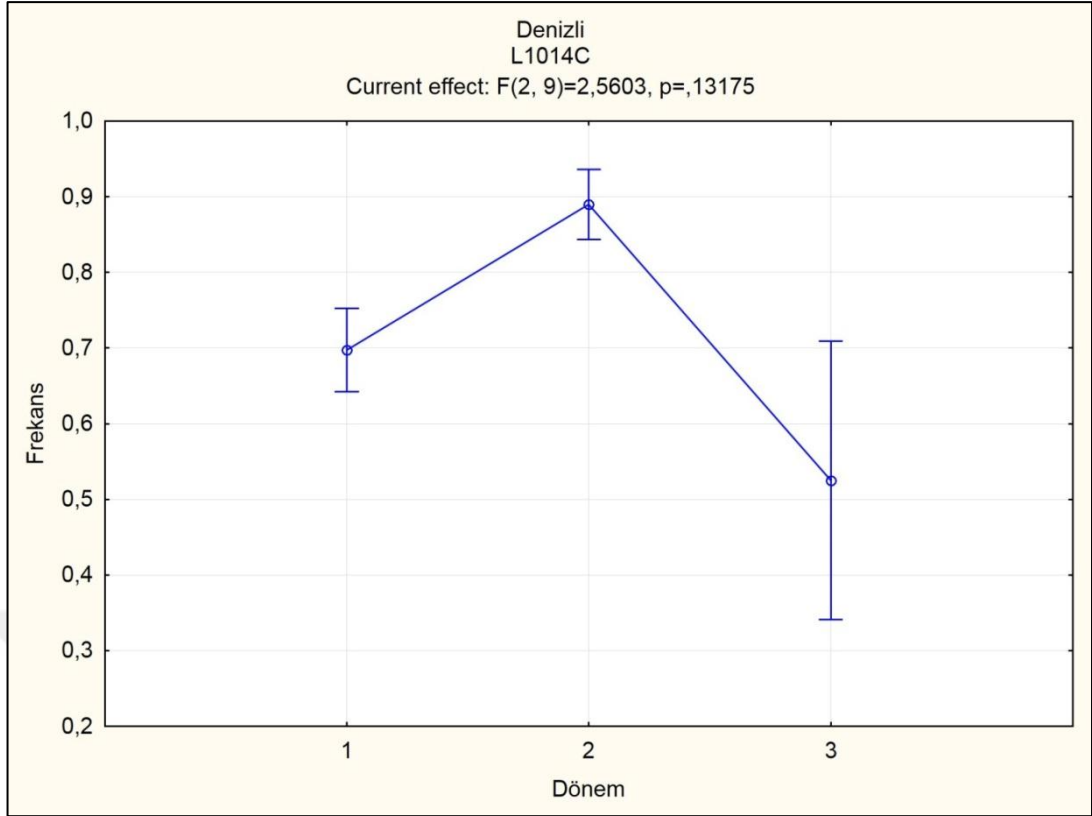
	Cys/Cys	Cys/Leu	Leu/Leu	Phe/Cys	Phe/Phe	Phe/Leu
Pop-14 Birinci Dönem	33	0	0	17	17	33
Pop-14 İkinci Dönem	100	0	0	0	0	0
Pop-14 Üçüncü Dönem	100	0	0	0	0	0
Pop-15 Birinci Dönem	57	0	0	14	0	29
Pop-15 İkinci Dönem	33	67	0	0	0	0
Pop-15 Üçüncü Dönem	100	0	0	0	0	0
Pop-16 Birinci Dönem	57	0	0	43	0	0
Pop-16 İkinci Dönem	75	0	0	0	25	0
Pop-16 Üçüncü Dönem	67	16	17	0	0	0
Pop-17 Birinci Dönem	86	0	0	0	14	0
Pop-17 İkinci Dönem	100	0	0	0	0	0
Pop-17 Üçüncü Dönem	86	14	0	0	0	0

### 3.3.1.2.5. Denizli ilinde *kdr* direncine dair bulgular

Çizelge 3.14. Denizli ilinden elde edilen *kdr* mutasyon ve genotip frekans değerleri

Denizli	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
Birinci Dönem	28	0.05	0.70	0.25
İkinci Dönem	25	0.04	0.88	0.06
Üçüncü Dönem	26	0.19	0.52	0.29

Denizli	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L
Birinci Dönem	14	8	3	3	0	0	50	28.6	10.7	10.7	0	0
İkinci Dönem	21	1	2	1	0	0	84	4	8	4	0	0
Üçüncü Dönem	12	0	3	5	5	1	46.1	0	11.5	19.2	19.2	3.8



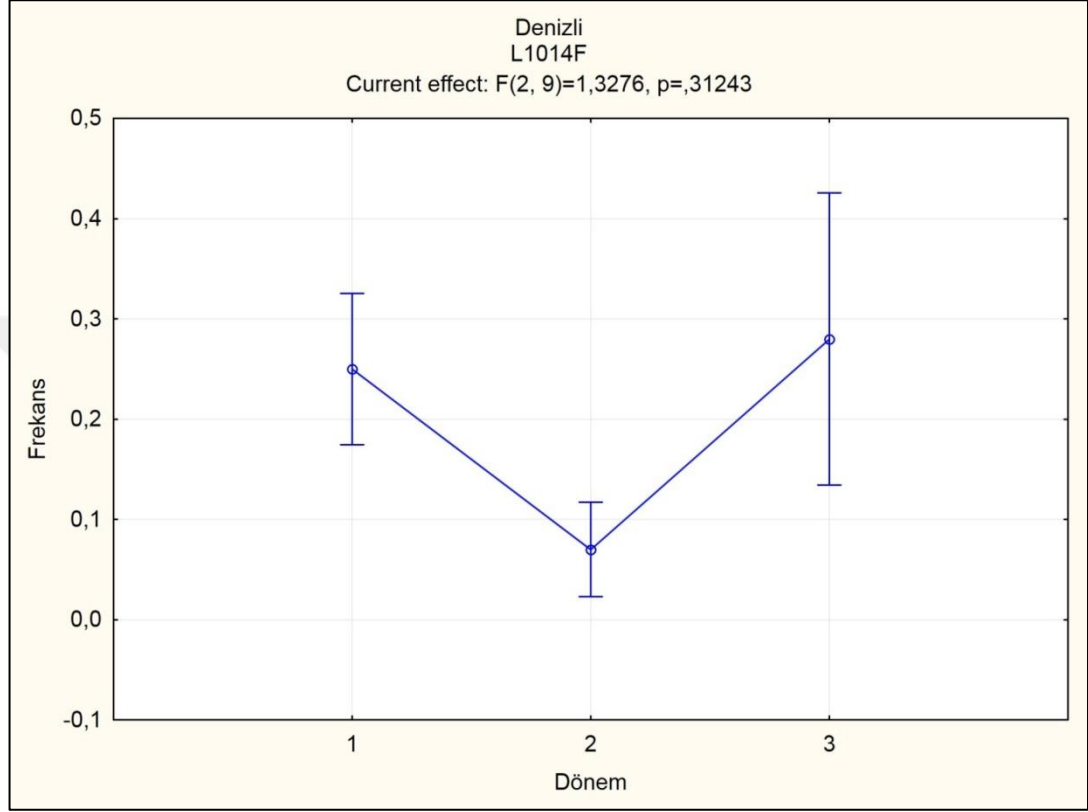
Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,05209, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,69750	,89000	,52500
2	2	0,486345		0,113585
3	3	0,555433	0,113585	

**Şekil 3.29. Denizli ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

Denizli ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen sekans analizlerinin sonuçlarına göre L1014C ve L1014F mutasyon frekanslarının mevsimsel değişimleri birbirlerine zıt yöndedir (Şekil 3.29. ve Şekil 3.30.).

Denizli iline ait L1014C ve L1014F mutasyon frekansları arasında mevsimsel varyasyon görülmesine karşılık bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $P > 0,05$ ) L1014 mutasyon mutasyon frekansları arasında üçüncü örnekleme döneminden kaynaklanan anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $P < 0,05$ ) (Şekil 3.29., Şekil 3.30. ve Şekil 3.31.). L1014C mutasyon frekansı insektisit baskısı altında artarken insektisit bulunmayan kış döneminde azaldığı belirlenmiştir (Şekil 3.29.).

Benzer şekilde genotip frekansına da yansıyan bu durumun L1014C mutasyonuna sahip homozigot dirençli bireyler üzerindeki uyum bedelinin Denizli iline ait kış koşullarını atlama da ciddi bir dezavantaja işaret ettiği düşünülmektedir. C/C homozigot genotip frekansı en yüksek değere ikinci dönemde ulaşmıştır (%84) (Çizelge 3.14.).



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,03887, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,25000	,07000	,28000
2	2	0,434557		0,333112
3	3	0,974952	0,333112	

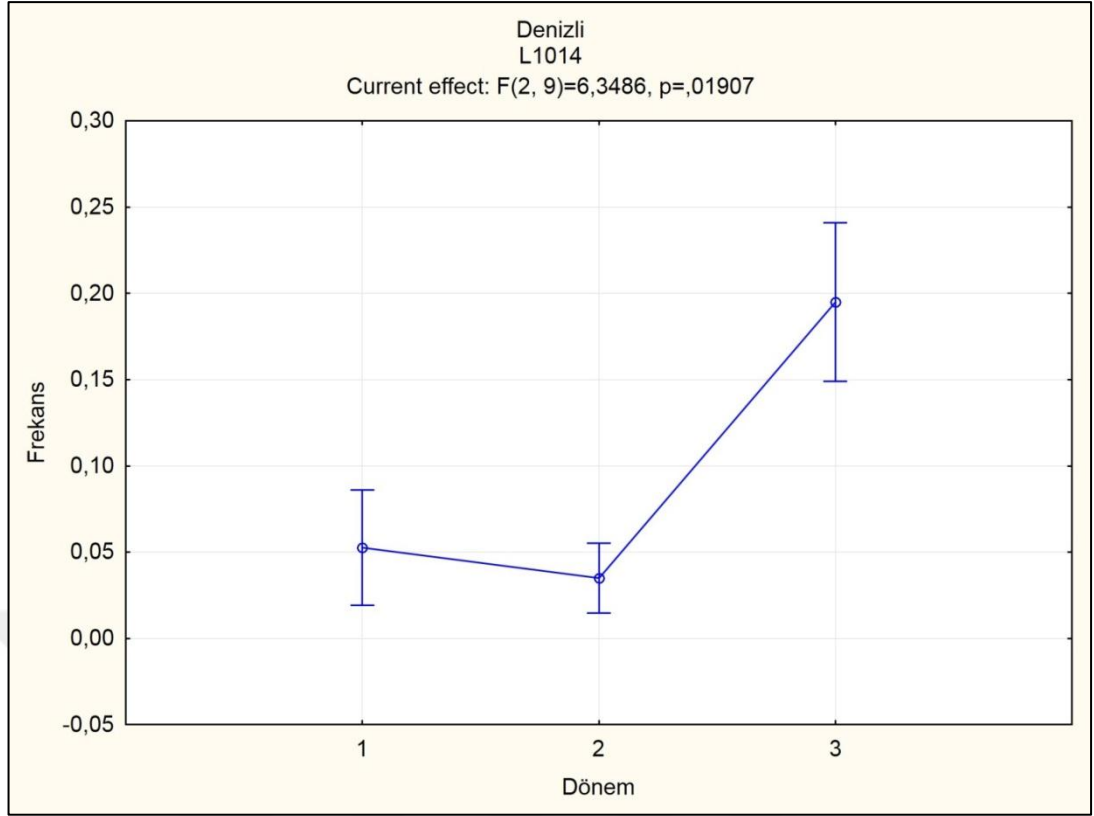
**Şekil 3.30. Denizli ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

Denizli iline ait alt lokasyonlara bakıldığında Pamukkale alt lokasyonunda gerçekleştirilen üçüncü örnekleme döneminde 1 adet L/L duyarlı genotip ile karşılaşılırken diğer alt lokasyonlarda homozigot duyarlı birey saptanmamıştır.

Üçüncü döneme ait C/C genotip frekansındaki önemli azalış ve F/F genotip frekansındaki artış bu dönemde örneklenen Pamukkale alt lokasyonunda gözlenen %57 oranındaki homozigot F/F bireylerden kaynaklanmaktadır (Çizelge 3.15.). Denizli ilinde L1014C ve L1014F mutasyonlarını taşıyan bireyler arasında uyum bedelinden kaynaklandığı düşünülen ciddi bir rekabet durumunun varlığı saptanmıştır.

**Çizelge 3.15. Denizli iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *kdr* geni direnç genotip frekansı değerleri (%).**

	Cys/Cys	Cys/Leu	Leu/Leu	Phe/Cys	Phe/Phe	Phe/Leu
<b>Pop-18 Birinci Dönem</b>	57	0	0	43	0	0
<b>Pop-18 İkinci Dönem</b>	80	0	0	0	20	0
<b>Pop-18 Üçüncü Dönem</b>	67	16	0	0	0	17
<b>Pop-19 Birinci Dönem</b>	57	29	0	14	0	0
<b>Pop-19 İkinci Dönem</b>	100	0	0	0	0	0
<b>Pop-19 Üçüncü Dönem</b>	40	40	0	0	20	0
<b>Pop-20 Birinci Dönem</b>	43	0	0	28	29	0
<b>Pop-20 İkinci Dönem</b>	86	14	0	0	0	0
<b>Pop-20 Üçüncü Dönem</b>	86	0	0	0	0	14
<b>Pop-21 Birinci Dönem</b>	43	14	0	29	14	0
<b>Pop-21 İkinci Dönem</b>	67	16	0	17	0	0
<b>Pop-21 Üçüncü Dönem</b>	0	0	14	0	57	29



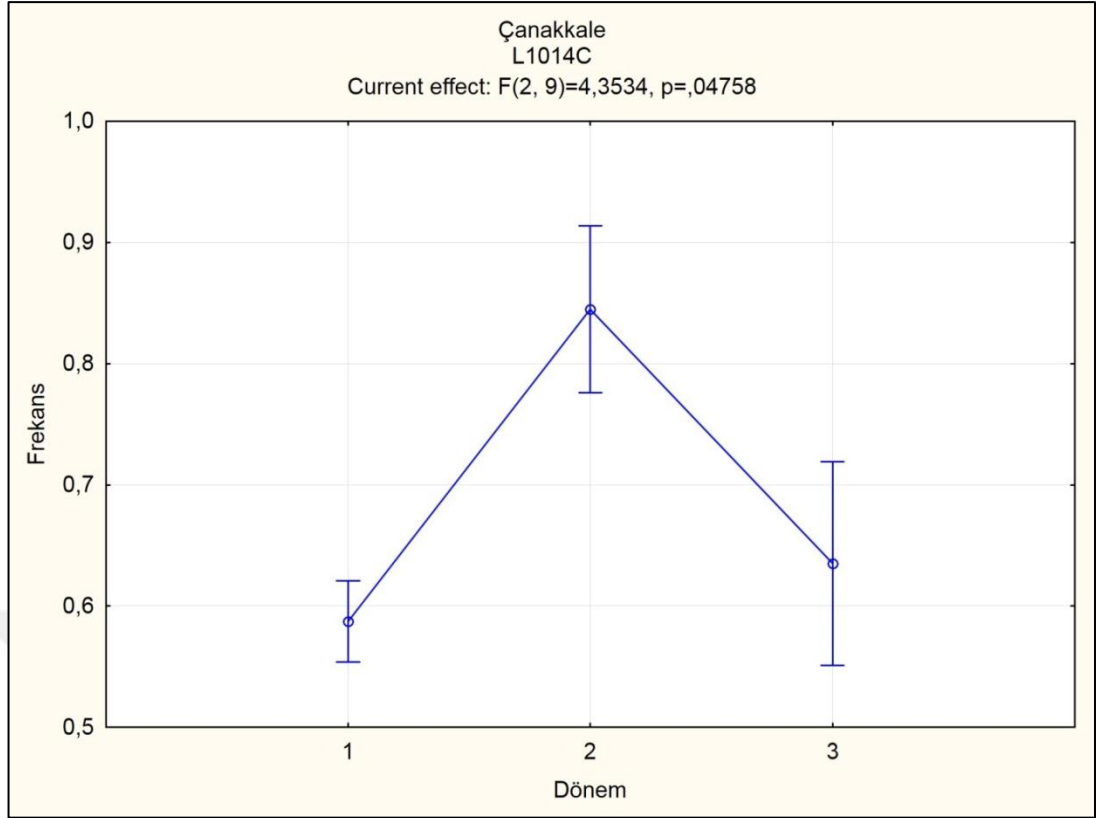
Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,00485, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1		0,933387	0,042845
2	2	0,933387		0,024707
3	3	0,042845	0,024707	

**Şekil 3.31. Denizli ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

### 3.3.1.2.6. Çanakkale ilinde kdr direncine dair bulgular

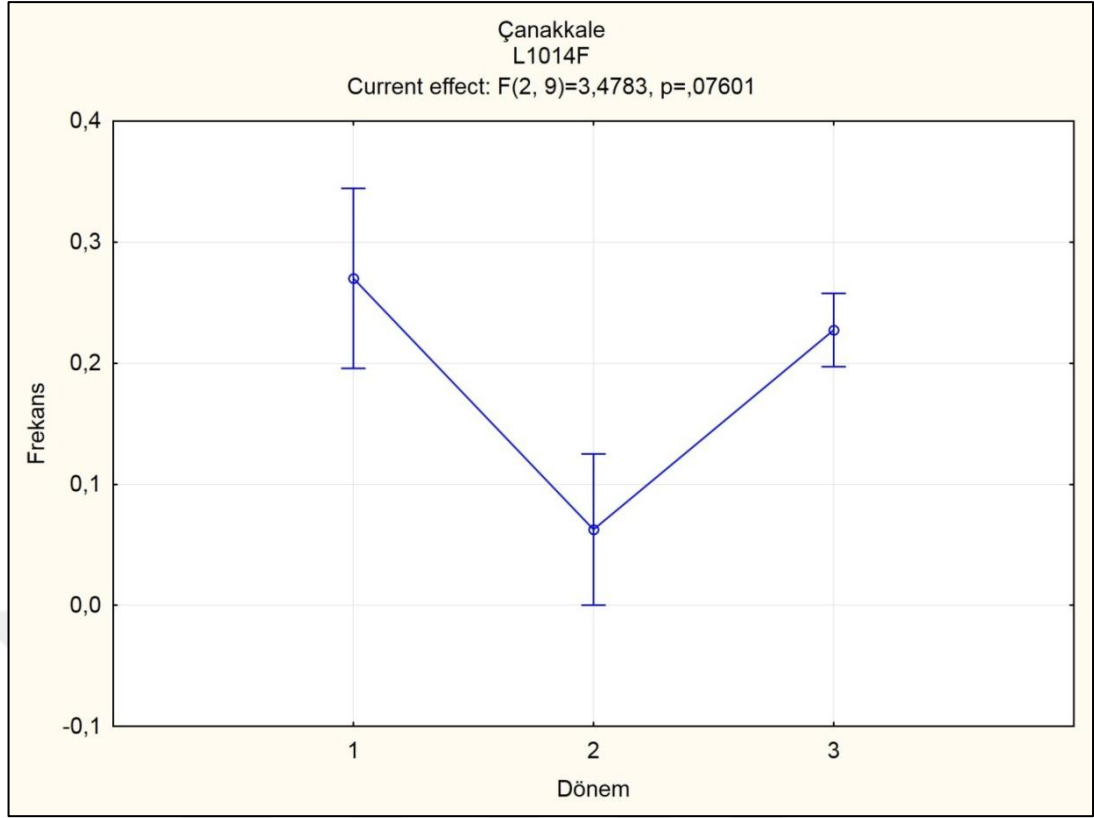
Çanakkale ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen sekans analizlerinin sonuçlarına göre L1014C ve L1014F mutasyon frekanslarının mevsimsel değişimleri Ege Bölgesinde karşılaşılan genel mevsimsel varyasyon durumunu yansıtacak şekilde birbirlerine zıt yöndedir (Şekil 3.32. ve Şekil 3.33.). Çanakkale iline ait L1014C, L1014F ve L1014 mutasyon frekansları arasında mevsimsel varyasyon görülmesine karşılık bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0,05$ ) (Şekil 3.32., Şekil 3.32. ve Şekil 3.34.).





Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01725, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,58750		
2	2	0,051685	0,051685	0,867834
3	3	0,867834	0,113712	0,113712

Şekil 3.32. Çanakkale ilinde L1014C mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,01382, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,27000	,06250	,22750
2	2	0,079299	0,867876	0,171611
3	3	0,867876	0,171611	

**Şekil 3.33. Çanakkale ilinde L1014F mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

L1014C mutasyon frekansının insektisit baskısının en yoğun olduğu ikinci örnekleme döneminde artarken insektisit bulunmayan kış döneminde azaldığı belirlenmiştir (Şekil 3.32.). Bu durum L1014C mutastonuna sahip homozigot dirençli bireyler üzerindeki uyum bedelinin insektisit baskısının azaldığı kış dönemini atlatmada önemli bir dezavantaja işaret etmektedir.

Çanakkale iline ait alt lokasyonlara bakıldığında Ayvacık alt lokasyonunda ikinci örnekleme döneminde L/L duyarlı genotip frekansı %14 olarak belirlenirken diğer alt lokasyonlarda gerçekleştirilen hiç bir örnekleme döneminde homozigot duyarlı birey saptanmamıştır (Çizelge 3.16.). Üçüncü döneme ait C/C genotip frekansının %47.6

değerine ulaşmasında %83 olarak belirlenen Ayvacık alt lokasyon C/C genotip frekansının önemli bir katkısı olmuştur (Çizelge 3.17.).

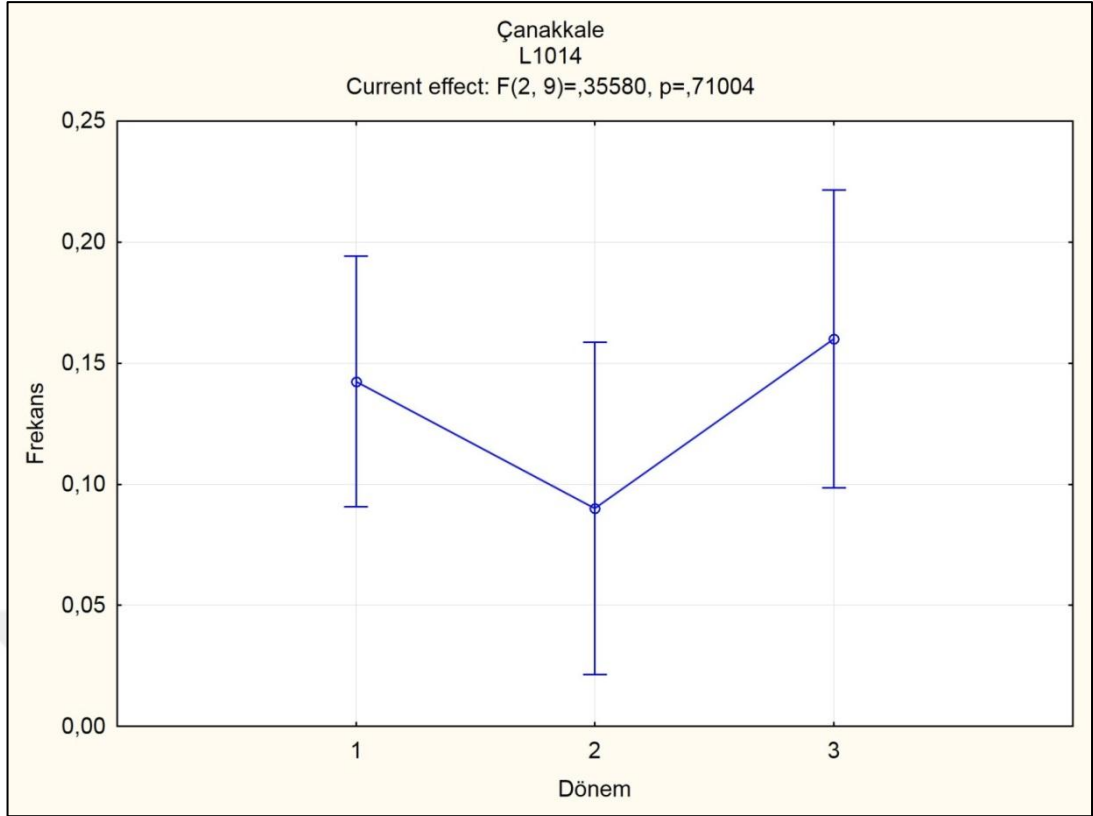
**Çizelge 3.17. Çanakkale iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *kdr* direnç genotip frekansı değerleri (%).**

	Cys/Cys	Cys/Leu	Leu/Leu	Phe/Cys	Phe/Phe	Phe/Leu
<b>Pop-22 Birinci Dönem</b>	29	14	0	43	0	14
<b>Pop-22 İkinci Dönem</b>	100	0	0	0	0	0
<b>Pop-22 Üçüncü Dönem</b>	20	40	0	0	20	20
<b>Pop-23 Birinci Dönem</b>	29	0	0	43	14	14
<b>Pop-23 İkinci Dönem</b>	83	17	0	0	0	0
<b>Pop-23 Üçüncü Dönem</b>	50	16	0	17	17	0
<b>Pop-24 Birinci Dönem</b>	43	43	0	14	0	0
<b>Pop-24 İkinci Dönem</b>	67	0	0	16	17	0
<b>Pop-24 Üçüncü Dönem</b>	50	33	0	0	17	0
<b>Pop-25 Birinci Dönem</b>	43	14	0	29	14	0
<b>Pop-25 İkinci Dönem</b>	57	29	14	0	0	0
<b>Pop-25 Üçüncü Dönem</b>	83	0	0	0	17	0

**Çizelge 3.16. Çanakkale ilinden elde edilen *kdr* mutasyon ve genotip frekans değerleri.**

Çanakkale	S	L1014 Frekansı	1014C Frekansı	1014F Frekansı
<b>Birinci Dönem</b>	28	0.12	0.61	0.27
<b>İkinci Dönem</b>	25	0.1	0.84	0.06
<b>Üçüncü Dönem</b>	21	0.18	0.59	0.23

Çanakkale	Genotip Sayısı						Genotip Frekansı (%)					
	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L	C/C	F/C	C/L	F/F	F/L	L/L
<b>Birinci Dönem</b>	10	9	5	2	2	0	35.7	32.1	17.9	7.1	7.1	0
<b>İkinci Dönem</b>	19	1	3	1	0	1	76	4	12	4	0	4
<b>Üçüncü Dönem</b>	10	1	5	4	1	0	47.6	4.8	23.8	19	4.8	0

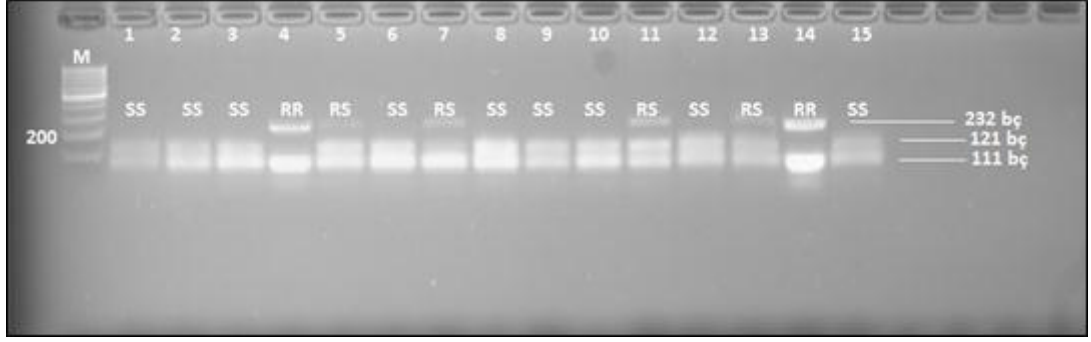


Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01492, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,14250	,09000	,16000
2	2	0,819596		0,706326
3	3	0,977768	0,706326	

Şekil 3.34. Çanakkale ilinde L1014 duyarlı yabancı tip mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

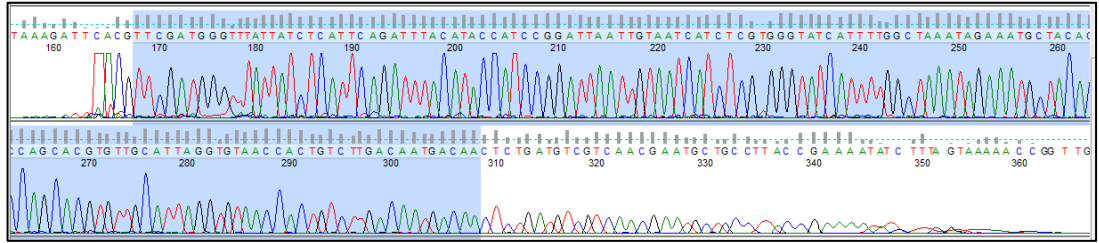
### 3.3.2. GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması ile ilgili bulgular

*BstAPI* restriksiyon enzimi ile kesim sonucunda, homozigot dirençli (RR) bireylerde 232 bç'lik tek bant, homozigot duyarlı (SS) bireylerde 111 ve 121 bç'lik iki bant ve heterozigot (RS) bireylerde ise bu bantların her üçünün birlikte görüldüğü, Pamukkale popülasyonunun (Pop-21) 3. dönem örneklerine ait jel görüntüsü Şekil 3.35.'te sunulmuştur.

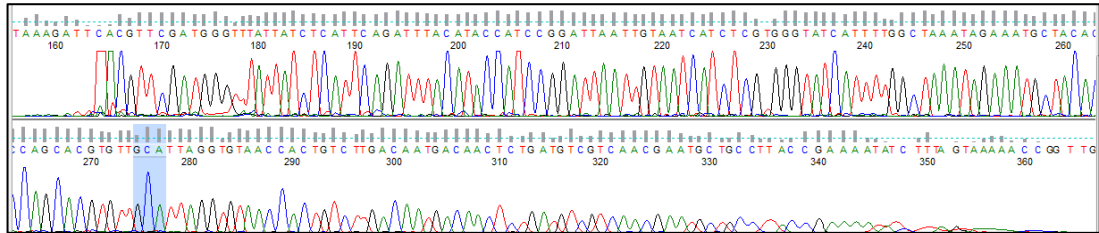


**Şekil 3.35. Pamukkale Populasyonunun (Pop-21) üçüncü dönem örneklerinin *rdl* genindeki Ala302Ser mutasyonuna göre direnç durumları.**

PCR-RFLP yöntemi ile *rdl* geni için elde edilen verilerin doğrulanması amacıyla gerçekleştirilen baz dizi analizlerinde; ABI formatlı kromatogram dosyası şeklinde tarafımıza gönderilen diziler ilk olarak FinchTV programında açılarak görsel olarak incelenmiştir (Şekil 3.36.). İstenilen bölge MEGA5 paket programı içerisinde bulunan CLUSTALW çoklu hizalama programı ile sıraya dizilmiştir (Şekil 3.38.). İlgili bölgenin baz dizi analizi sonucu elde edilen dizilere ait örnek Şekil 3.37.'de sunulmuştur. Ayrıca, *rdl* genine ait diziler MEGA programı kullanılarak aminoasit dizilerine çevrilerek mutasyon bölgesinde Ala→Ser (GCA→TCA) mutasyonu incelenmiştir (Şekil 3.39.).



**Şekil 3.36. *Rdl* genine ait baz dizisinin FinchTV programında açılarak görsel olarak kontrol edilmesi.**



**Şekil 3.37. *Rdl* geninde mutasyon bölgesinin FinchTV programında açılarak görsel olarak kontrol edilmesi.**

DNA Sequences	Translated Protein Sequences
Species/Abbrv	** **
1. u28803	CGATGGGTTTATCTCATTCAGATTACATCCATCCGGTTATTTGTAATCTATCGGGTTCATTTTGGCTAAATAGAGTCTACACCAACCCCTGTTCCTTT
2. XM_001850045	CGATGGGTTTATCTCATTCAGATTACATCCATCCGGTTATTTGTAATCTATCGGGTTCATTTTGGCTAAATAGAGTCTACACCAACCCCTGTTCCTTT
3. xm316070	CGATGGGTTTATCTCATTCAGATTACATCCATCCGGTTATTTGTAATCTATCGGGTTCATTTTGGCTAAATAGAGTCTACACCAACCCCTGTTCCTTT
4. Rd11	CGATGGGTTTATCTCATTCAGATTACATCCATCCGGT-TATTTGTAATCTATCGGGTTCATTTTGGCTAAATAGAGTCTACACCAACCCCTGTTCCTTT
5. Rd12	CGATGGGTTTATCTCATTCAGATTACATCCATCCGGTTATTTGTAATCTATCGGGTTCATTTTGGCTAAATAGAGTCTACACCAACCCCTGTTCCTTT
6. Rd13	CGATGGGTTTATCTCATTCAGATTACATCCATCCGGTTATTTGTAATCTATCGGGTTCATTTTGGCTAAATAGAGTCTACACCAACCCCTGTTCCTTT

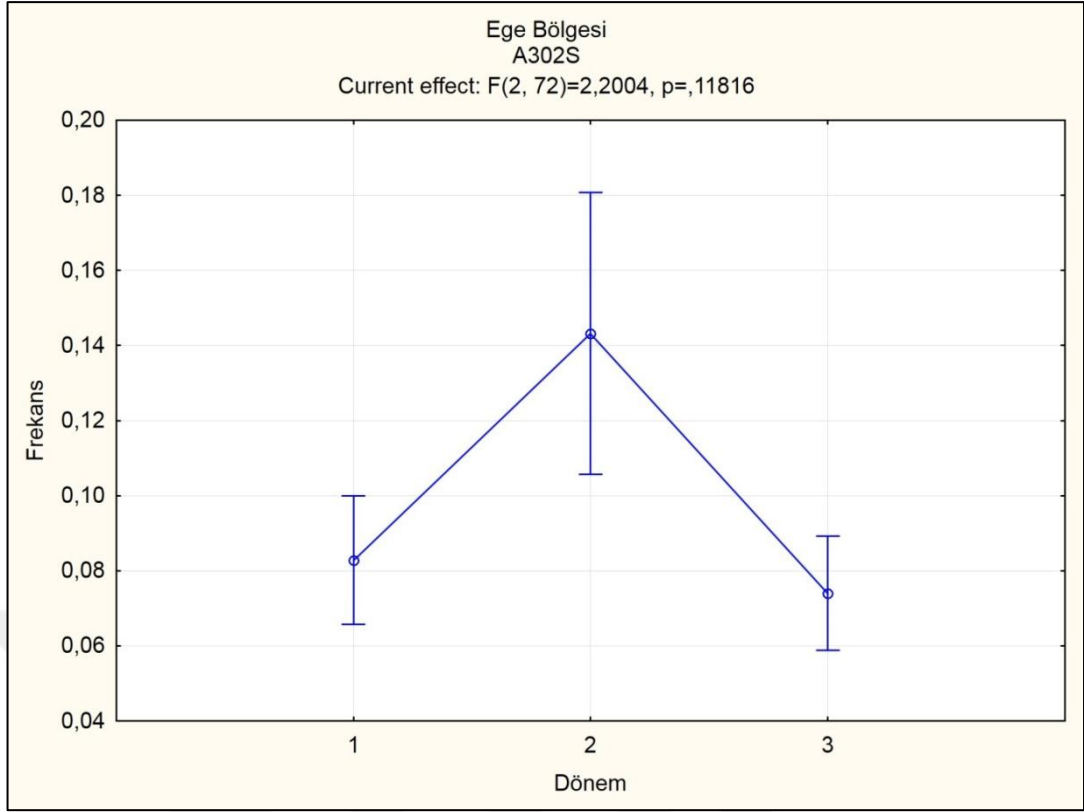
Şekil 3.38. Rdl genine ait dizilerin MEGA programında hizalanması ve mutasyon bölgesinin incelenmesi.

DNA Sequences	Translated Protein Sequences
Species/Abbrv	** **
1. u28803	MEVYLI I I I PGLIVII SVEFLRDAFAVVALEVVLMMLMSSTAAALSVIYVKSID
2. XM_001850045	MEVYLI I I I PGLIVII SVEFLRDAFAVVALEVVLMMLMSSTAAALSVIYVKSID
3. xm316070	MEVYLI I I I PGLIVII SVEFLRDAFAVVALEVVLMMLMSSTAAALSVIYVKSID
4. Rd11	MEVYLI I I I PGLIVII SVEFLRDAFAVVALEVVLMMLMSSTAAALSVIYVKSID
5. Rd12	MEVYLI I I I PGLIVII SVEFLRDAFAVVALEVVLMMLMSSTAAALSVIYVKSID
6. Rd13	MEVYLI I I I PGLIVII SVEFLRDAFAVVALEVVLMMLMSSTAAALSVIYVKSID

Şekil 3.39. Rdl genine ait dizilerin MEGA programı kullanılarak aminoasit dizine çevrilmesi ve mutasyon bölgesinin incelenmesi.

### 3.3.2.1. Ege Bölgesi'nde rdl direncinin genel durumuna dair bulgular

Tez çalışmasının bu bölümünde OCL insektisitlerden dieldrin insektisitinin *Cx. pipiens* populasyonları üzerinde oluşturduğu insektisit baskısına bir cevap olarak gelişen GABA reseptörlerinin, bu reseptörü kodlayan *rdl* genindeki A302S mutasyon frekansları PCR-RFLP yöntemi ile belirlenmiştir. *Rdl* genindeki A302S mutasyon frekans ortalamalarının çalışılan tüm iller ve örnekleme dönemleri için düşük olduğu saptanmıştır. Homozigot duyarlı genotip frekansı %82-88 arasında değişirken homozigot ve heterozigot dirençli genotip frekanslarının sırasıyla %2-14 ve %10-13 arasında değişen değerlerde olduğu belirlenmiştir. A302S mutasyon frekanslarının; birinci dönem için 0.03 ile 0.13 arasında, ikinci dönem için 0.05-0.29 arasında ve üçüncü dönem için ise 0 ile 0.17 arasında değiştiği saptanmıştır.



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,01612, df = 72,000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1		0,219205	0,967541
2	2	0,219205		0,138613
3	3	0,967541	0,138613	

**Şekil 3.40. Ege Bölgesinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

Tez çalışması kapsamında örneklenen 6 ile ait 25 alt lokasyondan elde edilen mutasyon frekanslarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda Ege Bölgesinde örnekleme dönemlerine göre A302S mutasyon frekans değerleri arasında gözlenen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $P > 0.05$ ) ancak direnç mutasyon frekanslarının insektisit baskısının yoğun olduğu ikinci uygulama döneminde arttığı saptanmıştır (Şekil 3.40.). Balıkesir, Denizli ve Çanakkale illerine ait mutasyon frekans değişimlerinin Ege Bölgesinde gözlenen genel mevsimsel varyasyon durumunun dışında olduğu belirlenmiştir.

### 3.3.2.1.1. Birinci örnekleme dönemine ait bulgular

Rdl genindeki mutasyon frekanslarının belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen birinci örnekleme dönemi PCR-RFLP analizleri sonucunda A302S frekansı en yüksek değere Çanakkale ilinde ulaşırken (0.13) en düşük değer İzmir iline ait analizlerden (0.03) elde edilmiştir (Çizelge 3.18.). Heterozigot dirençli bireylere tüm illerde rastlanılırken Çanakkale, İzmir ve Aydın illerinde gerçekleştirilen birinci dönem analizlerinde homozigot dirençli bireyler ile karşılaşılmamıştır (Çizelge 3.18.).

Tüm illere ait genotip frekans değerlerinin ortalamalarına göre Ege bölgesinde heterozigot ve homozigot dirençli bireylerin genotip frekansları sırasıyla %13 ve % 2 ve homozigot duyarlı bireylerin genotip frekansı %85 olarak saptanmıştır. Birinci örnekleme dönemine ait A302S mutasyon frekansları ve bu mutasyonu taşıyan bireylerin genotip frekansları tez çalışmasının ikinci bölümünde gerçekleştirilen direnç testlerinde dieldrin insektisine karşı gözlenen muhtemel direnç durumunu yansıtmaktadır. Direnç testleri ve PCR-RFLP analiz sonuçlarına göre dieldrin insektisine karşı en düşük direnç durumu İzmir ilinden elde edilmiştir (Çizelge 3.18.). Çalışmamızda illere ait genotip frekans hesaplamalarında Hardy-Weinberg denge testi (HWE) sonuçlarına göre Balıkesir ili haricindeki illerde beklenen ve gözlenen değerler arasında önemli farklılıklar bulunmamış ve populasyonların genetik dengede olduğu saptanmıştır ( $P>0.05$ ). Genetik dengede bulunmayan Balıkesir ili populasyonlarında alellerin çevre şartlarına uyumlarında önemli farklılıklar olduğu düşünülmektedir ( $P<0.05$ ) (Çizelge 3.18.).

**Çizelge 3.18. Altı ilde ait birinci örnekleme dönemi A302S mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).**

Populasyon	S	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)			HW
			SS	RS	RR	SS	RS	RR	
Çanakkale	60	0.13	46	14	0	77	23	0	0.29
Balıkesir	60	0.1	53	2	5	88	3	9	0.00
İzmir	75	0.03	70	5	0	93	7	0	0.79
Aydın	60	0.06	53	7	0	88	12	0	0.66
Muğla	60	0.09	50	9	1	83	15	1	0.39
Denizli	60	0.12	48	10	2	80	17	3	0.11
Total	375	0.09	320	47	8	85	13	2	



### 3.3.2.1.2. İkinci örnekleme dönemine ait bulgular

*Rdl* genindeki mutasyon frekanslarının belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen ikinci örnekleme dönemi PCR-RFLP analizleri sonucunda A302S frekansı en yüksek değere İzmir ilinde ulaşırken (0.29) en düşük değer Denizli iline ait analizlerden (0.05) elde edilmiştir. Heterozigot dirençli bireylere tüm illerde rastlanılırken Denizli ilinde gerçekleştirilen ikinci dönem analizlerinde homozigot dirençli bireyler ile karşılaşmamıştır (Çizelge 3.19.).

Tüm illere ait genotip frekans ortalamalarına göre Ege bölgesinde heterozigot ve homozigot dirençli bireylerin genotip frekansları sırasıyla %13 ve % 14 ve homozigot duyarlı bireylerin genotip frekansı %82 olarak saptanmıştır. İkinci örnekleme dönemine ait A302S mutasyon frekansları ve bu mutasyonu taşıyan bireylerin genotip frekansları tez çalışmasının ikinci bölümünde gerçekleştirilen direnç testlerinde dieldrin insektisitine karşı gözlenen muhtemel direnç durumunu yansıtmaktadır. Çalışmamızda illere ait genotip frekans hesaplamalarında Hardy-Weinberg denge testi (HWE) sonuçlarına göre Çanakkale ili haricindeki illerde beklenen ve gözlenen değerler arasında önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır ve populasyonların genetik dengede olmadığı belirlenmiştir ( $P < 0.05$ ) (Çizelge 3.19.).

**Çizelge 3.19.** Altı ilde ait ikinci örnekleme dönemi A302S mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).

Populasyon	S	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)			HW
			SS	RS	RR	SS	RS	RR	
Çanakkale	60	0.09	50	9	1	82	15	3	0.39
Balıkesir	60	0.09	53	3	4	88	5	7	0.00
İzmir	75	0.29	50	6	19	67	8	25	0.00
Aydın	60	0.09	52	6	2	87	8	5	0.00
Muğla	60	0.16	50	2	8	82	5	13	0.00
Denizli	60	0.05	55	4	1	93	7	0	0.03
<b>Total</b>	<b>375</b>	<b>0.13</b>	<b>310</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>82</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	

### 3.3.2.1.3. Üçüncü örnekleme dönemine ait bulgular

*Rdl* genindeki mutasyon frekanslarının belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen üçüncü örnekleme dönemi PCR-RFLP analizlerinden elde edilen sonuçlara göre A302S frekansı en yüksek değere Muğla ilinde ulaşırken (0.12) en düşük değer

Aydın iline ait analizlerden (0) elde edilmiştir. Heterozigot dirençli bireylere Aydın ili haricindeki tüm illerde rastlanılırken Balıkesir ve Aydın illerinde gerçekleştirilen üçüncü dönem analizlerinde homozigot dirençli bireyler ile karşılaşılmamıştır (Çizelge 3.20.). Tüm illere ait genotip frekans ortalamalarına göre Ege Bölgesinde heterozigot ve homozigot dirençli bireylerin genotip frekansları sırasıyla %10 ve % 3 ve homozigot duyarlı bireylerin genotip frekansı %88 olarak saptanmıştır. Üçüncü örnekleme dönemine ait A302S mutasyon frekansları ve bu mutasyonu taşıyan bireylerin genotip frekansları ile tez çalışmasının ikinci bölümünde gerçekleştirilen direnç testlerinde dieldrin insektisine karşı gözlenen muhtemel direnç durumları arasında Aydın ve Muğla illerinden kaynaklanan farklılıklar bulunmaktadır. Aydın ve Muğla illerine ait üçüncü dönem direnç testlerinde yüksek seviyede dieldrin direnci ile karşılaşılırken bu illere ait A302S mutasyon frekanslarının çok düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda illere ait genotip frekans hesaplamalarında Hardy-Weinberg denge testi (HWE) sonuçlarına göre Çanakkale, İzmir ve Denizli illerinde beklenen ve gözlenen değerler arasında önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır ve popülasyonların genetik dengede olmadığı belirlenmiştir ( $P < 0.05$ ) (Çizelge 3.20.).

**Çizelge 3.20. Altı ilde ait üçüncü örnekleme dönemi A302S mutasyon frekansları (üstte), genotip sayısı ve genotip frekansları (altta).**

Popülasyon	S	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)			HW
			SS	RS	RR	SS	RS	RR	
Çanakkale	60	0.11	51	5	4	85	8	7	0.00
Balıkesir	60	0.03	57	3	0	93	7	0	0.82
İzmir	75	0.07	67	5	3	89	7	4	0.00
Aydın	60	0	60	0	0	100	0	0	Mon
Muğla	60	0.12	44	13	3	72	23	5	0.19
Denizli	60	0.11	49	9	2	83	15	3	0.06
<b>Total</b>	<b>375</b>	<b>0.08</b>	<b>328</b>	<b>35</b>	<b>12</b>	<b>88</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	

### 3.3.2.2. İllere ve alt lokasyonlara göre rdl direncine dair bulgular

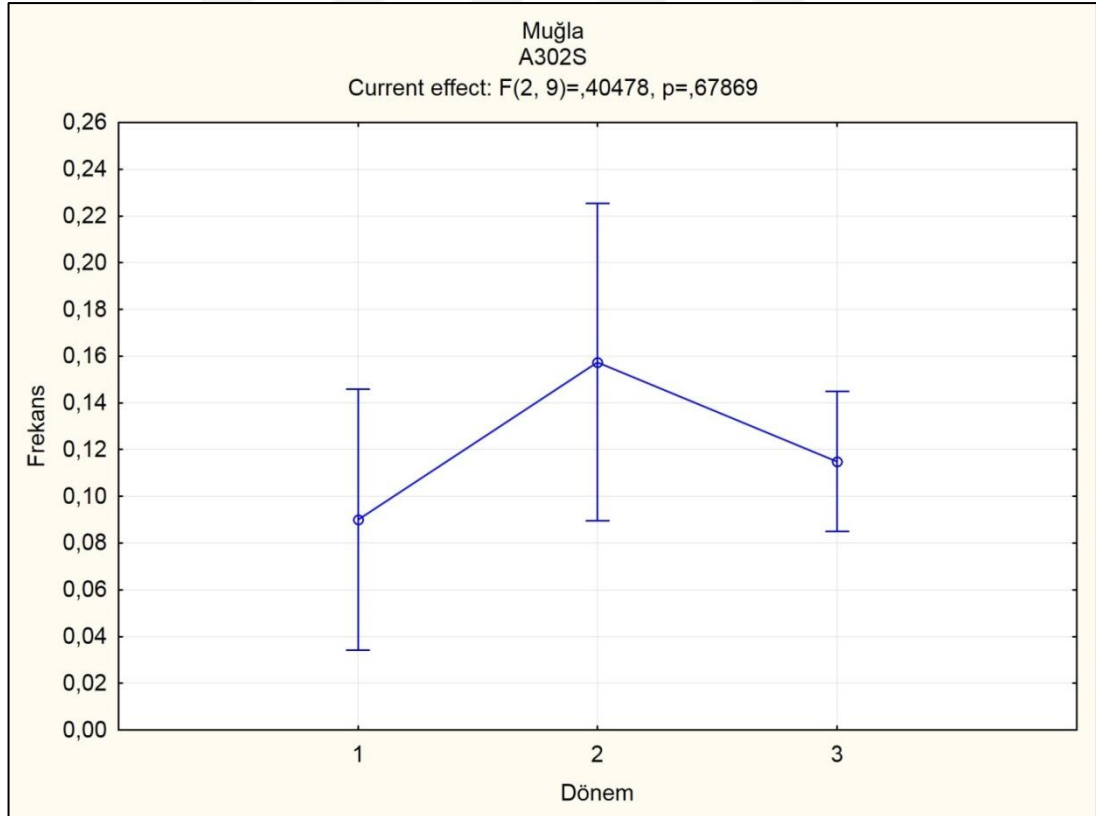
#### 3.3.2.2.1. Muğla ilinde rdl direncine dair bulgular

Muğla ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen analizlerin sonuçlarına göre birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait

A302S mutasyon frekans değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $P>0.05$ ) (Şekil 3.41.). A302S mutasyon frekansı Muğla ilinde insektisit baskısının yoğun olduğu ikinci örnekleme döneminde en yüksek frekans değerine ulaşmıştır (0.16) (Çizelge 3.21.). A302S mutasyonu açısından heterozigot dirençli bireylerin genotip frekansı birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre sırasıyla %15, %5 ve %23, homozigot dirençli bireylerin genotip frekansı sırasıya %1, %13 ve %5 olarak belirlenmiştir. Muğla ilinde Köyceğiz ve Gökova alt lokasyonlarına ait birinci örnekleme dönemi sonuçlarında dirençli bireyle karşılaşılmaştır (Çizelge 3.22.).

Çizelge 3.21. Muğla ilinden elde edilen *rdl* mutasyon ve genotip frekans değerleri.

Muğla	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)		
		SS	RS	RR	SS	RS	RR
Birinci Dönem	0.09	50	9	1	83	15	1
İkinci Dönem	0.16	50	2	8	82	5	13
Üçüncü Dönem	0.12	44	13	3	72	23	5



Şekil 3.41. Muğla ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,01151, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
		,09000	,15750	,11500
1	1		0,659811	0,942356
2	2	0,659811		0,844014
3	3	0,942356	0,844014	

Şekil 3.41. devamı

Çizelge 3.22. Muğla iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *rdl* geni direnç genotip frekansı değerleri (%).

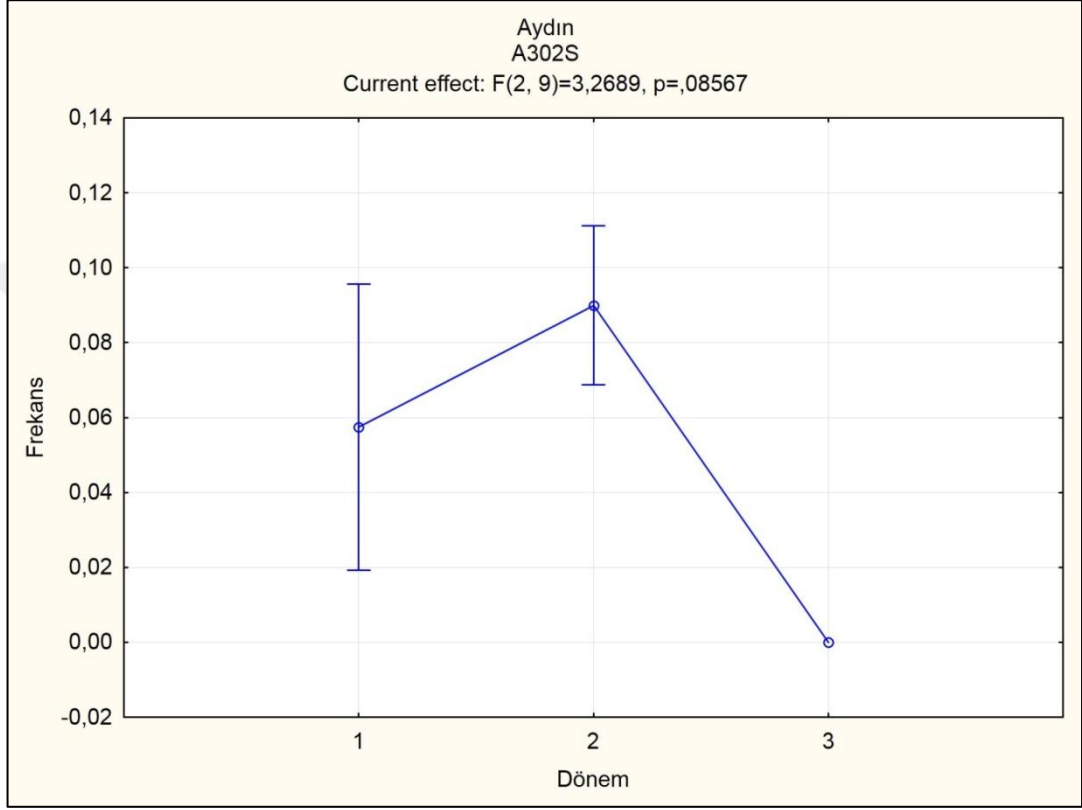
	SS	RS	RR
Pop-1 Birinci Dönem	100	0	0
Pop-1 İkinci Dönem	93	0	7
Pop-1 Üçüncü Dönem	73	27	0
Pop-2 Birinci Dönem	73	27	0
Pop-2 İkinci Dönem	93	7	0
Pop-2 Üçüncü Dönem	73	20	7
Pop-3 Birinci Dönem	60	33	7
Pop-3 İkinci Dönem	67	0	37
Pop-3 Üçüncü Dönem	73	20	7
Pop-4 Birinci Dönem	100	0	0
Pop-4 İkinci Dönem	73	14	13
Pop-4 Üçüncü Dönem	64	22	14

#### 3.3.2.2.2. Aydın ilinde *rdl* direncine dair bulgular

Aydın ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen PCR-RFLP yöntemi sonuçlarına göre birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait A302S mutasyon frekans değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $P > 0,05$ ) (Şekil 3.42.). A302S mutasyon frekansı insektisit baskısının yoğun olduğu ikinci örnekleme döneminde Aydın ili için en yüksek frekans değerine ulaşmıştır (0,09) (Çizelge 3.23.).

Çizelge 3.23. Aydın ilinden elde edilen *rdl* mutasyon ve genotip frekans değerleri

Aydın	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)		
		SS	RS	RR	SS	RS	RR
Birinci Dönem	0.06	53	7	0	88	12	0
İkinci Dönem	0.09	52	6	2	87	8	5
Üçüncü Dönem	0	60	0	0	100	0	0



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00254, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,05750	,09000	0,0000
2	2	0,646974	0,289572	0,075924
3	3	0,289572	0,075924	

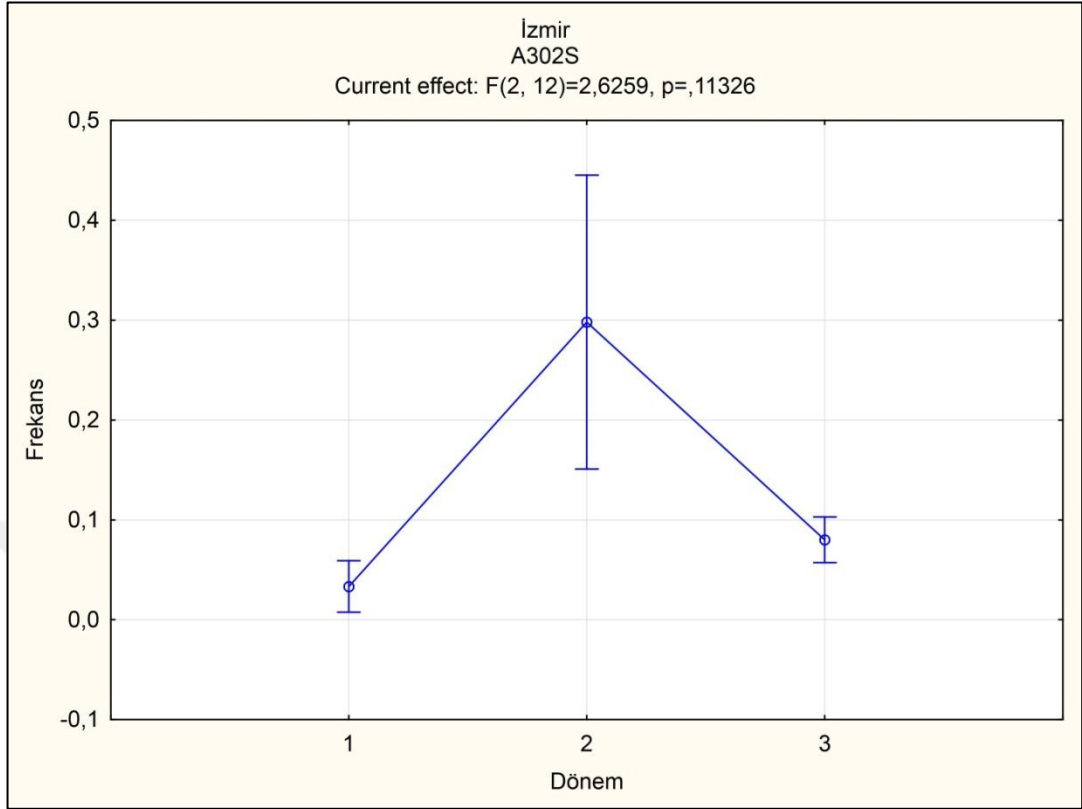
Şekil 3.42. Aydın ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

**Çizelge 3.24. Aydın iline ait alt lokasyonlardan elde edilen rdl direnç genotip frekansı değerleri.**

	<b>SS</b>	<b>RS</b>	<b>RR</b>
<b>Pop-5 Birinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-5 İkinci Dönem</b>	80	13	7
<b>Pop-5 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-6 Birinci Dönem</b>	67	33	0
<b>Pop-6 İkinci Dönem</b>	87	6	7
<b>Pop-6 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-7 Birinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-7 İkinci Dönem</b>	80	20	0
<b>Pop-7 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-8 Birinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-8 İkinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-8 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0

A302S mutasyonu açısından birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre heterozigot dirençli bireylerin genotip frekansı sırasıyla %12, %8 ve %0, homozigot dirençli bireylerin genotip frekansı sırasıyla %0, %5 ve %0 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.23.). Aydın ilinde üçüncü örnekleme dönemine ait analizler sonucunda tüm bireyler homozigot duyarlı olarak saptanmıştır. Çine alt lokasyonuna ait birinci örnekleme dönemi sonuçlarında ve Didim-Kuşadası alt lokasyonuna ait ikinci örnekleme dönemi sonuçlarında dirençli bireyler ile karşılaşılmamıştır (Çizelge 3.24.).

### 3.3.2.2.3. İzmir ilinde *rdl* direncine dair bulgular



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = ,04494, df = 12,000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
		,03200	,32600	,09200
1	1		0,113012	0,896481
2	2	0,113012		0,229302
3	3	0,896481	0,229302	

Şekil 3.43. İzmir ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

Çizelge 3.25. İzmir ilinden elde edilen *rdl* mutasyon ve genotip frekans değerleri.

İzmir	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)		
		SS	RS	RR	SS	RS	RR
Birinci Dönem	0.03	70	5	0	93	7	0
İkinci Dönem	0.29	50	6	19	67	8	25
Üçüncü Dönem	0.07	67	5	3	89	7	4

**Çizelge 3.26. İzmir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen rdl direnç geninin genotip frekansı değerleri (%).**

	SS	RS	RR
<b>Pop-9 Birinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-9 İkinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-9 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-10 Birinci Dönem</b>	73	27	0
<b>Pop-10 İkinci Dönem</b>	67	33	0
<b>Pop-10 Üçüncü Dönem</b>	87	13	0
<b>Pop-11 Birinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-11 İkinci Dönem</b>	33	0	67
<b>Pop-11 Üçüncü Dönem</b>	80	13	7
<b>Pop-12 Birinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-12 İkinci Dönem</b>	40	0	60
<b>Pop-12 Üçüncü Dönem</b>	80	7	13
<b>Pop-13 Birinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-13 İkinci Dönem</b>	93	0	7
<b>Pop-13 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0

İzmir iline ait A302S mutasyon frekans değerleri arasında gözlenen mevsimsel varyasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P>0.05$ ) (Şekil 3.43.). A302S mutasyon frekansı insektisit baskısının yoğun olduğu ikinci örnekleme döneminde İzmir ili için en yüksek frekans değerine (0.29) ulaşmıştır (Çizelge 3.25.).

A302S mutasyonu açısından heterozigot dirençli bireylerin genotip frekansı birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre sırasıyla %7, %8 ve %7, homozigot dirençli bireylerin genotip frekansı sırasıyla %0, %25 ve %4 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.25.). Seferihisar alt lokasyonuna ait birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemi sonuçlarında, Çiğli ve Menemen-Aliağa alt lokasyonlarına ait birinci örnekleme dönemi sonuçlarında ve Bornova lokasyonuna ait üçüncü örnekleme dönemi sonuçlarında tüm bireyler homozigot duyarı olarak saptanmıştır. Menemen-Aliağa ve Çiğli alt lokasyonlarına ait ikinci dönem analizleri sonucunda homozigot dirençli genotip oranı sırasıyla %67 ve %60 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.25.).



#### 3.3.2.2.4. Balıkesir ilinde *rdl* direncine dair bulgular

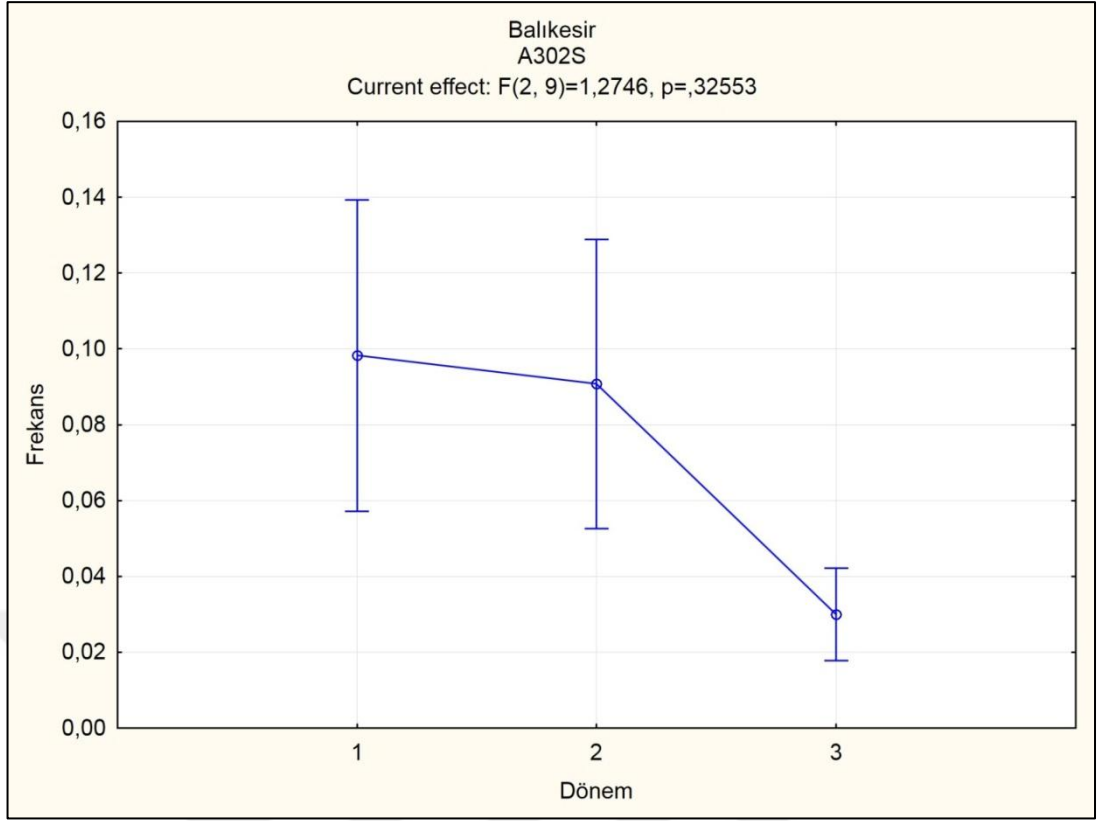
Balıkesir ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen PCR-RFLP yöntemi sonuçlarına göre birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait A302S mutasyon frekans değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $P>0.05$ ) (Şekil 3.44.). A302S mutasyon frekans değerleri birinci örnekleme döneminden üçüncü örnekleme dönemine doğru azalma göstermiştir.

Çizelge 3.27. Balıkesir ilinden elde edilen *rdl* mutasyon ve genotip frekans değerleri.

Balıkesir	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)		
		SS	RS	RR	SS	RS	RR
Birinci Dönem	0.1	53	2	5	88	3	9
İkinci Dönem	0.09	53	3	4	88	5	7
Üçüncü Dönem	0.03	57	3	0	93	7	0

Çizelge 3.28. Balıkesir iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *rdl* direnç genotip frekansı değerleri (%).

	SS	RS	RR
Pop-14 Birinci Dönem	93	7	0
Pop-14 İkinci Dönem	87	0	13
Pop-14 Üçüncü Dönem	100	0	0
Pop-15 Birinci Dönem	93	7	0
Pop-15 İkinci Dönem	100	0	0
Pop-15 Üçüncü Dönem	100	0	0
Pop-16 Birinci Dönem	87	0	13
Pop-16 İkinci Dönem	80	7	13
Pop-16 Üçüncü Dönem	87	13	0
Pop-17 Birinci Dönem	80	0	20
Pop-17 İkinci Dönem	87	0	13
Pop-17 Üçüncü Dönem	93	7	0



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00472, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,09000	0,987059	0,463703
2	2	0,987059		0,548679
3	3	0,463703	0,548679	

**Şekil 3.44. Balıkesir ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.**

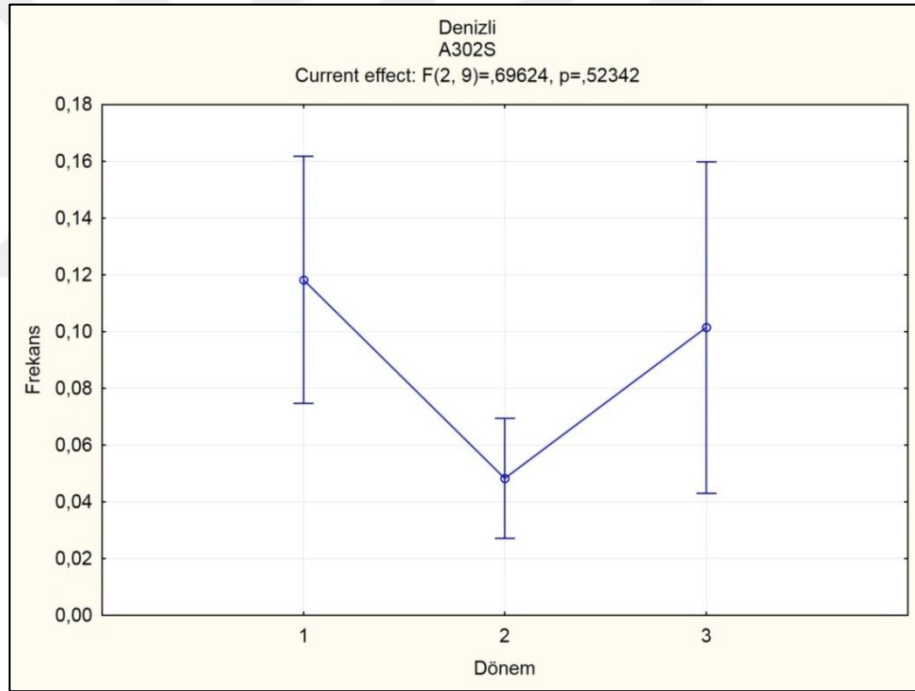
Dönemlere göre mutasyon frekans değerleri sırasıyla 0,1, 0,09 ve 0,03 olarak saptanmıştır (Şekil 3.44.). A302S mutasyonu açısından birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre heterozigot dirençli bireylerin genotip frekansı sırasıyla %3, %5 ve %7, homozigot dirençli bireylerin genotip frekansı sırasıya %9, %7 ve %0 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.27.). Susurluk-Merkez alt lokasyonu için gerçekleştirilen ikinci örnekleme dönemine ait analizler sonucunda tüm bireylerin homozigot duyarlı olarak saptanmış olması (Çizelge 3.28.) Balıkesir iline ait ikinci dönem direnç frekans ortalamasını düşürmüş ve birinci örnekleme dönemine ait il ortalamasının altında kalmasına neden olmuştur.

### 3.3.2.2.5. Denizli ilinde rdl direncine dair bulgular

Denizli ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen PCR-RFLP yöntemi sonuçlarına göre birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait A302S mutasyon frekans değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $P>0.05$ ) (Şekil 3.45.).

Çizelge 3.29. Denizli ilinden elde edilen rdl mutasyon ve genotip frekans değerleri.

Denizli	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)		
		SS	RS	RR	SS	RS	RR
Birinci Dönem	0.12	48	10	2	80	17	3
İkinci Dönem	0.05	55	4	1	93	7	0
Üçüncü Dönem	0.11	49	9	2	83	15	3



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00827, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,11500	,04750	,09750
2	2	0,566527		0,725496
3	3	0,960280	0,725496	

Şekil 3.45. Denizli ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

Denizli ilinde gözlenen mevsimsel A302S mutasyon frekans değişimlerinin Ege Bölgesinde gözlenen genel duruma ters yönde olduğu ve ikinci örnekleme dönemine ait mutasyon frekans değerlerinin, birinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait mutasyon frekans değerlerinin altında olduğu saptanmıştır. Örnekleme dönemlerine göre mutasyon frekans değerleri sırasıyla 0.12, 0.05 ve 0.11 olarak saptanmıştır (Çizelge 3.29.). Pamukkale alt lokasyonunda birinci ve üçüncü dönem analiz sonuçlarına göre heterozigot dirençli genotip oranının sırasıyla %47 ve %40 gibi çok yüksek değerlerde olması (Çizelge 3.30.).

Denizli iline ait ikinci dönem A302S mutasyon frekans ortalamasının birinci ve üçüncü dönemlere ait mutasyon frekans ortalamasının altında kalmasına neden olmuştur. Bu duruma benzer şekilde Pamukkale alt lokasyonunda ikinci dönem analizleri sonucunda tüm bireyler homozigot duyarlı olarak saptanmış (Çizelge 3.30.) ve insektisit baskısının daha fazla olduğu ikinci döneme ait il mutasyon frekans ortalamasının beklenen değerlerin altında kalmasına neden olmuştur.

**Çizelge 3.30. Denizli iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *rdl* geninin direnç genotip frekansı değerleri (%).**

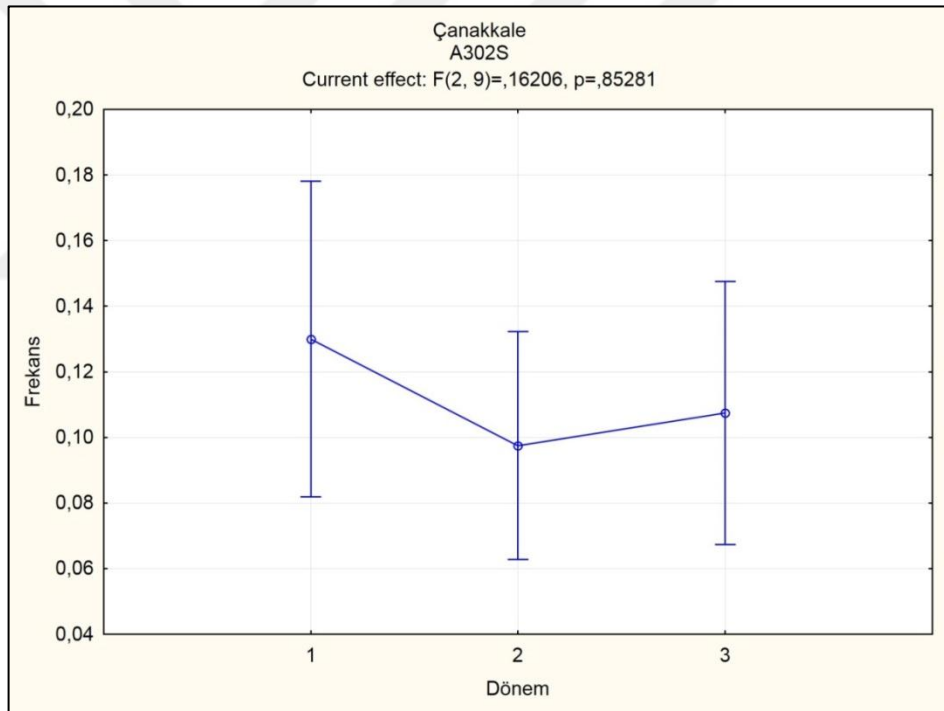
	SS	RS	RR
<b>Pop-18 Birinci Dönem</b>	87	0	13
<b>Pop-18 İkinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-18 Üçüncü Dönem</b>	87	13	0
<b>Pop-19 Birinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-19 İkinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-19 Üçüncü Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-20 Birinci Dönem</b>	80	20	0
<b>Pop-20 İkinci Dönem</b>	87	13	0
<b>Pop-20 Üçüncü Dönem</b>	87	13	0
<b>Pop-21 Birinci Dönem</b>	53	47	0
<b>Pop-21 İkinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-21 Üçüncü Dönem</b>	60	27	13

### 3.3.2.2.6. Çanakkale ilinde rdl direncine dair bulgular

Çanakkale ilinden her üç toplama döneminde örneklenen sivrisinekler ile gerçekleştirilen analizlerden elde edilen sonuçlara göre birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait A302S mutasyon frekans değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $P>0.05$ ) (Şekil 3.46.).

Çizelge 3.31. Çanakkale ilinden elde edilen rdl mutasyon ve genotip frekans değerleri.

Çanakkale	A302S Mutasyon Frekansı	Genotip Sayısı			Genotip Frekansı (%)		
		SS	RS	RR	SS	RS	RR
Birinci Dönem	0.13	46	14	0	77	23	0
İkinci Dönem	0.09	50	9	1	82	15	3
Üçüncü Dönem	0.11	51	5	4	85	8	7



Tukey HSD test; variable Frekans (Spreadsheet1)				
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Between MS = ,00800, df = 9,0000				
Cell No.	Dönem	{1}	{2}	{3}
1	1	,12500	0,969652	0,946794
2	2	0,969652		0,996632
3	3	0,946794	0,996632	

Şekil 3.46. Çanakkale ilinde A302S mutasyon frekansının mevsimsel varyasyonu ve Tukey test sonuçlarına göre dönemler arasındaki farklılıklar.

Denizli ilinde gözlenen duruma benzer bir şekilde, Çanakkale ilinde gözlenen mevsimsel A302S mutasyon frekans değişimlerinin Ege Bölgesinde gözlenen genel duruma ters yönde olduğu ve ikinci örnekleme dönemine ait mutasyon frekans değerlerinin, birinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine ait mutasyon frekans değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır. Örnekleme dönemlerine göre mutasyon frekans değerleri sırasıyla 0.13, 0.09 ve 0.11 olarak saptanmıştır (Çizelge 3.31.). Gelibolu ve Ezine alt lokasyonlarında birinci dönem analiz sonuçlarına göre heterozigot dirençli genotip oranının sırasıyla %33 ve %47 gibi çok yüksek değerlerde olması ve Gelibolu alt lokasyonda ikinci dönem analizleri sonucunda tüm bireylerin homozigot duyarlı olarak saptanmış olması (Çizelge 3.32.). Çanakkale iline ait ikinci dönem A302S mutasyon frekans ortalamasının birinci ve üçüncü dönemlere ait mutasyon frekans ortalamasının altında kalmasına neden olmuştur.

**Çizelge 3.32. Çanakkale iline ait alt lokasyonlardan elde edilen *rdl* direnç genotip frekansı değerleri.**

	SS	RS	RR
<b>Pop-22 Birinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-22 İkinci Dönem</b>	73	20	7
<b>Pop-22 Üçüncü Dönem</b>	67	20	13
<b>Pop-23 Birinci Dönem</b>	67	33	0
<b>Pop-23 İkinci Dönem</b>	100	0	0
<b>Pop-23 Üçüncü Dönem</b>	87	6	7
<b>Pop-24 Birinci Dönem</b>	53	47	0
<b>Pop-24 İkinci Dönem</b>	80	20	0
<b>Pop-24 Üçüncü Dönem</b>	93	0	7
<b>Pop-25 Birinci Dönem</b>	93	7	0
<b>Pop-25 İkinci Dönem</b>	80	20	0
<b>Pop-25 Üçüncü Dönem</b>	93	7	0

### 3.3.3. Çoklu direnç durumuna ait bulgular

Hedef bölge duyarsızlaşmasına neden olan *vssc* genindeki mutasyonların belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen sekans analizleri ve *rdl* genindeki mutasyonların belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilen PCR-RFLP analizleri sonucunda her üç toplama dönemine ait toplam 464 bireyden 69 tanesinde *kdr* ve *rdl* mutasyonlarının her ikisinin birlikte görüldüğü çoklu direnç durumu ile karşılaşılmıştır. Birinci toplama dönemi için 14, ikinci toplama dönemi için 33 ve üçüncü toplama dönemi için 22 bireyde gözlenen çoklu direnç durumu dönemler açısından ele alındığında Ege Bölgesinde çoklu dirence sahip bireylerin sayısının insektisit baskısı altındaki populasyonlarda arttığı görülmektedir. Muğla ili alt lokasyonlarından; Gökova alt lokasyonunda 2, Datça alt lokasyonunda 1, Fethiye alt lokasyonunda 6 ve Köyceğiz alt lokasyonunda 2 bireyde karşılaşılan çoklu direnç durumuna sahip bireyler Ek. A'da görülmektedir. Aydın ilinde karşılaşılan çoklu direnç durumu Ek. B'de görülmektedir. Çine alt lokasyonunda 1, Söke alt lokasyonunda 4 ve Didim-Kuşadası alt lokasyonunda 2 bireyde çoklu direnç durumu ile karşılaşılmıştır. İzmir ili alt lokasyonlarından Bergama alt lokasyonunda 5, Menemen-Aliğa alt lokasyonunda 6 ve Çiğli alt lokasyonunda 7 bireyde karşılaşılan çoklu direnç durumu Ek. C'de görülmektedir. Balıkesir ilinden örneklenen ve her iki mutasyonu birden taşıyan bireyler Ek. D'de görülmektedir. Susurluk-Merkez alt lokasyonunda 1 bireyde, Ayvalık alt lokasyonunda 3 bireyde, Gömeç-Burhaniye alt lokasyonunda 2 bireyde çoklu direnç durumu ile karşılaşılmıştır. Denizli ilinden örneklenen ve her iki mutasyonu birden taşıyan bireyler Ek. E'de görülmektedir. Çivril alt lokasyonunda 5 bireyde, Merkez alt lokasyonunda 1 bireyde, Beyağaç alt lokasyonunda 3 bireyde ve Pamukkale alt lokasyonunda 4 bireyde çoklu direnç durumu ile karşılaşılmıştır. Çanakkale ili alt lokasyonlarından Gökçeada alt lokasyonunda 5, Gelibolu alt lokasyonunda 1, Ezine alt lokasyonunda 5 ve Ayvacık alt lokasyonunda 3 bireyde karşılaşılan çoklu direnç durumu Ek. F'de sunulmuştur.

### 3.4. Tartışma ve Sonuç

#### 3.4.1. Sodyum kanal proteinlerinin duyarsızlaşması

Piretroit grubu insektisitler ve DDT insektisitinin zararlı böcek populasyonları üzerinde oluşturduğu insektisit baskısına bir cevap olarak gelişen *kdr* direnci *Culex* cinsi sivrisinekler üzerinde gerçekleştirilen birçok çalışmada rapor edilmiştir (Torres vd., 1999; Xu vd., 2005; Xu vd., 2006; Song vd., 2007; Wondji vd., 2008; Chen vd., 2010; Wang vd., 2012; Kioulos vd., 2014). *kdr* direncinin resesif kalıtım göstermesi (Kioulos vd., 2014; Scott vd., 2015) nedeni ile direnç fenotipinin ifade edildiği genotip olan homozigot dirençli (RR) bireylerin populasyondaki oranı direnç çalışmaları açısından büyük önem kazanmaktadır. Tez çalışması kapsamında altı il için gerçekleştirilen sekans analizlerinin ortalama sonuçlarına göre homozigot *kdr* genotip oranının oldukça yüksek ( $\geq 60\%$ ) olmasının Ege Bölgesinde önemli seviyelerde piretroit ve DDT direncinin bulunduğu dair bir kanıt olduğu düşünülmektedir.

Sodyum kanal geninin domain-II kısmının sekans analizlerinden elde ettiğimiz sonuçlara göre Ege Bölgesine ait ortalama L1014F mutasyon frekans değerleri birinci, ikinci ve üçüncü uygulama dönemlerine göre sırasıyla 0.24-0.06 ve 0.30 olarak belirlenmiştir. Bu frekans değerleri günümüzde gerçekleştirilen sivrisinek mücadele programlarında yoğun olarak kullanılan piretroit grubu insektisitlerin ve geçmişte uzun yıllar kullanılmış olan DDT insektisitinin sivrisinek populasyonları üzerinde oluşturduğu insektisit baskısına işaret etmektedir. Tez çalışması kapsamında örnekleme gerçekleştirilen bazı populasyonlarda, sivrisinek mücadele programlarının yoğunluğunun ve dolayısı ile populasyonlar üzerindeki insektisit baskısının arttığı ikinci örnekleme dönemine ait mutasyon frekans değerlerinin birinci ve üçüncü dönemlere ait frekans değerlerinin altında olması bu alanlarda gerçekleştirilen sivrisinek kontrol çalışmalarının beklenenden daha erken başlamış olabileceği, tarımsal mücadelenin direnç durumuna olan katkısı ya da L1014F mutasyonunun beraberinde getirdiği uyum bedelinin diğer mutasyonlar üzerine olan avantajı gibi durumlara işaret etmektedir.

WHO direnç testleri ile belirlenen direnç seviyeleri populasyonlardaki genel direnç durumu hakkında önemli bilgiler sağlarken hangi direnç mekanizmalarının baskın



olduğu ve kesin direnç seviyesi hakkında bilgiler vermezler (Scott vd., 2015). Bu nedenle direnç testleriyle belirlenen piretroit direnç seviyeleri ile *kdr* mutasyon frekans seviyeleri arasındaki uyumsuzluğun nedeninin bu populasyonlardaki muhtemel metabolik direnç mekanizmalarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tez çalışmamızın ikinci bölümünde gerçekleştirdiğimiz direnç testlerinin sonuçlarına göre belirlediğimiz düşük deltametrin direncine karşılık L1014F mutasyon frekansının orta seviyelerde olması, Yunanistan'dan örneklenen *Cx. pipiens* türü sivrisinek populasyonları üzerinde gerçekleştirilen direnç testlerinin sonuçlarına göre belirlenen düşük deltametrin direnci ve 0.28-0.63 arasındaki L1014F mutasyon frekans değerleri (Kioulos vd., 2014) ile uyumludur. Bu durum *kdr* kalıtımının resesif karakterde olması nedeni ile insektisit direncinin ifade edildiği homozigot F/F dirençli genotip frekansının düşük olması ile açıklanmaktadır (Kioulos vd., 2014). Çalışmamızda örnekleme dönemlerine göre sırasıyla %8.9-4.1 ve 17.7 olarak belirlenen F/F homozigot genotip frekansları bu sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Batı Afrika'da gerçekleştirilen bir çalışmada *Cx. pipiens* türü sivrisinek populasyonlarında belirlenen yüksek seviyelerdeki DDT ve permetrin direncinin yüksek *kdr* frekans değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. *Kdr* frekans değerlerinin düşük olduğu populasyonlarda gözlenen yüksek direnç durumunun metabolik direnç mekanizmalarından kaynaklandığı belirlenmiştir (Corbel vd., 2007). Tez çalışmamızın sonuçlarına göre piretroit ve DDT direncinin yüksek ancak *kdr* direncinin düşük olduğu populasyonlar muhtemel metabolik direnç mekanizmalarına işaret etmektedirler.

Zararlılardaki insektisit direnci üzerine yapılmış olan literatür çalışmalarında L1014C mutasyonunun varlığı üzerine sınırlı sayıda kaynak bulunmaktadır. *An. sinensis* türü sivrisinek populasyonlarında L1014C mutasyon frekans değerlerinin %10-32 arasında, L1014F mutasyon frekans değerlerinin ise %52-83 arasında değiştiği belirlenmiştir (Zhong vd., 2013). Aynı çalışmada insektisitlerin neden olduğu farklı seleksiyon baskılarından kaynaklanan lokal direnç farklılıkları belirlenirken populasyonlarda gözlenen genel direnç durumuna hedef bölge duyarsızlaşması ve metabolik detoksifikasyon mekanizmalarının neden olabileceği vurgulanmıştır. Kore'den örneklenen *An. sinensis* populasyonlarında L1014C mutasyon frekansı %5 olarak belirlenirken L1014F mutasyon frekansı %25-96.6 olarak belirlenmiştir (Kim vd., 2007). *Cx. pipiens* türü ile gerçekleştirilen bir

araştırmada L1014F (%6.8-76.2) ve L1014S (%2.4-28.6) mutasyonlarına ek olarak L1014C mutasyonu belirlenmiş ancak mutasyon frekans değeri verilmemiştir (Wang vd., 2012). Kosta Rika ve Nikaragua *An. albimanus* populasyonlarında L1014C mutasyonun varlığı rapor edilmiştir (C. Lol vd., 2013). Çin'den örneklenen *An. sinensis* populasyonlarında L1014C mutasyon frekansı %27.20 olarak belirlenmiş, örneklenen altı populasyondan ikisinde baskın alel L1014C olarak belirlenirken  populasyonda L1014F baskın alel olarak saptanmış ve bir populasyonda L1014C ve L1014F mutasyon frekans değerlerinin aynı olduğu belirlenmiştir (Zhang vd., 2015). Bu sonuçlar literatürde çok nadir rastlanılan mutasyonlar olan L1014S ve L1014C mutasyonlarının dünyadaki herhangi bir populasyonda düşük frekans değerlerinden-çok yüksek frekans seviyelerine kadar varyasyon gösterebileceğine işaret etmektedir ve tez çalışmamız sonucunda belirlediğimiz mutasyon frekans değerlerinin düşük, orta ve yüksek seviyeler arasında varyasyon göstermesi ile uyumludur.

Doğu Akdeniz bölgesinde ilk kez rapor edilen ve piretroit direnci ile ilişkili olduğu dşnlen L1014C mutasyonunun Ege Bölgesi populasyonlarında ortalama olarak  $\geq$ %53 gibi çok yüksek bir frekansta bulunmuş olması ve baskın alel durumunda olması tez çalışmamızın ilgi çekici sonuçlarından biridir (Taşkın vd., 2015).

Ege Bölgesi populasyonları üzerinde gerçekleştirilen direnç testleri sonuçlarına göre (2. Bölüm) permetrin direncinin deltametrin direncinden çok daha yüksek seviyelerde olmasının bu alandaki mücadele çalışmalarında permetrin insektisitinin daha fazla tercih edildiğine dair bir işaret olabileceği ve çok yüksek seviyelerdeki L1014C mutasyon frekanslarının permetrin ya da diğer tip-I piretroit grubu insektisitlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

L1014C mutasyon frekanslarının insektisit baskısının bulunmadığı kış döneminde belirgin olarak azalmasına bu mutasyonun beraberinde getirdiği yüksek uyum bedeli ve insektisit baskısı altında L1014C mutasyonunun daha fazla direnç sağlaması gibi faktörlerin neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışılan altı ile ait L1014C ve L1014F mutasyon frekanslarının dönemlere göre değişimlerinin birbirlerine zıt yönde olması bu aleller arasında ciddi bir rekabet olduğuna işaret etmektedir. Örnekleme gerçekleştirilen tüm illerde insektisit baskısı altındaki L1014C mutasyon frekans değerlerinde artış gözlenirken L1014F mutasyon frekanslarında azalma gözlenmiştir. Direnç alellerinin insektisit baskısı altındaki bireylere önemli bir uyum

avantajı sağlayarak direnç mutasyon frekanslarında çok hızlı bir artışa neden oldukları bilinmektedir (Rivero, 2011). İnsektisit seleksiyon baskısının bulunmadığı alanlarda bu durum tam tersi yönde işleyerek direnç alel frekanslarının azalmasına neden olmaktadır (Hardstone vd., 2009). insektisit baskısının bulunmadığı kış dönemini takiben gerçekleştirilen üçüncü dönem örneklemelerinin sonuçlarına göre L1014C mutasyon frekanslarındaki azalmalar L1014C direnç alelinin beraberinde önemli bir uyum bedeli getirdiğine işaret etmektedir.

Tez çalışması kapsamında 1014. kodonun üçüncü pozisyonunda Leu→Phe değişimine neden olan TTA→ TTT değişimi ve TTA→TTC değişimlerinin her ikisine birden rastlanılmıştır. Daha önce sadece *An. sinensis* (Zhong vd., 2013) ve *Cx. quinquefasciatus* (Wondji vd., 2008) türlerinde rapor edilen ve *Cx. pipiens* türü ile gerçekleştirilen çalışmalar açısından bir ilk olan bu durum ile birinci döneme ait Pop 2,5,9 ve üçüncü döneme ait Pop 3'te karşılaşılmıştır.

Ege Bölgesi popülasyonlarında L1014 duyarlı alel frekanslarının tüm örnekleme dönemleri için çok düşük (0.07, 0.11 ve 0.17) olarak belirlenmiş olması ülkemizde sivrisinek kontrol çalışmalarının gerçekleştirilmediği dönemlerde dahi ciddi bir insektisit baskısına işaret etmektedir. Sodyum kanal genindeki *kdr* mutasyon frekanslarının çok yüksek oluşuna ilişkin bulgularımız Ege Bölgesinde piretroit baskısının yılın her döneminde popülasyonlar üzerinde etkili olduğu ve duyarlı alel frekanslarını azalttığı yönündeki yaklaşımımızı desteklemektedir.

L1014C ve L101F mutasyonlarının her ikisinin de Ege Bölgesi popülasyonlarında bulunuyor oluşu çalışmamızın ilgi çekici sonuçlarından bir diğeridir. Çin (Zhong vd., 2013; Zhang vd., 2015) ve Kore (Kim vd., 2007) popülasyonlarında varlığı gösterilmiş olan ancak Akdeniz bölgesinde şu anada kadar rapor edilmemiş olan bu durumun piretroit direncinin Ege Bölgesindeki yaygınlığına bir kanıt olduğu düşünülmektedir (Taşkın vd., 2015).

Birçok zararlı türünde hedef bölge duyarsızlaşmasına neden olan *kdr* mutasyonlarının çoklu çoklu orijinini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Alon vd., 2006; Pinto vd., 2007; Rinkevich vd., 2012a, 2012b). *An. gambiae* türünde *kdr* lokusu ile yapılan analizler sonucunda *kdr* alellerinin en az dört bağımsız orijini olduğu gösterilmiştir ve zararlı popülasyonlarında gözlenen yüksek direnç mutasyon frekanslarının çoklu orijin durumunu desteklediği bilinmektedir (Rinkevich vd.,

2012). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda L1014C mutasyonunun çalışılan tüm illerde çok yüksek frekans değerlerinde oluşu bu mutasyonun farklı bölgelerde kökenlenerek yayılmış olabileceğine işaret etmektedir.

*Cx. pipiens*'te metabolik dirence neden olan esteraz genlerindeki duplikasyonun tek bir noktadan kökenlendiği ve göç yolu ile yayıldığı rapor edilmiştir (Pinto, 2007). Tek bir noktadan kökenlenip global olarak yayılan p450 aleli *Drosophila melanogaster* türü ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Daborn vd., 2002).

Tez çalışması ile belirlenen L1014C mutasyon frekans değerlerinin L1014F mutasyon frekans değerlerinden çok daha yüksek olmasının Leu-Cyc değişiminin Ege Bölgesine uzun bir süre önce gelerek bu bölgedeki çevresel şartlar altında *Cx. pipiens* popülasyonlarında seçilerek yaygınlaştığı ihtimali ile açıklanabileceği düşünülmektedir (Taşkın vd., 2015).

Sivrisineklerin birkaç yüz metre ile kısıtlı olan uçuş mesafeleri (Tsuda vd., 2001; Fonzi vd., 2015) çok uzak alanlara ulaşmalarında önemli bir engel oluşturmaktadır. Otostopçu türler olarak bilinen sivrisineklerin hava, kara ve deniz taşımacılığı vasıtası ile buldukları bölgelerden çok uzak alanlara pasif olarak taşınarak buralardaki popülasyonların genetik yapılarını değiştirdikleri ve direnç genlerini taşıdıkları çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (Pasteur vd., 1995; Huber vd., 2004; Fonzi vd., 2015).

*Cx. pipiens* türü ile günümüze kadar gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda L1014C mutasyonunun sadece Çin'de rapor edilmiş olması (Wang vd., 2012) ve ardından tez çalışmamız ile Ege Bölgesinde yüksek frekans değerlerinde belirlenmiş olması bu mutasyonu taşıyan sivrisineklerin insan etkisi ile Çin'den ülkemize taşınmış olabileceğine işaret etmektedir. L1014C mutasyonunun tek noktadan kökenlenerek ülkemize taşınmış olabileceği ihtimalini vurgulayan bu ikinci yaklaşım, direnç genlerinin yanı sıra birçok ölümcül hastalığın da benzer şekilde taşınarak ülkemiz açısından bir tehdit unsuru oluşabileceğini vurgulamaktadır.

Literatür çalışmalarında direnç alelerinin çoklu orjinini ve tek noktadan orjinlenmesini destekleyen çalışmalar arasındaki farklılıkların temelinde direnç alelerinin yeni bir popülasyona gelmesi ve devamlılığını etkileyen faktörler bulunmaktadır. Alelerin duyarlılıktan dirençli duruma geçişlerine neden olan mutasyon oranı, bu alelerin lehine ve aleyne olan seleksiyon baskısının şiddeti ve bu

alelerin taşınma (insan etkisi de dahil olmak üzere) oranı bu faktörlerin en önemlileri olarak gösterilmektedir (Rinkevich vd., 2012). Tez çalışması kapsamında, literatür çalışmaları ile çok nadir olarak rapor edilen L1014S mutasyonu ile karşılaşılmamıştır. Sodyum kanal genindeki L1014S ve L1014C mutasyonlarının tercih edilme nedenleri henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, Leu-Ser değişimi esnasında serin amino asiti ile benzer özelliklerde olan sistein amino asitinin ortaya çıkmış olabileceği ihtimali vurgulanırken L/C ve F/C heterozigot bireylerde hangi alelin ifade edileceğinin araştırılması gerektiği öne sürülmüştür (Kim vd., 2007).

*Kdr* mutasyonlarının (L1014F/C/S) sivrisinek populasyonlarında farklı seviyelerde direnç gelişimine neden olmaları ve beraberlerinde getirdikleri uyum bedellerinin değişkenlik göstermesi nedeni ile direnç alellerinin dağılımlarının nedenleri tam olarak bilinmemektedir (Scott vd., 2015). İnsektisit direnç mekanizmasının beraberinde getirdiği uyum bedelinin insektisit baskısı altında olmayan bölgelerdeki direnç fenotiplerini değiştirebilmesi ve duyarlı bireylerin sayısında artışa neden olabilmesi (Hardstone vd., 2009), uyum avantajı sonucunda mücadele çalışmalarının hemen ardından populasyonlardaki direnç mutasyon frekanslarında çok hızlı bir artışa neden olabilmesi (Rivero, 2011), ve diğer birçok çevresel ve biyolojik faktör direnç alellerinin dağılımını ve yaygınlığını etkilemektedir. Türkiye'nin Ege ve Akdeniz Bölgelerinden toplanan *M. domestica* örneklerinde *vssc-1* geni PCR ile çoğaltılmış ve *kdr* bölgelerini kodlayan kısımlarının baz dizi analizleri yapılmış ve sonuçta direnç alellerinin ülkemiz genelinde yaygın olarak bulunduğu belirlenmiştir. Yine bu çalışma ile piretroid direnç alel frekanslarının sıcaklığa bağlı olarak değişebileceği konusundaki bulgulara (Rinkevich vd., 2007) paralel sonuçlar elde edilmiştir (Taşkın vd., 2011). Bu sonuçlar çevresel faktörlerin farklı seviyelerde direnç gelişimine neden olabileceğine dikkat çekmektedir.

L1014F ve L1014C mutasyonlarının bir arada değerlendirildiği analizlerde tüm dönemler ve tüm lokasyonlar için belirlenen frekanslar Hardy-Weinberg dengesinden anlamlı bir sapma göstermemiştir ( $P>0.05$ ). L1014F ve L1014C mutasyonları birbirlerinden bağımsız değerlendirildiklerinde çalışılan populasyonların çoğunlukla HWE dışında olduğu saptanmıştır ( $P<0.05$ ) ve bu durumun dirençli ve duyarlı alellerin çevre şartlarına uyumlarında önemli farklılıklara işaret ettiği ve Ege

Bölgesindeki insektisit baskısının HWE dışında olan populasyonlarda alel frekanslarında değişimlere neden olduğu düşünülmektedir.

Tez çalışması kapsamında örneklenen ikinci döneme ait *Cx. pipiens* populasyonlarının RAPD belirteçleri ile karakterizasyonuna dayalı tez çalışmasından elde edilen bulgulara göre Ege Bölgesi populasyonları için gen akışı değeri ( $N_m=6.61$ ) oldukça yüksek ve genetik farklılaşma değeri ( $G_{ST}=0.037$ ) düşük olarak saptanmıştır (Kılıç, 2015). *kdr* direncinin Ege Bölgesinde iller seviyesinde önemli ölçüde homojen bir yapıda olmasının nedeninin çalışılan populasyonlar arasında yüksek seviyedeki gen akışından ve düşük genetik farklılaşmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Günümüze kadar *kdr* mutasyonları üzerine gerçekleştirilmiş olan çalışmalar birçok noktaya açıklık getirmiş olsa da mevcut piretroit baskısından kaynaklanan yeni mutasyonların ortaya çıkma ihtimali, direnç alellerinin frekansını sınırlayan evrimsel ve fizyolojik faktörlerin etkileri, piretroit reseptör bölgesi dışında lokalize olan mutasyonların piretroit direncine olan katkıları gibi konulara hala kesin cevaplar verilememiştir (Rinkevich vd., 2013). Piretroit grubu insektisitlere karşı temel direnç kazanım mekanizmalarından biri olan hedef bölge duyarsızlaşmasına dair bulgularımız bu alanda gerçekleştirilecek olan bilimsel çalışmalar açısından önemli bilgiler sağlayacak niteliktedir. *kdr* direnci ve diğer direnç kazanım mekanizmalarından olan metabolik detoksifikasyon yolu ile kazanılan direnç durumunun olası etkileri birlikte değerlendirildiğinde, Ege Bölgesi populasyonlarındaki mevcut direnç durumunun ve yakın gelecekteki muhtemel durumunun endişe verici boyutlarda olduğu açıktır. *Cx. pipiens* populasyonlarında gözlenen *kdr* direncinin global bir problem olarak ele alınması ve yakın gelecekte planlanacak olan sivrisinek kontrol çalışmalarına dahil edilmesi mücadele programlarının başarısı açısından büyük önem taşımaktadır.

#### **3.4.2. GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması**

Tez çalışmasının bu bölümünde PCR-RFLP testi ile belirlenen A302S mutasyon frekans değerleri arasında önemli bir mevsimsel varyasyon ile karşılaşılmamıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü örnekleme dönemlerine göre 0.09, 0.13 ve 0.08 olarak

belirlenen düşük mutasyon frekansları tez çalışmasının ikinci bölümünde gerçekleştirilen direnç testlerinden elde edilen düşük dieldrin direncini gösteren sonuçlar ile uyumludur. Bu sonuçlar Ege Bölgesinde gözlenen organoklor direncinin büyük oranda hedef bölge duyarsızlaşma mekanizması ile sağlandığına işaret etmektedir.

Tez çalışması kapsamında örneklenen illere ait A302S mutasyon frekans değerlerinin ortalamaları ile elde edilen Ege Bölgesi genel direnç durumunun dönemler arasında belirgin farklılık göstermemesine karşın en yüksek frekans değerlerinin insektisit baskısının bulunduğu ikinci örnekleme dönemi sonuçlarından elde edilmiş olması ve mutasyon frekanslarının kış döneminde azalarak duyarlılığın artıyor olması güçlü bir uyum bedeline işaret etmektedir (Berticat vd., 2008). Homozigot dirençli bireylerin genotip frekanslarının düşük ve homozigot duyarlı bireylerin genotip frekanslarının çok yüksek olarak belirlenmiş olmasının, homozigot dirençli bireylerin *rdd* direncine neden olan insektisitlerden kaynaklanan seleksiyon baskısının çok yoğun olmadığı Ege Bölgesinde uyum bedelinden kaynaklanan bir dezavantaja sahip olduklarına dair bir kanıt olduğu düşünülmektedir. Sivrisinek mücadelesinde kullanımı çok kısıtlı olan organoklorlu insektisitlere karşı gözlenen düşük direnç durumunun bu insektisitlerin geçmişte uzun yıllar kullanımlarından kaynaklanan ve Ege Bölgesi popülasyonları üzerindeki etkisi az olmakla beraber halen devam eden sürekli bir seleksiyon baskısına işaret etmektedir.

Ege Bölgesinde ve çalışılan iller seviyesinde homojen bir yapıda olan *rdd* direncinin alt lokasyonlar arasında varyasyon gösterdiğine işaret eden bulgularımız Tantaley vd., (2010) ve Pocquet vd., (2013) ile ortaya konulan, *rdd* direncinin lokasyonlar arasında önemli seviyelerde varyasyon gösterebileceği yönündeki bulgular ile uyumludur. Örnek olarak Muğla ili birinci örnekleme dönemi sonuçlarına göre Pop 1 ve Pop 4 tamamen homozigot duyarlı ilen Pop 3'te homozigot ve heterozigot dirençli bireylerin toplam genotip frekansı %40 ve benzer şekilde Aydın ili için birinci örnekleme dönemi sonuçlarına göre Pop 5 %100 duyarlı iken Pop 6'da homozigot ve heterozigot dirençli bireylerin toplam genotip frekansı %33 olarak belirlenmiştir. Çalışılan diğer iller için de geçerli olan bu durumun lokal insektisit baskıları arasındaki farklılıklar, çevresel faktörler ve direnç alellerinin kalıtsal özellikleri gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Direnç alellerinin yayılma hızını etkileyen en önemli faktörlerden biri kalıtsal özellikleridir. Dominant kalıtım gösteren A302S mutasyonunu taşıyan homozigot dirençli bireylerin populasyonlar arasındaki göçleri sonucunda insektisit baskısı altındaki populasyonlarda kısa sürede yüksek mutasyon ve genotip frekans değerlerinin ortaya çıkması mümkün olabileceği bildirilmiştir (Rinkevich vd., 2012). Tez çalışmamızda ikinci örnekleme dönemine ait Pop 11 ve Pop 12 için sırasıyla %67 ve %60 olarak belirlenen çok yüksek seviyelerdeki homozigot direnç genotip frekanslarının birinci örnekleme döneminde her iki alt lokasyon için %0 ve takip eden üçüncü örnekleme döneminde sırasıyla %7 ve %13 olarak belirlenmiş olmaları ikinci örnekleme döneminde organoklorlu insektisitlerin kullanılmış olabileceğine ya da seleksiyon baskısı altındaki populasyonlardan dirençli bireylerin bu populasyonlara göçlerine işaret etmektedir. Takip eden dönemde homozigot dirençli bireylerin frekansındaki önemli azalmanın A302S alelinin beraberinde getirdiği şiddetli bir uyum bedelinin varlığına dair bir kanıt olduğu düşünülmektedir. Ege Bölgesi için belirlenen genel *rdd* direnç durumunun düşük olmasına karşın, alt lokasyonlarda gözlenebilen yüksek seviyelerdeki direnç durumu mücadele çalışmalarının doğru direnç yönetim stratejilerine uygun olarak gerçekleştirilmemesi halinde meydana gelebilecek potansiyel risk durumunu vurgulamaktadır.

Fipronil (fenilpirazol insektisit grubu) gibi GABA reseptörlerini hedef alan (Castro-Janer vd.,2010; Kristensen vd., 2004, Davari vd., 2007) yeni insektisitlerin üretimi sonucunda bu reseptörlerdeki direnç gelişimine olan katkının dieldrin direncine de sebep olduğu bilinmektedir (Du vd.,2005). *An. stephensi* türünde fipronil ve dieldrin insektisitlerine karşı çapraz direnç gelişimi rapor edilmiştir (Kolaczinski ve Curtis 2001). Fipronil gibi GABA reseptörlerini hedef alarak dieldrin direnç alellerinin yaygınlığını arttırması muhtemel olan insektisitlerin sivrisinek kontrol çalışmalarına dahil edilmesini gerektiren durumlarda populasyonlardaki dieldrin direncinin öncelikli olarak araştırılması gerektiği bildirilmiştir (Du vd., 2005). Tarımsal mücadelede yaygın olarak kullanılan fipronil ve lindan gibi insektisitlerin neden oldukları direnç durumu sonucunda *rdd* mutasyon frekansını arttırdıkları *Cx. pipiens* ve *Ae. albopictus* türleri ile yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Tantaley vd., 2010).



Birinci örnekleme dönemine ait Balıkesir, ikinci örnekleme dönemine ait Muğla, Aydın, İzmir, Balıkesir ve Denizli, üçüncü örnekleme döneme ait Çanakkale, İzmir ve Denizli populasyonlarının HWE dışında olduğu saptanmıştır ( $P < 0.05$ ) ve bu durumun dirençli ve duyarlı alellerin çevre şartlarına uyumlarında önemli farklılıklara işaret ettiği ve Ege Bölgesindeki insektisit baskısının HWE dışında olan populasyonlara ait alel frekanslarında değişimlere neden olduğu düşünülmektedir. Tez çalışmamız kapsamında alt lokasyonlarda gözlenen ani genotip frekans değişimleri bu yaklaşımı desteklemektedir. *Rdl* direncinin Ege Bölgesinde göstermiş olduğu homojen dağılımın gen akışı değerinin oldukça yüksek ( $N_m = 6.61$ ) ve genetik farklılaşma değerinin ( $G_{ST} = 0.037$ ) düşük olmasından (Kılıç, 2015) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tez çalışması kapsamında belirlenen *rdl* direnç mutasyon frekanslarının *kdr* frekanslarına oranla daha düşük olmasının sebebi organoklorlu insektisitlerin piretroit grubu insektisitlere oranla çok daha az kullanılmaları ile açıklanabilir. Siklodinlerin kullanılmalarının yasaklandığı bölgelerde pyrethroidlerin artan kullanımı A302S mutasyonunun doğadaki seçilimini engellemiş olabilir. İnsektisit baskısı altında olmayan *Myzus persicae* populasyonlarında uyum bedelinin yüksek oluşu nedeni ile *Rdl* direncinin düşük frekansta olduğu yönündeki bulgular bu görüşü desteklemektedir (Guillemaud vd., 2003).

Düşük A302S mutasyon frekans değerleri bu mutasyonun Ege Bölgesinde çok düşük bir olasılıkla yakın bir zamanda ortaya çıkmış olabileceği senaryosu ile açıklanabilir. Bu mutasyonu taşıyan sivrisineklerin pasif taşınma ile göçleri sonucunda (Pasteur vd., 1995; Huber vd., 2004; Fonzi vd., 2015) Ege Bölgesine gelerek üremeleri ve Ege Bölgesi populasyonlarında düşük A302S mutasyon frekanslarına neden olabilmeleri mümkündür. *An. gambiae* türü sivrisineklerin orijininin farklı coğrafik bölgelerden kaynaklanmasına rağmen farklı populasyonlarda aynı Ala302Ser mutasyonuna sahip olmaları yönündeki bulgular bu mutasyonun ilk kez ortaya çıktığı bölgeden Afrika kıtasına yayıldığına işaret etmektedir. *Drosophila melanogaster* türündeki Ala302Ser mutasyonunun ortaya çıkışı ve dünyaya yayılışı üzerine olan çalışmalar bu bilgileri desteklemektedir (Du vd., 2005).

İnsektisit direnç durumunun net olarak belirlenebilmesi amacıyla mücadele programlarının başlama tarihi, mücadele yöntemi, kullanılan insektisit türü ve

miktarı gibi bilgilerin güvenilir kaynaklardan sağlanabilmesi gerekmektedir. Ülkemizde bu konudaki güvenilir bilgi eksikliği gerçekleştirilen bilimsel çalışmaların daha tutarlı bir zeminde gerçekleştirilmesini zorlaştırmaktadır.

### 3.4.3. Çoklu direnç durumu ve çapraz direnç

Piretroidler ve DDT insektisiti arasında çapraz direnç durumunun varlığı bilinmesine rağmen (WHO, 2012) gerçekleştirilen literatür taraması sonucunda dieldrin ve piretrot grubu insektisitler arasında hedef bölge duyarsızlaşmasına neden olabilecek çarpaz direnç durumunun rapor edildiği bir araştırma ile karşılaşmamıştır. Tez çalışması kapsamında Ege Bölgesi populasyonlarında *kdr* mutasyon frekanslarının çok yüksek ve *rdl* mutasyon frekanslarının oldukça düşük olarak belirlenmiş olmasının, piretrot grubu insektisitler ile dieldrin insektisiti arasında çapraz direnç bulunmadığına dair bir kanıt olabileceği düşünülmektedir. Dieldrin ve piretrotler arasında çapraz direnç bulunmadığının bildirildiği bir araştırmanın sonuçları ile uyumlu olan bulgularımız (Davari vd., 2007) aynı çalışmada ve diğer bir çok literatür çalışmasında (Hemingway vd., 2004; Wondji vd., 2008; Chen vd., 2010; WHO, 2012) rapor edilen DDT ve piretrotler arasındaki çapraz direnç durumunun varlığına dair sonuçlar ile de paralellik göstermektedir.

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen moleküler analizler sonucunda toplam 464 bireyden 69 tanesinde *kdr* ve *rdl* mutasyonlarının her ikisinin birlikte görüldüğü çoklu direnç durumu ile karşılaşmıştır. Çoklu direnç durumunun; coğrafik olarak farklılık göstermemesi ve Ege bölgesi için homojen bir yapıda olması, insektisit baskısının daha fazla olduğu ikinci örnekleme döneminde artması, Ege Bölgesinde oldukça yaygın olan *kdr* ve *rdl* direnç mutasyonlarının her ikisini birden taşıyan bireylerin sayıca az oluşu ve insektisit baskısı bulunmayan dönemlerde çoklu direnç durumunun azalması yönündeki bulgularımız farklı hedef bölge duyarsızlaşması mekanizmalarının bir arada bulunması durumunda organizmaya ciddi bir uyum bedeli getirdiğine dair bir kanıt niteliğindedir.

Tez çalışması kapsamında örneklenen *Cx. pipiens* populasyonlarının materyal olarak kullanıldığı yüksek lisans tez çalışmasında asetilkolinesteraz enzim duyarsızlaşmasına neden olan Gly119Ser ve Phe290Val mutasyon frekansları PCR-

RFLP ve PASA testleri ile belirlenmiştir (Kılıç, 2015). Bu çalışmanın sonuçlarına göre Ege Bölgesinde Gly119Ser ve F290V mutasyon frekans değerleri sırasıyla %0.08-0.11 ve %0.05-0.06 olarak saptanmıştır. Ege bölgesindeki yüksek *kdr* ve oldukça düşük *rdl* mutasyon frekanslarına yönelik bulgularımız her üç direnç geninin birlikte çalışıldığı ve yüksek *kdr* direncine karşılık düşük *rdl* ve *ace-1* dirençlerinin saptandığı literatür çalışmaları ile uyumludur (Corbel vd., 2007). Ege Bölgesinde yoğun piretroit kullanımının *rdl* ve *ace* direncini baskıladığı düşünülmektedir. *Rdl* direncinin getirdiği uyum bedelinin oldukça yüksek olduğuna işaret eden bu durum aynı zamanda Ege Bölgesinde yapılması planlanan mücadele çalışmalarına dahil edilecek olan dieldrin insektisiti veya bu insektisit ile çapraz dirence neden olabilecek farklı insektisitlerin kısa sürede direnç problemlerine neden olabileceğini de önemle vurgulamaktadır.

## 4. MORFOMETRİK ANALİZLER

### 4.1. Giriş

Canlıların gelişim mekanizmalarının evrimsel değişim süreçleri, karşılaştırmalı gelişim biyolojisinin en önemli konularından biridir. Bu evrimsel değişimlerin sıklıkla adaptif oldukları yani doğal seleksiyon sonucunda gerçekleştikleri düşünülmektedir. Bu durum gelişimsel süreçlerden bazılarının ilgili fonksiyonu geliştirebilecek özelliklerde olan farklı morfolojik karakterleri beraberinde getirebileceğini ve dolayısıyla seleksiyon sonucunda tercih edileceğini açıklar niteliktedir. Evrimsel gelişimin bu adaptif özelliğinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından gelişimsel süreçler, morfolojik özellikler ve organizma fonksiyonu arasındaki ilişkilerin net bir şekilde ortaya konulabilmesi gerekmektedir. Morfometri araştırmaları organizmaların gelişim biyolojileri ve çevre şartlarında bir cevap olarak gösterdikleri morfolojik değişimler gibi konuların aydınlatılmasında sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Tam simetrik vücut karakterlerinde gözlenen rastgele sapmalar olarak tanımlanabilen dalgalı asimetri (FA), herhangi bir stres durumu sonucunda bilateral özelliklerde ortaya çıkabilen gelişimsel farklılıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir (Mpho vd., 2002). İnsektisitlerin ve diğer kirleticilerin neden olduğu stres ortamında gelişen organizmalarda FA yükselmektedir (Clarke vd., 2001; Floate ve Fox 2000). Zararlı populasyonları üzerindeki insektisit baskısı bir yandan stres ortamına adaptasyonu sağlayan bazı genlerin seçilimini destekleyebilirken diğer yandan gelişimsel süreçlerin aksamasına ve asimetrinin artmasına neden olabilmektedir (Riberio vd., 2007).

Böceklerin insektisit baskısı altındaki ortamlara adaptasyonundan sorumlu olan genler genellikle metabolik ve gelişimsel olayları etkileyen adaptif bir bedel ile ilişkilidirler (Berticat vd., 2002). İnsektisit baskısı bulunmayan ortamlarda dirençli sineklerin uyum gücü duyarlı bireylerin uyum gücüne oranla daha düşüktür. İnsektisit baskısının artmasıyla birlikte devam eden seleksiyon bu etkiyi ve asimetrik farklılıkları azaltacak olan dengeleyici genlerin seçilmesini sağlayacaktır (Clarke vd., 2002).

Geleneksel morfometrik çalışmalar ile son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanan geometrik morfometri yöntemleri birçok canlı türünde olduğu gibi sivrisinek populasyonları arasındaki varyasyonların tanımlanmasında da kullanılmaktadır (Sendaydiego vd., 2013). Özellikle kanat uzunluğu böcekler üzerindeki insektisit baskısına bir cevap olan gelişim stresinin izlenmesi konusunda iyi bir monitördür (Silva vd., 2004). Ergin sivrisineklerin vücut kısımlarının boyları ile ilgili parametreler onların vektör olarak etkinlikleri hakkında bilgiler verebilmektedir. Boy ölçümlerine benzer şekilde vücut şekilleri de sivrisineklerin genotipleri ile çevreleri arasındaki ilişkilerin şekillendirilmesinde kullanılmaktadır (Demirci vd., 2011). Sivrisineklerde özellikle kanat üzerinde belirli noktaların (landmark) işaretlenmesi ile bu noktalar arasındaki varyasyonların belirlenmesi populasyonların karakterizasyonu konusunda çalışan araştırmacılara yardımcı olabilmektedir (Sendaydiego vd., 2013).

Zararlılar ile mücadelede sıklıkla kullanılan böcek büyüme düzenleyicilerinden (IGR) olan Diflubenzuron insektisitinin *Haematobia irritans*' in kanat asimetrisi gibi morfolojik karakterleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ölçüm sonuçları ANOVA istatistiği ile değerlendirilmiş ve bireylerin vücut boylarında insektisit baskısından kaynaklanan belirgin bir azalma saptanmıştır (Silva vd., 2004). Bilateral morfolojik karakterlerin asimetrisi arasındaki ilişkiler *Lucilia cuprina* (koyun et sineği) örneklerinde detaylı olarak çalışılmıştır (McKenzie ve Clarke, 1988; McKenzie ve O'Farrell, 1993; Clarke vd., 2001).

Meksika ve Guatemala populasyonlarından rastgele seçilen dişi-erkek *Triatoma dimidiata* (Reduviidae: Triatominae) bireyleri ile gerçekleştirilen kanat asimetri çalışmasında ölçümler arasındaki ANOVA istatistiği ile belirlenen anlamlı farklılığın populasyonlar arası farklılaşmaya işaret etmediği belirlenmiştir (Lehman vd., 2005).

*Ae. aegypti* türü sivrisineklerde morfometrik yöntemler kullanılarak kanat şekillerindeki varyasyonlara bakılmış ve kanat şekillerinde gözlenen farklılıkların populasyonlar arasında bulunan muhtemel morfolojik ayrımlara işaret edebileceği önerilmiştir (Sendaydiego vd., 2013). Türkiye'nin kuzeydoğusundan örneklenen dokuz farklı *Culex theileri* populasyonu ile gerçekleştirilen bir çalışmada populasyonlar arasında genetik farklılaşma olmamasına rağmen kanat boyu ve şekli

ile yapılan ölçümlerde belirgin bir fenotipik farklılık saptanmıştır (Demirci vd., 2011).

## 4.2. Malzeme ve Yöntem

### 4.2.1. Morfometrik analizlerin yapılması ve sonuçlarının değerlendirilmesi

Morfometrik çalışmalarda kullanılmak üzere, 6 ilden üç farklı dönemde toplanan dişi *Cx. pipiens* örneklerinden her popülasyonu temsil etmesi amacıyla 10 kanat alınarak %70'lik etil alkol ortamına konulmuştur. Zarar gören ve morfometri çalışmalarında kullanılmayacak durumda olan kanatların yerine yedek olarak ayrılan kanatlar kullanılmıştır. Çalışma birinci, ikinci ve üçüncü dönemler için sırasıyla toplam 247, 250 ve 250 kanat ile gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.1.).

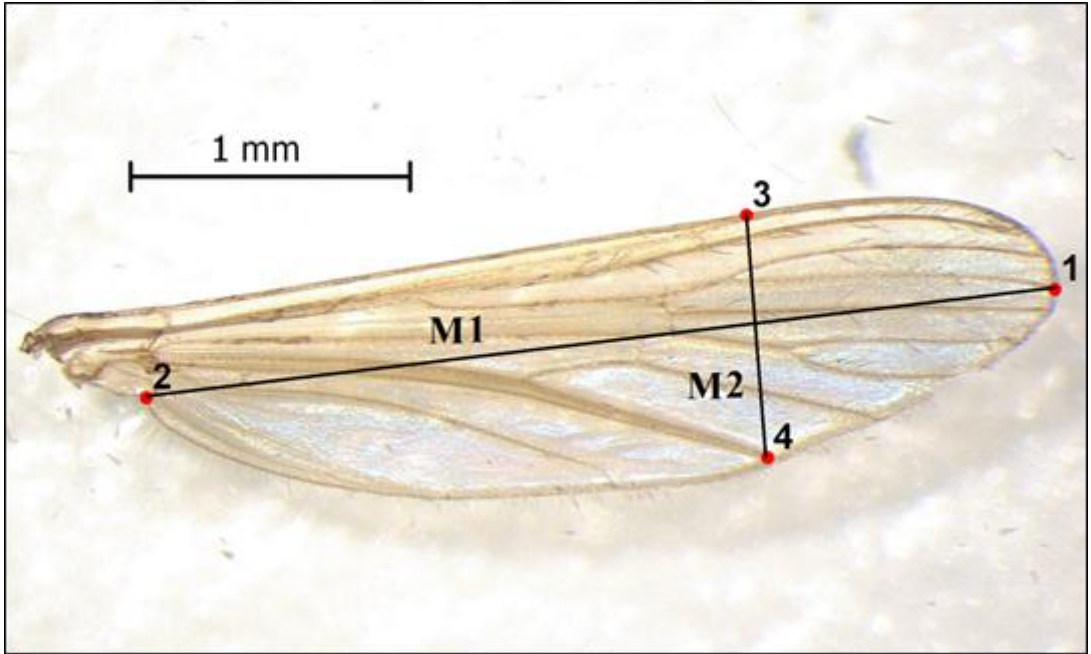
Çizelge 4.1. Morfometrik çalışmalarda kullanılan kanat sayıları

	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
<b>Muğla</b>	20	19	22	18	22	18
<b>Aydın</b>	23	17	20	20	20	20
<b>İzmir</b>	26	22	25	25	22	28
<b>Balıkesir</b>	19	21	19	21	19	21
<b>Denizli</b>	20	20	20	20	21	19
<b>Çanakkale</b>	21	19	22	18	19	21
<b>Toplam</b>	129	118	128	122	123	127

Böcek kanatları ile gerçekleştirilen morfometrik çalışmalarda kanat katlanmalarının engellenmesi amacıyla, mikroskop lamaları üzerinde kanatların gerilmesiyle hazırlanan preparasyon yöntemi sivrisinek kanatlarının çok küçük olması nedeni ile kullanılmamıştır. Bu yöntemin yerine alkol ile birlikte petrolere alınan kanatlar DC-300 model dijital kamera kullanılan Leica MZ16 stereo diseksiyon mikroskobu altında hizalanarak fotoğraflanmışlardır (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Mikroskop altında hizalandıktan sonra fotoğraflanan *Cx. pipiens* kanadı.



Şekil 4.2. Damarların kesişme noktalarından işaretlenerek morfometrik çalışmaya hazırlanan *Cx. pipiens* kanadı.

Çalışmamızda sivrisinek kanatlarının en ve boy uzunluklarının ölçülebilmesi amacıyla çekilen fotoğrafların bilgisayar ortamında tanıma işlemi morfometri çalışmalarında kullanılan Tps programının alt modülü olan TpsUtil 1.40 (Rohlf, 2008a) ile gerçekleştirilmiş ve Tps dosyaları oluşturulmuştur. Çekilen fotoğraflar

üzerinde kanat boyu (M1) ve kanat eni (M2) uzunluklarının ölçülebilmesi amacıyla programın tpsDig 2.12 (Rohlf, 2008b) alt modülü kullanılarak kanat damarlarının birleşme noktalarında M1 için 1 ve 2, M2 için ise 3 ve 4 noktaları işaretlenerek bu noktalar arasındaki ölçümler gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.2.).

Ege bölgesinden örneklenen *Cx. pipiens* populasyonları arasındaki morfometrik varyasyonların belirlenmesinde NTSYSpc 2.20e programı ve SPSS 13.0 programı altındaki kanonik diskriminant fonksiyon analizi (CDFA) kullanılmıştır. Örneklem dönemleri arasındaki varyasyonlar ise ANOVA istatistiği ile belirlenmiştir.

### 4.3. Bulgular ve Tartışma

ANOVA istatistiği, NTSYSpc 2.20e analiz programı ve kanonik diskriminant fonksiyon analizi ile elde edilen sonuçlara göre Ege bölgesi *Cx. pipiens* populasyonları ve uygulama dönemleri arasında M1 ve M2 uzunluklarının temsil ettiği morfometrik karakterler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir varyasyon saptanmamıştır ( $P>0.05$ ).

Sivrisinek kanatları ile gerçekleştirdiğimiz klasik morfometri analizlerinden elde edilen bulgulara göre, Ege bölgesi *Cx. pipiens* populasyonları arasında morfometrik karakterler açısından insektisit baskısı ile ilişkilendirilebilecek mevsimsel veya coğrafik bir varyasyon tespit edilememiş olmasına, Ege bölgesi populasyonları arasındaki yüksek gen akışı ve düşük genetik farklılaşma değerlerinin (Kılıç, 2015) neden olabileceği düşünülmektedir. İnsan etkisi ile pasif bir şekilde uzak bölgelere ulaşabilen sivrisineklerin, populasyonları homojen bir hale getirdiği bilinmektedir (Pasteur vd., 1995; Huber vd., 2004; Fonzi vd., 2015). Sivrisinek populasyonları arasındaki farklılıkların araştırıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçlar üzerine büyük etkileri olan bu homojenizasyonun tüm yönleri ile ortaya konulması gerekmektedir.

*Cx. pipiens* populasyonlarında kanat asimetri değerleri ile insektisit direnç alelerinin varlığı arasında herhangi bir ilişkinin saptanamadığı bir çalışmada (Bourguet vd., 2004) organizmaya uyum bedeli açısından yük getiren direnç alelerinin kanat asimetrisi üzerinde etkilerinin olmadığı saptanmıştır. İnsektisit direnci, uyum ve



morfometrik karakterlerdeki asimetri arasında ilişki kurulamamasında, çevresel ve organizmal seviyede etkili olan farklı nedenlerin ayrı ayrı ya da bir arada rol oynayabileceği düşünülmektedir (Mpho vd., 2002; Bourget vd., 2004; Taskin vd., 2015).

Tez çalışmasının bu bölümünde saptadığımız *Cx. pipiens* kanat uzunluk değerlerinin, organizmalar açısından masraflı olduğu bilinen direnç alellerinden neden etkilenmediği sorusu, Ege bölgesi populasyonları arasındaki yüksek gen akışı ve düşük genetik farklılaşma değerleri temeline dayanan bakış açısına ilave olarak şu yaklaşımlar ile de cevaplanabilir;

- i) *Cx. pipiens* populasyonları arasındaki kanat uzunluğu varyasyonları kalıtsal bir durum olmayabilir. Kanat asimetisinin kalıtsal bir durum olması halinde, genetik olarak belirlenen asimetric varyasyonlar ile çevresel etki sonucu oluşan asimetric farklılıkların birbirinden ayrılmasının neredeyse imkansız oluşundan dolayı, çevresel stresin etkilerinin araştırılmasında biyolojik monitör olarak kullanımının kısıtlı olacağından bahsedilmektedir (Mpho vd., 2002). Aynı çalışmada kanat morfolojik karakterlerindeki asimetri değerlerinin çevresel etki açısından iyi bir monitör olabilecekleri ancak kalıtsal bir genetik komponent içermedikleri bildirilmiştir,
- ii) *Rdl* ve *kdr* genlerindeki alelik varyasyonlar morfolojik karakterlerin gelişimi üzerinde olumsuz bir etki yaratmıyor olabilir (Bourget vd., 2004),
- iii) Direnç aleleri kanat morfolojisi hariç sadece sınırlı sayıdaki bazı özellikler üzerinde etki gösteriyor olabilir (Clarke vd., 2001),
- iv) Kanat uzunluğundaki dalgalanmalar bazı düzenleyici (modifier) aleller tarafından telafi ediliyor olabilir (Davies et al. 1996),
- v) Simetrik ve asimetric bireylerin hayatta kalma oranları, doğada ödemeleri gereken uyum bedelinin farklı olmasından dolayı değişkenlik gösterebilir (Taskin vd., 2015),
- vi) Tez çalışmasının bu bölümünde gerçekleştirilen morfometrik değerlendirmelerin bir ön araştırma niteliğinde olması ve kullanılan kanat karakterlerinin en ve boy olmak üzere iki uzunluk değeri ile sınırlı olması

direnç alelleri ve kanat morfolojisi arasında bir bağlantı kurulamamasına neden olmuş olabilir.

İnsektisitlere karşı dirençli bireylerin duyarlı bireylere oranla daha yüksek kanat asimetrisi gösterdiği ve simetrik bireylerin asimetric olanlara oranla daha fazla uyum gücüne sahip oldukları bilinmektedir (Bourguet vd., 2004; Riberio vd., 2007). Kanat asimetrisi ile insektisit direnci arasındaki bağlantı en kapsamlı şekilde *Lucilia cuprina* türü sinek kanatları ile gerçekleştirilen bir araştırmada ortaya konulmuştur (Clarke vd., 1997). Bu türde *Rop-1* lokusundaki diazinon direnç aleli ve *rdl* lokusundaki dieldrin direnç alelinin artan kanat asimetrisi ve uyum bedeli ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Clarke vd., 2001).

Uyum bedelinin, takip eden evrimsel süreçler sonucunda zaman içerisinde azaltıldığı düşünülmektedir. Bu süreçte, populasyonlar üzerinde insektisit baskısı bulunmadığı dönemlerde direnç alellerinin zararlı etkilerini azalttığı düşünülen düzenleyici alellerin seleksiyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (Bourguet vd., 2004).

## 5. GENEL TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında Ege bölgesinden örneklenen *Culex pipiens* populasyonlarına ait sivrisinekler ile gerçekleştirilen WHO direnç testleri ve moleküler analizler sonucunda populasyonların direnç durumları ortaya konulmuştur. Çalışmamızda genel olarak populasyonların tümünün 4 farklı grup insektisite karşı WHO'nun önermiş olduğu kriterlere göre dirençli veya muhtemel dirençli oldukları saptanmıştır. Kısmi baz dizi analizleri sonucunda belirlenen *kdr* ve PCR-RFLP yöntemi ile belirlenen dieldrin direncinin Ege bölgesinde geniş bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

Ege bölgesindeki genel direnç profiline bakıldığında *kdr* mutasyon frekans değerlerinin çok yüksek olduğu görülmektedir. Piretroit grubu insektisitlerin yoğun bir şekilde kullanılmaları nedeniyle *kdr* direncinin diğer insektisitlerin neden olduğu direnç mekanizmalarını baskıladığı ve bu mekanizmalara yol açan mutasyonların doğadaki seçilimini engellediği düşünülmektedir. *Culex pipiens* populasyonları ile gerçekleştirilen bir çalışmada OP/CB insektisitlerin baskısı sonucunda direnç gelişimine neden olan Gly119Ser ve Phe290Val mutasyon frekanslarının Ege bölgesinde düşük değerlerde saptanmış olması (Kılıç, 2015) ve tez çalışmamız kapsamında belirlenen OCL insektisit direncine neden olan *rdl* mutasyon frekans değerlerinin oldukça düşük oluşu bu görüşü desteklemektedir. Piretroitler ile aynı direnç mekanizmasına yol açan DDT (Sonderlund, 2003; Scott vd., 2015; Rinkevich vd., 2013) insektisitinin otuz yıldan daha uzun bir süredir kullanımda olmamasına rağmen Ege bölgesi sivrisinek populasyonlarında bu insektisite karşı yüksek seviyelerde direnç durumu ile karşılaşılması piretroit grubu insektisitlerin ülkemizdeki kullanım durumunu ortaya koymaktadır.

Direnç testlerinde gözlenen düşük deltametrin direncine karşı yüksek seviyelerde olduğu gözlenen *kdr* mutasyon frekansları arasındaki uyumsuzluğun, *kdr* direncinin esas olarak homozigot durumda iken ifade edilmesinden (Kioluos vd., 2014) kaynaklandığı düşünülmektedir. F/F genotip frekans değerlerinin % 4.1-17.7 arasındaki değerlerde olması bu görüşü destekler niteliktedir. Deltametrin direncinin her ne kadar L1014C mutasyonu ile kazanılabileceği bilinse de (Scott vd., 2015), %46.5-74.5 arasındaki değerlerde bulunan yüksek C/C genotip frekans değerleri,

deltametrin direncinin ağırlıklı olarak L1014F mutasyonu ile kazanıldığına işaret etmektedir. L1014C mutasyonunun *kdr* direncine olan katkısının tam olarak ortaya konulabilmesi için dataylı araştırmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Moleküler çalışmalardan elde edilen düşük dieldrin direncine işaret eden sonuçlarımız ile direnç testlerinden elde edilen düşük dieldrin direncine yönelik bulgularımız birbirini desteklemektedir. Direnç testleri sonucunda belirlenen %5-%15 arasındaki dieldrin direnç durumu moleküler sonuçlardan elde edilen mutasyon frekans değerleri ile oldukça uyumludur. Bu bulgularımız Ege bölgesinde dieldrin direncinden ağırlıklı olarak hedef bölge duyarsızlaşma mekanizmasının sorumlu olduğuna işaret etmektedir. Direnç testleri ile moleküler analizlerden elde edilen bulgular arasında farklılık gözlenen alt lokasyonlarda metabolik direnç mekanizmalarının varlığı araştırılmalıdır. Dieldrin ile benzer etki mekanizmasına sahip olan ve GABA reseptörlerinin insektisitlere karşı duyarsızlaşmasına katkıda bulunan lindan ve fipronil gibi insektisitlerin tatlı su kaynaklarında birikim gösterebilme eğiliminde oldukları saptanmıştır (Tantaley vd., 2010). Bu insektisitlerin Ege Bölgesindeki kullanım profillerinin tam olarak aydınlatılması dieldrin direncinin dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına katkılar sağlayacaktır.

Tez çalışması kapsamında örnekleme gerçekleştirilen iller seviyesinde homojen bir yapıda olan *kdr* ve *rld* dirençlerinin alt lokasyonlar arasında farklılıklar gösterebildiği belirlenmiştir. Alt lokasyonlar arasında gözlenen direnç farklılıklarının temelinde; direnç mekanizmasının karakteri, çevre şartları ya da bunların her ikisinin birden rol aldığı çok faktörlü mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir. Ülkemizdeki herhangi bir alanda gerçekleştirilen mücadele programında kullanılan insektisit türü, kullanım miktarı ve uygulama şekli gibi bilgilerin net olarak elde edilemiyor olması alt lokasyonlarda gözlenen direnç durumları arasındaki farklılıkların kesin bir şekilde ortaya konulması noktasında karşılaşılan en önemli engellerden birisidir. Ayrıca *kdr* mutasyonlarının farklı seviyelerde direnç gelişimine neden olmaları, bu mutasyonlara sahip bireylerin ödedikleri uyum bedellerinin ve alt lokasyonlar üzerindeki çevre şartlarının farklı olması gibi faktörler direnç alellerinin dağılım mekanizmalarının tam olarak ortaya konulamamasına neden olmaktadır (Scott vd., 2015). Uyum bedeli, insektisit bulunan ortamlardaki direnç mutasyon frekanslarını mücadele çalışmaları sonrasında çok hızlı bir şekilde yükseltebilirken (Rivero, 2011), insektisit

baskısı altında olmayan bölgelerde ise duyarlı alelerin artışına neden olabilmektedir (Hardstone vd., 2009).

Ege bölgesi *Culex pipiens* populasyonları için gen akışı değerinin oldukça yüksek ve genetik farklılaşma değerinin düşük olarak saptanmış olması (Kılıç, 2015) bu bölgedeki *kdr* ve *rdl* direnç mutasyonlarının homojen bir yapıda olma nedenini açıklar niteliktedir. Bu homojenitenin altında yatan nedenlerin başında, otostopçu türler olarak bilinen sivrisineklerin özellikle insan aktivitesi sonucunda pasif olarak uzak bölgelere ulaşabilmeleri gelmektedir (Pasteur vd 1995; Huber vd 2004; Fonzi vd., 2015). Sivrisinek kanatları ile gerçekleştirdiğimiz klasik morfometri analizlerinden elde edilen bulgulara göre, Ege bölgesi *Culex pipiens* populasyonları arasında morfometrik karakterler açısından insektisit baskısı ile ilişkilendirilebilecek mevsimsel veya coğrafik bir varyasyon bulunmadığı tespit edilmiştir.

Tez çalışması kapsamında *kdr* ve *rdl* mutasyonlarının aynı bireyde birlikte görüldüğü çoklu direnç durumunun insektisit baskısının daha fazla olduğu ikinci örnekleme döneminde arttığı belirlenmiştir. *kdr* ve *rdl* direnç mutasyonlarının Ege bölgesinde oldukça yaygın bir durumda bulunmalarına karşın çoklu direnç durumunun düşük bir oranda olması direnç alelerinin beraberinde getirdiği uyum bedelinin ne kadar etkili olabileceğine dair bir kanıt olarak ele alınabilir.

Direnç mutasyon frekanslarının üç farklı dönemde incelenerek, direnç alelerinin kışı geçirme durumlarının moleküler yöntemler ile ortaya konulmuş olması, moleküler deneylerden elde edilen bulguların desteklenebilmesi amacıyla yine üç farklı döneme ait örnekler üzerinde kapsamlı direnç testlerinin gerçekleştirilmiş olması ve insektisit direncinin sivrisinek kanat karakterlerine etkilerinin araştırılmış olması nedeniyle benzer literatür araştırmalarından ayrılan bu tez çalışması zararlı populasyonlarındaki direnç konusunda önemli bir boşluğu doldurabilecek niteliktedir. Literatürde çok nadir olarak rastlanılan L1014C mutasyonunun Ege bölgesinde çok yüksek frekans değerlerine kısa sürelerde ulaşabileceği, aynı insektisit gruplarına dahil olan insektisitlerin çok farklı seviyelerdeki direnç durumlarına neden olabilecekleri, *Culex pipiens* türü ile gerçekleştirilen çalışmalar açısından bir ilk olan Leu→Phe değişimine neden olan TTA→TTT değişimi ve TTA→TTC değişimlerinin her ikisine birden Ege Bölgesinde rastlanılmış olması bu tez çalışmasının bilimsel literatür açısından ilgi çekici sonuçlarıdır.

Şu ana kadar dŸnyada çok nadir olarak gösterilmiş olan L1014C mutasyonunun (Kim vd., 2007; Wang vd., 2012; Zhong vd., 2013; Zhang vd., 2015) ok yŸksek seviyelerde bulunuyor oluşu Ege bölgesi koşullarının bu mutasyonun yayılması açısından ne denli uygun olduğuna, dolayısıyla mevcut ya da yeni ortaya çıkabilecek mutasyonlar sonucunda Ÿlkemizde karŐılaŐılabilecek potansiyel direnç problemlerine işaret etmektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde insan sağlığı açısından tehdit olan birçok hastalık etmenini taşıyan ve bulaştıran sivrisineklere karşı gerçekleştirilen mücadele programlarının şiddeti giderek artmaktadır. Sivrisinek kontrol çalışmaları kapsamında yoğun bir şekilde kullanılan insektisitlerin populasyonlar üzerinde oluşturduğu baskı sonucunda ortaya çıkan direnç durumu mücadele çalışmalarının başarısını düşürmektedir. Giderek artan kimyasal kullanımı sonucunda populasyonlarda bir ya da birden fazla insektisite karşı duyarsızlık gelişebilmekte ve bu durum dönemsel ve bölgesel olarak varyasyonlar gösterebilmektedir. Farklı insektisit kullanım profilleri ve çevresel faktörler nedeni ile sürekli değişkenlik gösterebilen direnç durumunun düzenli olarak araştırılması ve elde edilecek sonuçlara göre farklı mücadele stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda sivrisinek populasyonlarındaki insektisit direncinin, direnç testleri ve moleküler deneyler ile takip edilmesi direnç yönetim çalışmaları açısından büyük önem taşımaktadır.

Insektisit direncinin Ege Bölgesi'nde homojen bir yapıda olması, gen akışının oldukça yüksek oluşu ve morfolojik karakterler açısından populasyonlar arasında farklılaşma bulunmaması yönündeki sonuçlarımız, direnç genlerinin yanı sıra birçok ölümcül hastalığın da benzer şekilde taşınabilme potansiyelini ve ülkemiz açısından bir tehdit unsuru oluşabileceğini vurgulamaktadır.

Dört ana kimyasal insektisit grubuna karşı Ege Bölgesi'nde karşılaştığımız direnç durumu konunun acilen ele alınması ve alternatif mücadele yöntemlerine ağırlık verilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu alanda böcek sodyum kanallarını hedef alan çevre dostu yeni insektisitlerin geliştirilmesi, böcek sodyum kanalları ve insektisitlerin etkileşimlerinin tam olarak aydınlatılması gerekmektedir. Biyolojik mücadele yöntemlerine daha fazla ağırlık verilmesi, kimyasal mücadele yapılması gerektiği durumlarda rotasyon yoluna gidilmesi mücadele çalışmalarının başarısını arttıracak unsurlardandır.

Ülkemizde gerçekleştirilen zararlı mücadele çalışmalarında kullanılan insektisit profilinin mümkün olduğunca net bir şekilde ortaya konulması, bu konudaki uzmanların yardımıyla zararlı türlerine karşı daha spesifik mücadele yöntemlerinin belirlenmesi, insektisit uygulama personeline ve kullanıcılara gerekli eğitimlerin

verilmesi populasyonlarda gözlenen direnç durumunu azaltma yönünde önemli faydalar sağlayacaktır.

Çalışmamızda her üç uygulama dönemi için kullanılan tüm insektisitlere karşı bir direnç durumu varlığının saptanmış olmasına karşın, metabolik direnç mekanizmaları başta olmak üzere diğer direnç kazanım mekanizmalarının da ayrıntılı olarak çalışılması, direncin bir bütün olarak anlaşılmasına ve dolayısı ile mücadeleyi kolaylaştırıcı unsurların ortaya konmasına katkılar sağlayacaktır.





## K AYNAKLAR

- Akiner, M. M., Simsek, F. M., Caglar, S. S., (2009) Insecticide Resistance of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) in Turkey, *J. Pestic. Sci.*, 34(4), 259–264.
- Akiner, M. M., Caglar, S. S., Simsek, F. M., (2013) Yearly changes of insecticide susceptiblity and possible insecticide resistance mechanisms of *Anopheles maculipennis* Meigen (Diptera: Culicidae) in Turkey, *Acta Tropica*, 280-285.
- Akiner, M. M., Caglar, S. S., (2006) The status and seasonal changes of organophosphate and pyrethroid resistance in Turkish populations of the house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae), *Journal of Vector Ecology*, 31 (1): 58-64.
- Alon, M., Benting, J., Lueke, B., Ponge, T., Alon, F., Morin, S., (2006) Multiple Origins of Pyrethroid Resistance in Sympatric Biotypes of *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae), *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 36: 71-79.
- Alout, H., Berthomieu, A., Hadjivassilis, A., Weill, M., (2007) A New Amino-Acid Substitution in Acetylcholinesterase 1 Confers Insecticide Resistance to *Culex pipiens* Mosquitoes From Cyprus, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 37, 41–47.
- Alout, H. ve Weill, M. (2008) Amino-acid Substitutions in Acetylcholinesterase 1 Involved in Insecticide Resistance in Mosquitoes, *Chemico-Biological Interactions*, 175: 138–141.
- Alten, S.B. ve Çağlar, S.S., (1998) *Vektör Ekolojisi ve Mücadelesi: Sıtma Vektörünün Biyo-Ekolojisi Mücadele Organizasyonu ve Yöntemleri*. T.C. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Bizim Büro Basımevi, Ankara, Pp: 242.
- Anonim, 2015a, <http://www.cdvc.org>, sivrisinek yumurta paketi resmi kullanıldı.
- Anonim, 2015b, <http://www.freestockphotos.biz>, sivrisinek larva resmi kullanıldı.
- Anonim, 2015c, <http://www.wtip.org>, sivrisinek pupa resmi kullanıldı.
- Anonim, 2015d, <http://medent.usyd.edu.au>, sivrisinek resmi kullanıldı.
- Anonim, 2015e, <http://www2.cedarcrest.edu>, sivrisinek ağız yapısı resmi kullanıldı.
- Anonim, 2015f, <http://www.sutter-yubamvcd.org>, sivrisinek resmi kullanıldı.
- Anonim, 2015g, <http://www.microscopy-uk.org.uk>, sifon yapısı resimleri kullanıldı.

- Anonim, 2015h, <http://www.scienceclarified.com>, DDT uygulama resmi kullanıldı.
- Başkurt, S., (2010) *Ege ve Akdeniz Bölgelerinden Toplanan Karasinek (Musca domestica L.) Populasyonlarında Ace Geninin Kısmi Baz Dizi Analizi ve Bu Örneklerde % Kalan Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi*, (Yüksek Lisans Tezi), Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla, 46s.
- Başkurt, S., Doğaç, E., Taşkın, G. B., Taşkın, V. (2011) Polymorphism in The Acetylcholinesterase Gene of *Musca domestica* L. Field Populations in Turkey, *Journal of Vector Ecology*, 36 (2): 248-257.
- Becker, N., Petric, D., Zgomba, M., Boase, C., Dahl, C., Lane, J., Kaiser, A., (2003) *Mosquitoes and Their Control*, Kluwer Academic, Plenum Publishers, USA, Pp: 498.
- Bender, W., P Spierer., Hogness, D. S., (1983) Chromosomal Walking and Jumping to Isolate DNA From The *Ace* and *Rosy* Loci and Bithorax Complex in *D. melanogaster*, *J. Mol. Biol.*, 168: 17-33.
- Berticat, C., Boquien, G., Raymond, M., Chevillon, C., (2002) Insecticide Resistance Genes Induce a Mating Competition Cost in *Culex pipiens* Mosquitoes, *Genet Res.*, 79(1): 41-47.
- Berticat, C., Duron, O., Heyse, D., Raymond, M., (2004) Insecticide resistance genes confer a predation cost on mosquitoes, *Culex pipiens*, *Genet. Res.*, Camb. 83, pp. 189–196.
- Berticat, C., Bonnet, J., Duchon, S., Agnew, P., Weill, M., Corbel, V. (2008) Costs and benefits of multiple resistance to insecticides for *Culex quinquefasciatus* mosquitoes, *BMC Evolutionary Biolog*, 8:104.
- Bills, P., (2001) A New Database of Pesticide Resistant Insects and Mites (Arthropods), *Pesticide Notes*, 14, 2–4.
- Birley, M. H., (1991), Guidelines for Forecasting the Vector-borne Disease Implications of Water Resources Development, Second edition, PEEM Guidelines-2, WHO/CWS/91.3, Geneva.
- Bourguet, D., Guillemaud, T., Chevillon, C., Raymond, M., (2004) Fitness Costs of Insecticide Resistance in Natural Breeding Sites of The Mosquito *Culex pipiens*, *Evolution*, 58:128-135.
- Buckingham, S. D., Biggin, P: C., Sattelle, B. M., Brown, L. A., Sattelle, D. B., (2005) Insect GABA Receptors: Splicing, Editing, and Targeting by Antiparasitics and Insecticides, *Molecular Pharmacology*, 68 (4).
- Castro-janer, E., Martins, J. R., Mendes, M. C., Namindome, A., Klafke, G. M., Schumaker, T. T. S., (2010) Diagnoses of Fipronil Resistance in Brazilian Cattle Ticks (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*) Using in Vitro Larval Bioassays, *Veterinary Parasitology*, 173: 300-306.

- Chen, L., Zhong, D., Zhang, D., Shi, L., Zhou, G., Gong, M., Zhou, H., Sun, Y., Ma, L., He, J., Hong, S., Zhou, D., Xiong, C., Chen, C., Zou, P., Zhu, C., Yan, G., (2010) Molecular Ecology of Pyrethroid Knockdown Resistance in *Culex pipiens pallens* Mosquitoes, *Plos One*, 5 (7).
- Chen, Z., Newcomb, R., Forbes, E., McKenzie, J., Batterham, P., (2001) The Acetylcholinesterase Gene and Organophosphorus Resistance in The Australian Sheep Blowfly, *Lucilia cuprina*, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 31: 805–816.
- Clarke, G. M., (1997) The genetic and molecular basis of developmental stability the *Lucilia* story, *Trends Ecol. Evol.*, 12, 89-91.
- Clarke, G. M., Yen, J. L., McKenzie, J.A., (2001) Wings and bristles: character specificity of the asymmetry phenotype in insecticide resistant strains of *Lucilia cuprina*, *Proc R Soc London B.*, 267:1815–1818.
- Clements, A.N., (2000) *The Biology of Mosquitoes Volume 1: Development, Nutrition and Reproduction*, CABI Publishing, Wallingford, UK, 511p.
- Coleman, M., Hemingway, J., (2007) Insecticide Resistance Monitoring and Evaluation in Disease Transmitting Mosquitoes, *J. Pestic. Sci.*, 32 (2), 69–76.
- Corbel, V., Guessan, R. N., Brengues, C., Chandre, F., Djogbenou, L., Martin, T., Akogbeto, M., Hougard, J. M., Rowland, M., (2007) Multiple insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* from Benin, West Africa, *Acta Tropica*, 101: 207–216.
- Çağlar, S. S., Skavdis, G., Özer, N., Alten, B., Şimşek, F. M., Kaynaş, S., Akmer, M. M., Kuyucu, A. C., Vontas, J., (2008) Study of The Resistance in Commonly Used Insecticides, of Natural Mosquito Populations, In The Province of Thrace (Greece and Turkey) TÜBİTAK TBAG Proje 105T531, 1-128.
- Çakır, Ş., Yamanel, Ş., (2005) Böceklerde İnektisidlere Direnç, *Gazi Üniv Kırşehir Eğitim Fakültesi Derg*, 6:1, 21-29.
- Daborn, P. J., Yen, J. L., Bogwitz, M. R., Le Goff, G., Feil, E., Jeffers, S., Tijet, N., Perry, T., Heckel, D., Batterham, P., Feyereisen, R., Wilson, T. G., French-Constant, R. H., (2002) A Single P450 Alele Associated with Insecticide Resistance in *Drosophila*, *Science*, 297-2253-2256.
- Darsie, R.F. Jr., Samanidou-Voyadjoglou, A., 1997, Keys for the Identification of the Mosquitoes of Greece. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 13(3):247-254.
- Davari, B., Vatandoost, H., Oshaghi, M. A., Ladonni, H., Enayati, A. A., Shaeghi, M., Basseri, H. R., Rassi, Y., Hanafi-Bojd, A.A., (2007) Selection of *Anopheles stephensi* with DDT and Dieldrin and Cross-resistance

Spectrum to Pyrethroids and Fipronil, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89: 97-103.

- Davies, A. G., Game, A. Y., Chen, Z., Williams, T. J., Goodall, S., Yen, J. L., McKenzie J. A., Batterham, P., (1996) Scalloped wings Is the *Lucilia cuprim* Notch Homologue and a Candidate for the Modifier of Fitness and Asymmetry of Diazinon Resistance, *Genetics* 143: 1321-1337.
- Davies T. G. E., Field L. M., Usherwood P. N. R., Williamson M. S., (2007) A Comparative Study of Voltage-Gated Sodium Channels in The Insecta: Implications for Pyrethroid Resistance in Anopheline and Other Neopteran Species, *Insect Molecular Biology*, 16 (3), 361–375.
- Demirci, B., Lee, Y., Lanzaro, C. G., Alten, B., (2012) Altitudinal Genetic and Morphometric Variation Among Populations of *Culex theileri* Theobald (Diptera: Culicidae) From Northeastern Turkey, *Journal of Vector Ecology*, 37 (1): 197-209.
- Diabate, A., Baldet, T., Chandre, F., Okagbeto, M., Guiguemde, T. R., Darriet, F., Brengues, C., Guillet, P., Hemingway, J., Small, G., Hougard, J. M., (2002) The Role of Agricultural Use of Insecticides in Resistance to Pyrethroids in *Anopheles gambiae* S.L. in Burkina Faso, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 67(6): 617–622.
- Dong, K., Du, Y., Rinkevich, F., Nomura, Y., Xu, P., Wang, L., Silver, K., Zhorov, C., (2014) Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 50: 1–17.
- Du, W., Awolola, T.S., Howell, P., Koekemoer, L. L., Brooke, B.D., Benedict, M.Q., Coetzee, M., Zheng, L., (2005) Independent Mutations in The Rdl Locus Confer Dieldrin Resistance to *Anopheles gambiae* and *An. arabiensis*, *Insect Mol. Biol.*, 14: 179-183.
- DuBose, W. P., Curtin, T. J., (1965) Identification keys to the adult and larval mosquitoes of the Mediterranean Area, *Journal of Medical Entomology*, 1(4): 349-355.
- Etang, J., Manga, L., Chandre, F., Guillet, P., Fondjo, E., Mimpfoundi, R., Toto, J.C., Fontenille D., (2003) Insecticide Susceptibility Status of *Anopheles gambiae* s.l. (Diptera : Culicidae) in the Republic of Cameroon, *Journal of Medical Entomology*, 40(4): 491-497.
- Ffrench-Constant, R.H., Pittendrigh, B., Vaughan, A., Anthony, N., (1998) Why Are There So Few Resistance-Associated Mutations in Insecticide Target Genes?, *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond.*, 353, 1685–1693.
- Ffrench-Constant, R.H., Anthony, N., Aronstein, K., Rocheleau, T., Stilwell, G., (2000) Cyclodiene Insecticide Resistance: From Molecular to Population Genetics, *Annu. Rev. Entomol.*, 45, 449-466.

- Floate, K.D., Fox, A.S., (2000) Flies under stress: a test of fluctuating asymmetry as a biomonitor of environmental quality, *Ecol. Appl*, 10: 1541–1550.
- Fonzi E., Higa, Y., Bertuso, A., Futami, K., Minakawa, N., (2015) Human-Mediated Marine Dispersal Influences the Population Structure of *Aedes aegypti* in the Philippine Archipelago, *Plos Neglected Tropical Diseases*, DOI: 10.1371/journal.pntd. 0003829.
- Foster, S. P., Harrington, R., Devonshire, A. L., Denholm, I., Devine, G. J., Kenward, M.G., Bale, J. S., (1996) Comparative Survival of Insecticide-Susceptible and Resistant Peach-Potato Aphids, *Myzus persicae* (Sulzer) (Hemiptera: Aphidae), in Low Temperature Field Trials., *Bull Entomol Res.*, 86:17-27.
- Garros, C., Ngugi, N., Githeko, A.E., Tuno, N., and Yan, G., (2008) Gut Content Identification of Larvae of the *Anopheles gambiae* Complex in Western Kenya Using a Barcoding Approach, *Molecular Ecology Resources*, 8:512-518.
- Gazave, E., Chevillon, C., Lenormand, T., Marquine, M., Raymond, M., (2001) Dissecting The Cost of Insecticide Resistance Genes During The Overwintering Period of The Mosquito *Culex pipiens*, *Heredity*, 87:441-448.
- Guillemaud, T., Brun, A., Anthony, N., Sauge, M.H., Boll, R., Delorme, R., Fournier, D., Lapchin, L. Vanlerberghe-Masutti, F (2003) Incidence of insecticide resistance aleles in sexually-reproducing populations of the peach–potato aphid *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae) from southern France, *Bulletin of Entomological Research*, 93 (04): 289-297.
- Harbach and Kitching, (1998) Phylogeny and classification of Culicidae. *Syst. Entomol.* 23: 327-370
- Hardstone, M. C., Leichter, C., Harrington, L. C., Kasai, S., Tomita, T., Scott, J. G., (2007) Cytochrome P450 Monooxygenase-Mediated Permethrin Resistance Confers Limited and Larval Specific Cross-Resistance in The Southern House Mosquito, *Culex pipiens quinquefasciatus*, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89: 175–184.
- Hardstone, M. C., Lazzaro, B. P., Scott, J. G., (2009) The Effect of Three Environmental Conditions on The Fitness of Cytochrome P450 Monooxygenase-Mediated Permethrin Resistance in *Culex pipiens quinquefasciatus*, *Evolutionary Biology*, 9:42.
- Hemingway, J., Hawkes, N., Prapanthadara, L., Jayawardenal, K. G., Ranson, H., (1998) The role of gene splicing, gene amplification and regulation in mosquito insecticide resistance, *Phil.Trans*, 353: 1695-1699.
- Hemingway, J., Ranson, H., (2000) Insecticide Resistance in Insect Vectors of Human Disease, *Annu. Rev. Entomol*, 45, 371–391.

- Hemingway, J., Hawkes, N. J., McCarroll, L., Ranson, H., (2004) The Molecular Basis of Insecticide Resistance In Mosquitoes, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34, 653–665.
- Hubalek, Z., Halouzka, J., (1999) West Nile Fever--a Reemerging Mosquito-Borne Viral Disease in Europe, *Emerg. Infect. Dis.*, 5(5): 643–650.
- Huber, K., Loan, L. L., Chantha, N., Failloux, A.B., (2004) Human Transportation Influences *Aedes aegypti* gene flow in Southeast Asia, *Acta Tropica*, 90: 23-29.
- İmamzade, Z., (2008) *KKTC'DE Görülen Sivrisineklerin Erişkinlerine Karşı Kullanılan Sentetik Piretroidlerin Sahada, Biyolojik Larvasitlerin (BTİ-Bacillus thuringiensis var. israelensis) Culex pipiens Larvalarına Karşı Laboratuvarda Etkinliklerinin İncelenmesi*, (Doktora Tezi), İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kılıç, S. (2015) *Ege Bölgesi'nden Örneklenen Culex pipiens Kompleksi Sivrisinek Populasyonlarında ace-1 Genindeki Gly119Ser ve Phe290Val mutasyonlarının saptanması ve bu populasyonların RAPD belirteçleriyle Karakterizasyonları*, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla, 88s.
- Kim, H., Baek J. H., Lee W. J., Lee S. H., (2007) Frequency Detection of Pyrethroid Resistance Alele in Anopheles sinensis Populations by Real-time PCR Amplification of Specific Alele (rtPASA), *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87:54-61.
- Kioulos, I., Kampouraki, A., Morou, E., Skavdis, G., Vontas J., (2014) Insecticide resistance status in the major West Nile virus vector *Culex pipiens* from Greece, *Pest Manag. Sci.*, 70: 623–627.
- Kolaczinski, J. ve Curtis, C., (2001) Laboratory evaluation of fipronil, a phenylpyrazole insecticide, against adult Anopheles (Diptera: Culicidae) and investigation of its possible cross-resistance with dieldrin in Anopheles stephensi, *Pest Manag. Sci.*, 57:1, 41-45.
- Kristensen, M., Jespersen, J. B., Knorr, M., (2004) Cross-resistance Potential of Fipronil in *Musca domestica*, *Pest Managemens Science*, 60:894-900.
- Lehmann, P., Ordonez, R., Baranda, R. O., Lira, J. M., Sosa, L. H., Monroy, C., Ramsey, J. M., (2005) Morphometric analysis of Triatoma dimidiata populations (Reduviidae:Triatominae) from Mexico and Northern Guatemala, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 100(5): 477-482.
- Liu, Z., Valles, S.M., Dong, K., (2000) Novel Point Mutations in The German Cockroach Para Sodium Channel Gene Are Associated With Knockdown Resistance (kdr) to Pyrethroid Insecticides, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 30, 991–997.

- Lol, J. C., Castellanos, M. E., Liebman, K. A., Lenhart, A., Penninton, P. M., Padilla, N. R., (2013) Molecular evidence for historical presence of knock-down resistance in *Anopheles albimanus*, a key malaria vector in Latin America, *Parasites and Vectors*, 6:268.
- Marshall, J.F., (1938) *The British Mosquitoes*, The British Museum, London, 341p.
- Martinez-Torres, D., Chevillon, C., Brun-Barale, A., Berge, J. B., Pasteur, N., Pauron, D., (1999) Voltage-Dependent Na Channels in Pyrethroid-Resistant *Culex pipiens* L. Mosquitoes, *Pestic. Sci.*, 55: 1012-1020.
- Mcabee, R. D., Kang K. D., Stanich, M. A., Christiansen, J. A., Wheelock, C. E., Inman, A. D., Hammock, B. D., Cornel, A. J., (2004) Pyrethroid Tolerance in *Culex pipiens pipiens* var. *molestus* From Marin County, California. *Pest. Manag. Sci.*, 60: 359-368.
- Mckenzie, J. A., Clarke, G.M., (1988) Diazinon resistance, fluctuating asymmetry and fitness in the Australian sheep blowfly, *Lucilia cuprina*, *Genetics*, 120:213–220.
- Mckenzie, J. A., (1990) Selection at The Dieldrin Resistance Locus in Overwhelming Populations of *Lucilia cuprina* (Wiedemann), *Aust J. Zool*, 38:493-501.
- Mckenzie, J. A., (1993) O'Farrell, K., Modification of developmental instability and fitness: malathion-resistance in the Australian sheep blowfly, *Lucilia cuprina*. *Genetica* 89: 67–76.
- Menzio, P., Shi, M. A., Lougarre, A., Tang, Z. H., Fournier, D., (2004) Mutations of Acetylcholinesterase Which Confer Insecticide Resistance in *Drosophila melanogaster* Populations, *BMC Evol. Biol.*, 4: 4.
- Merdivenci, A., (1984) *Türkiye Sivrisinekleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*, Rektörlük no:3215 Dekanlık no:136 Pp: 354.
- Mpho, M., Callaghan, A., Holloway, G. J., (2002) Temperature and genotypic effects on life history and fluctuating asymmetry in a field strain of *Culex pipiens*, *Heredity*, 88, 307–312.
- Mullen, G., Durden, L., (2009) *Medical and Veterinary Entomology – Second Edition*, Academic Press, London, 637p.
- Musso, D. ve Nhan, T. X., (2016) *Emergence of Zika Virus*, *Clin Microbiol*, 4:5.
- Mutero, A., Pralavorio, M., Bride, J., M., Fournier, D., (1994) Resistance-Associated Point Mutation in Insecticide Insensitive Acetylcholinesterase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91: 5922–5926.
- Nabeshima, T. ve Kozaki, T., (2003) An Amino Acid Substitution on The Second Acetylcholinesterase in The Pirimicarb-Resistant Strains of The Peach

- Potao Aphid, *Myzus persicae*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 307: 15–22.
- Nauen, R., (2007) Insecticide Resistance in Disease Vectors of Public Health Importance, *Pest Manage. Sci.*, 63: 628-633.
- Nkya, T. E., Akhouayri, I., Kisinza, W., David, J. P., (2013) Impact of environment on mosquito response to pyrethroid insecticides: Facts, evidences and prospects, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 43: 407-416.
- Nutt, D. M., (2006) GABAA Receptors: Subtypes, Regional Distribution, and Function, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2: 2.
- Nwane, P., Etang, J., Chouaibou, M., Toto, J. C., Kera-Hinzoumbe, C., Mimpfoundi, R., Awono-Ambene, H. P., Simard, F., (2009) Trends in DDT and Pyrethroid Resistance in *Anopheles gambiae* s.s. Populations From Urban and Agro-industrial Settings in Southern Cameroon, *Infectious Diseases*, 9: 163.
- Oakeshott, J. G, Claudianos, C., Campbell, P. M., Newcomb, R. D., Russell, R. J., (2005) Biochemical Genetics and Genomics of Insect Esterases, In: Gilbert LI, Iatrou K, Gill SS. (eds), *Comprehensive Molecular Insect Science*, Vol. 5 - Pharmacology. Elsevier BV, Oxford, UK, pp 309-381.
- Öncüer, C. (2004) *Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları*, Adnan Menderes Üniversitesi Yayınları, Aydın, 424s.
- Pasteur, N., Marquine, M., Rousset, F., Failloux, A. B., Chevillon, C., Raymond, M., (1995) The Role of Passive Migration in the Dispersal of Resistance Genes in *Culex pipiens quinquefasciatus* within French Polynesia, *Genet. Res. Camb.* 66:139-146.
- Perera, M. D. B., Hemingway, J., Karunaratne, S. P., (2008) Multiple Insecticide Resistance Mechanisms Involving Metabolic Changes and Insensitive Target Sites Selected in Anopheline Vectors of Malaria in Sri Lanka, *Malaria Journal*, 7:168.
- Pocquet, N., Milesi, P., Makoundou, P., Unal, S., Zumbo, B., Atyame, C., Darriet, F., Dehecq, J. S., Thiria, J., Bheecarry, A., Iyaloo, D. P., Weill, M., Chandre, F., Labbé, P., (2013) Multiple Insecticide Resistances in the Disease Vector *Culex p. Quinquefasciatus* from Western Indian Ocean, *Plos One*, 8:10.
- Ramsdale C.D. ve Snow, K.R., (1995) *Mosquito Control in Britain*, University of East London, The K,PC group, Pp: 100
- Ramsdale C. D., Alten B., Çağlar S. S., Özer N., (2001) A Revised, Annoated Checklist of The Mosquitoes (Diptera: culicidae) of Turkey, *European Mosquito Bulletin*, 9:18-27.



- Rinkevich, F. D., Hamm, R. L., Geden, C. J., Scott, J.G., (2007) Dynamics of Insecticide Resistance Alleles in House Fly Populations From New York and Florida, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 37 550–558.
- Rinkevich, F. D., Hedtke, S. M., Leichter, C. A., Harris, S. A., Su, C., Brady, S. G., Taskin, V., Qiu, X., Scott, J. G., (2012) Multiple Origins of *kdr*-type Resistance in the House Fly, *Musca domestica*, *Plos One*, 7 (12).
- Rinkevich, F. D, Su, C., Lazo, T. A., Hawthorne, D. J., Tingey, W. M., Naimov, S., Scott, J. G., (2012) Multiple evolutionary origins of knockdown resistance (*kdr*) in pyrethroid-resistant Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata*, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104: 192–200.
- Rinkevich F. D., Du, Y., Dong, K., (2013) Diversity and Convergence of Sodium Channel Mutations Involved in Resistance to Pyrethroids, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106: 93-100.
- Ribeiro, B., Guedes, R. N. C., Corrsa, A. S., Santos, C. T., (2007) Fluctuating Asymmetry in Insecticide-Resistant and Insecticide-Susceptible Strains of the Maize Weevil, *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 53: 77–83.
- Rivero, A., Magaud, A., Nicot, A., Vezilier, J., (2011) Energetic Cost of Insecticide Resistance in *Culex pipiens* Mosquitoes, *Journal of Medical Entomology*, 48 (3): 694-700.
- Rohlf, F.J., (2008a) tpsUtil, version 1.40, Department of Ecology and Evolution, State University of New York, Stony Brook, New York.
- Rohlf, F.J., (2008b) tpsDIG, version 2.11, Department of Ecology and Evolution, State University of New York, Stony Brook, New York.
- Roberts, D., (2003) Prolonged Survival of Eggs of the Rock-Pool Mosquito, *Aedes vittatus*, in the Extreme Heat of the Arabian Peninsula, *Journal of Arid Environments*, 57(2): 203-210.
- Roush, R. T., McKenzie, J. A., (1987) Ecological Genetics of Insecticide and Acaricide Resistance, *Ann. Rev. Entomol.*, 32: 361-380.
- Scott, J. G., Hardstone, M., Kasai, S., (2015) Pyrethroid Resistance in *Culex pipiens* mosquitoes, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 120: 68-76.
- Sendaydiego, J. P., Mark, A. J T., Demayo, C. G., (2013) Describing Wing Geometry of *Aedes Aegypti* Using Landmark-Based Geometric Morphometrics, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 3 (4).
- Shin, E. H., Kim, N. J., Kim, H. K., Park, C., Lee, D. K., Ahn, Y. J., Chang, K. S., (2012) Resistance of field-collected populations of *Culex pipiens pallens*

(Diptera: Culicidae) to insecticides in the Republic of Korea, *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 15: 1–4.

- Silva, A. P., Santos, J. M., Martins, A. J., (2014) Mutations in the voltage-gated sodium channel gene of anophelines and their association with resistance to pyrethroids, *Parasites & Vectors*, 7: 450.
- Soderlund, D. M. ve Knipple, D.C., (2003) The Molecular Biology of Knockdown Resistance to Pyrethroid Insecticides, *Insect. Biochem. Mol. Biol.*, 33, 563–577.
- Song, F.L., Cao, X., Zhao, T., Dong, Y., Lu, B., (2007) Pyrethroid Resistance And Distribution of Kdr Alele in *Culex pipiens pallens* in North China, *International Journal of Pest Management*, 53: 25–34.
- Şahiner, F., Sığ, A. K., Savaşçı, Ü., Tekin, K., (2016) Gebelikte Zika Virus Enfeksiyonları: salgınlar ve olgu yönetimi, *Cukurova Med J*, 41(1):143-151.
- Tamura, K., Peterson, D., Peterson, N., Stecher, G., Nei, M., Kumar, S., (2011) MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods, *Mol. Biol. Evol.* 28 2731–2739.
- Tantely, M. L., Tortosa, P., Alout, H., Berticat, C., Berthomieu, A., Rutee, A., Dehecq, J. S., Makoundou, P., Labbé, P., Pasteur, N., Weill, M., (2010) Insecticide Resistance in *Culex pipiens quinquefasciatus* and *Aedes albopictus* Mosquitoes From La Réunion Island. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 40, 317-324.
- Taşkın, B. G., Dogaroglu, T., Kılıç, S., Dogaç, E., Taşkın, V., (2015) Seasonal Dynamics of Insecticide Resistance, Multiple Resistance, and Morphometric Variation in Field Populations of *Culex pipiens*, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 129: 14-27.
- Toda, S., Komazaki, S., Tomita, R., Kono, Y., (2004) Two Amino Acid Substitutions in Acetylcholinesterase Associated With Pirimicarb and Organophosphorous Insecticide Resistance in The Cotton Aphid, *Aphis gossypii* Glover (Homoptera: Aphididae), *Insect Mol. Biol.*, 13: 549–553.
- Toma, L., Menegon, M., Romi, R., Matthaeis, E. D., Montanari, M., Severini, C., (2010) Status of insecticide resistance in *Culex pipiens* field populations from north-eastern areas of Italy before the withdrawal of OP compounds, *Pest Manag Sci*, 67: 100–106.
- Torres, D. M., Chevillon, C., Brun-Barale, A., Berge, J. B., Pasteur, N., Pauron, D., (1999) Voltage-dependent Na. channels in pyrethroidresistant *Culex pipiens* mosquitoes, *Pesticide Science*, 55: 1012-1020.

- Tretter, V., Mukherjee, J., Maric, H. M., Schindelin, H., Sieghart, W., Moss, S. J., (2012) Gephyrin, the enigmatic organizer at GABAergic synapses, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6: (23).
- Tsuda, Y., Takagi, M., Wang, S., Wang, Z., Tang, L., (2001) Movement of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Released in a Small Isolated Village on Hainan Island, China, *J. Med. Entomol.* 38 (1): 93-98.
- Tüzün, N. (2010) *Datça Yarımadası'ndaki Sivrisinek Türleri ve Üreme Alanları*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 94s.
- Wang, Z. M., Li, C. X., Xing, D., Yu, Y. H., Liu, N., Dong, Y. D., Zhao, T. Y., (2012) Detection and widespread distribution of sodium channel alleles characteristic of insecticide resistance in *Culex pipiens* complex mosquitoes in China, *Medical and Veterinary Entomology*, 26: 228-232.
- Weill, M., Fort, P., Berthomieu, A., Dubois, M.P., Pasteur, N., Raymond, M., (2002) A Novel Acetylcholinesterase Gene in Mosquitoes Codes for The Insecticide Target and is Non-Homologous to The *ace* Gene in *Drosophila*, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 269: 2007–2016.
- Weill, M., Lutfalla, G., Mogensen, K., Chandre, F., Berthomieu, A., Berticat, C., Pasteur, N., Philips, A., Fort, P., Raymond, (2003) M., Insecticide Resistance in Mosquito Vectors. *Nature*, 423: 136-137.
- Weill, M., Malcolm, C., Chandre, F., Mogensen, K., Berthomieu, A., Marquine, M., Raymond, M., (2004) The Unique Mutation in *ace-1* Giving High Insecticide Resistance Is Easily Detected in Mosquito Vectors., *Insect Mol. Biol.*, 13: 1–7.
- Who, (1998) Test Procedures for Insecticide Resistance Monitoring in Malaria Vectors, Bio-Efficacy and Persistence of Insecticide on Treated Surfaces: Report of The WHO Informal Consultation, World Health Organization, Geneva, 45p.
- Who, (2012) Test procedures for monitoring susceptibility of mosquitoes to insecticides, Geneva.
- Williamson, M., Martinez-Torres, D., Hick, C., Devonshire, A., (1996) Identification of Mutations in The Housefly Para-Type Sodium Channel Gene Associated With Knockdown Resistance (*kdr*) to Pyrethroid Insecticides, *Molec. Gen. Genet.*, 252: 51– 60.
- Wondji, C. S., Silva, W. A. P., Hemingway, J., Ranson, H., Karunaratne, S. H. P., (2008) Characterization of Knockdown Resistance in DDT- and Pyrethroid-Resistant *Culex quinquefasciatus* Populations From Sri Lanka, *Tropical Medicine and International Health*, 13 (4): 548-555.
- Xu, Q., Liu, H., Zhang, L., Liu, N., (2005) Resistance in the mosquito, *Culex quinquefasciatus*, and possible mechanisms for resistance, *Pest Manag Sci.* 61:1096–1102.

- Xu, Q., Wang, H., Zhang, L., Liu, N., (2006) Kdr allelic variation in pyrethroid resistant mosquitoes, *Culex quinquefasciatus*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345: 774–780.
- Zhang, H., Liu, Y., Hu, T., Zhou, R., Chen, J., Qian, D., Yang, C., Zhao, Y., Li, S., Cui, J., Wang, Z., Feng, Z., Xu, B., (2015) Knockdown resistance of *Anopheles sinensis* in Henan province, China, *Malaria Journal*, 14:137.
- Zhong, D., Chang X., Zhou G., He Z., Fu F., Yan Z., Zhu G., Xu T., Bonizzoni M., Wang M., Cui L., Zheng B., Chen B., Yan G., (2013) Relationship Between Knockdown Resistance, Metabolic Detoxification and Organismal Resistance to Pyrethroids in *Anopheles sinensis*, *Plos One*, 8: 2.
- Zhou, L., Lawrence, G. G., Vineis, J.H., McAllister, J. C., Wirtz, R. A., (2009) Detection of Broadly Distributed Sodium Channel Alleles Characteristic of Insect Pyrethroid Resistance in West Nile Virus Vector *Culex pipiens* Complex Mosquitoes in The United States, *J. Med. Entomol.*, 46: 321–327.

## EKLER

### EK A. Muğla ilinden örneklenen bireylerin *rdl* ve *vssc* genleri için dirençlilik durumları

Muğla	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Gökova	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 1-1	SS	Cys/Cys	SS	*	RS	Phe/Phe
Pop 1-2	SS	Cys/Cys	SS	*	RS	Phe/Leu
Pop 1-3	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Phe/Phe
Pop 1-4	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 1-5	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Phe/Phe
Pop 1-6	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Phe/Phe
Pop 1-7	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 1-8	SS		SS		RS	
Pop 1-9	SS		RR		RS	
Pop 1-10	SS		SS		SS	
Pop 1-11	SS		SS		SS	
Pop 1-12	SS		SS		SS	
Pop 1-13	SS		SS		SS	
Pop 1-14	SS		SS		SS	
Pop 1-15	SS		SS		RR	
Datça	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 2 -1	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 2-2	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 2-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 2-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 2-5	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 2-6	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 2-7	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	RS	Phe/Phe
Pop 2-8	SS		SS		RS	
Pop 2-9	SS		SS		SS	
Pop 2-10	RS		RS		SS	
Pop 2-11	RS		SS		SS	
Pop 2-12	RS		SS		SS	
Pop 2-13	RS		SS		RS	
Pop 2-14	SS		SS		SS	
Pop 2-15	SS		SS		RS	
Fethiye	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 3-1	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Cys	RS	Cys/Cys
Pop 3-2	SS	Cys/Cys	RR	Cys/Cys	SS	Phe/Leu

**EK A.** devamı

Muğla	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Fethiye	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 3-3	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>
Pop 3-4	SS	Phe/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 3-5	<b>RS</b>	<b>Cys/Leu</b>	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 3-6	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 3-7	<b>RS</b>	<b>Phe/Cys</b>	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Leu
Pop 3-8	RS		SS		RS	
Pop 3-9	RS		SS		RR	
Pop 3-10	SS		SS		SS	
Pop 3-11	SS		RR		SS	
Pop 3-12	RS		SS		RS	
Pop 3-13	RR		SS		RR	
Pop 3-14	SS		RR		SS	
Pop 3-15	SS		RR		SS	
Köyceğiz	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 4-1	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 4-2	SS	Cys/Cys	SS	Leu/Leu	SS	Phe/Phe
Pop 4-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 4-4	SS	Phe/Phe	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Phe/Leu
Pop 4-5	SS	Cys/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Phe/Phe
Pop 4-6	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 4-7	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 4-8	SS		SS		RS	
Pop 4-9	SS		RR		SS	
Pop 4-10	SS		SS		SS	
Pop 4-11	SS		SS		SS	
Pop 4-12	SS		RS		SS	
Pop 4-13	SS		SS		SS	
Pop 4-14	SS		SS		SS	
Pop 4-15	SS		SS		SS	

**EK B. Aydın ilinden örneklenen bireylerin *rdl* ve *vssc* genleri için dirençlilik durumları**

Aydın	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Çine	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 5-1	SS	Phe/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 5-2	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 5-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 5-4	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Leu	SS	*
Pop 5-5	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Phe/Leu
Pop 5-6	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*

EK B. devamı

Aydın	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Çine	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 5-7	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Leu	SS	*
Pop 5-8	SS		RS		SS	
Pop 5-9	SS		RR		SS	
Pop 5-10	SS		SS		SS	
Pop 5-11	SS		SS		SS	
Pop 5-12	SS		SS		SS	
Pop 5-13	SS		SS		SS	
Pop 5-14	SS		SS		SS	
Pop 5-15	SS		SS		SS	
Söke	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 6-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 6-2	RS	Phe/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 6-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 6-4	RS	Cys/Cys	RR	Cys/Leu	SS	Phe/Phe
Pop 6-5	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe	SS	Phe/Leu
Pop 6-6	RS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 6-7	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 6-8	RS		SS		SS	
Pop 6-9	RS		SS		SS	
Pop 6-10	SS		SS		SS	
Pop 6-11	SS		RS		SS	
Pop 6-12	SS		SS		SS	
Pop 6-13	SS		SS		SS	
Pop 6-14	SS		SS		SS	
Pop 6-15	SS		SS		SS	
Karpuzlu	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 7-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 7-2	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu	SS	Phe/Cys
Pop 7-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 7-4	SS	Phe/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 7-5	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 7-6	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 7-7	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 7-8	RS		SS		SS	
Pop 7-9	SS		SS		SS	
Pop 7-10	SS		RS		SS	
Pop 7-11	SS		RS		SS	
Pop 7-12	SS		RS		SS	

EK B. devamı

Aydın	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Karpuzlu	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 7-13	SS		SS		SS	
Pop 7-14	SS		SS		SS	
Pop 7-15	SS		SS		SS	
Didim- Kuşadası	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 8-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 8-2	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 8-3	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 8-4	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Leu</b>	SS	Phe/Cys
Pop 8-5	<b>RS</b>	<b>Cys/Leu</b>	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 8-6	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 8-7	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 8-8	SS		SS		SS	
Pop 8-9	SS		SS		SS	
Pop 8-10	SS		SS		SS	
Pop 8-11	SS		SS		SS	
Pop 8-12	SS		SS		SS	
Pop 8-13	SS		SS		SS	
Pop 8-14	SS		SS		SS	
Pop 8-15	SS		SS		SS	

EK C. İzmir ilinden örneklenen bireylerin *rdl* ve *vssc* genleri için saptanan dirençlilik durumları

İzmir	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Seferihisar	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 9-1	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Phe/Phe
Pop 9-2	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 9-3	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Cys
Pop 9-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 9-5	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 9-6	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 9-7	SS	Phe/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 9-8	SS		SS		SS	
Pop 9-9	SS		SS		SS	
Pop 9-10	SS		SS		SS	
Pop 9-11	SS		SS		SS	
Pop 9-12	SS		SS		SS	
Pop 9-13	SS		SS		SS	
Pop 9-14	SS		SS		SS	



EK C. devamı

İzmir	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Seferihisar	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 9-15	SS		SS		SS	
Bergama	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 10-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 10-2	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Phe/Leu</b>
Pop 10-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>
Pop 10-4	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 10-5	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Phe/Phe</b>	SS	Cys/Cys
Pop 10-6	<b>RS</b>	<b>Phe/Cys</b>	RS	*	SS	Phe/Phe
Pop 10-7	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 10-8	SS		SS		SS	
Pop 10-9	SS		SS		SS	
Pop 10-10	RS		SS		SS	
Pop 10-11	SS		SS		SS	
Pop 10-12	SS		RS		SS	
Pop 10-13	RS		SS		SS	
Pop 10-14	SS		RS		SS	
Pop 10-15	RS		RS		RS	
Menemen- Aliğa	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 11-1	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Leu	<b>RS</b>	<b>Phe/Leu</b>
Pop 11-2	SS	Phe/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	<b>RR</b>	<b>Phe/Phe</b>
Pop 11-3	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 11-4	SS	Cys/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 11-5	SS	Leu/Leu	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Phe/Phe
Pop 11-6	SS	Cys/Leu	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Phe/Leu
Pop 11-7	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Cys
Pop 11-8	SS		SS		SS	
Pop 11-9	SS		RR		SS	
Pop 11-10	SS		SS		SS	
Pop 11-11	SS		RR		SS	
Pop 11-12	SS		SS		SS	
Pop 11-13	SS		RR		SS	
Pop 11-14	SS		RR		SS	
Pop 11-15	SS		RR		SS	
Çiğli	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 12-1	SS	Cys/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	*
Pop 12-2	SS	Cys/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Phe/Phe
Pop 12-3	SS	Phe/Phe	<b>RR</b>	<b>Cys/Cys</b>	<b>RS</b>	<b>Phe/Phe</b>

EK C. devamı

İzmir	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Çiğli	SS		SS		SS	
Pop 12-14	SS		SS		SS	
Pop 12-15	SS		SS		SS	
Bornova	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 13-1	SS	**	SS	**	SS	**
Pop 13-2	SS	**	SS	**	SS	**
Pop 13-3	SS	**	SS	**	SS	**
Pop 13-4	SS	**	SS	**	SS	**
Pop 13-5	SS	**	SS	**	SS	**
Pop 13-6	SS	**	SS	**	SS	**
Pop 13-7	SS	**	SS	**	RR	**
Pop 13-8	RS		RR		SS	
Pop 13-9	SS		SS		SS	
Pop 13-10	SS		SS		SS	
Pop 13-11	SS		SS		SS	
Pop 13-12	SS		SS		SS	
Pop 13-13	SS		SS		SS	
Pop 13-14	SS		SS		SS	
Pop 13-15	SS		SS		SS	

**EK D.** Balıkesir ilinden örneklenen bireylerin *rdl* ve *vssc* genleri için saptanan dirençlilik durumları

Balıkesir	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Manyas-Erdek	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-2	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-3	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-4	SS	Phe/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-5	SS	*	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-6	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 14-7	SS	Phe/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 14-8	SS		SS		SS	
Pop 14-9	SS		SS		SS	
Pop 14-10	SS		SS		RS	
Pop 14-11	SS		SS		SS	
Pop 14-12	SS		SS		SS	
Pop 14-13	SS		SS		SS	
Pop 14-14	RS		SS		SS	
Pop 14-15	SS		RR		SS	

EK D. devamı

Balıkesir	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Susurluk-Merkez	<b>RS</b>	<b>Phe/Cys</b>	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 15-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 15-2	SS	Phe/Leu	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 15-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 15-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 15-5	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 15-6	SS	Phe/Leu	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 15-7	SS		SS		SS	
Pop 15-8	SS		SS		SS	
Pop 15-9	SS		SS		SS	
Pop 15-10	SS		SS		SS	
Pop 15-11	SS		SS		SS	
Pop 15-12	SS		SS		SS	
Pop 15-13	SS		SS		SS	
Pop 15-14	SS		SS		SS	
Pop 15-15	SS		RR		SS	
Ayvalık	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 16-1	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 16-2	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 16-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 16-4	SS	Phe/Cys	<b>RR</b>	<b>Phe/Phe</b>	SS	Cys/Leu
Pop 16-5	SS	Cys/Cys	RR	*	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>
Pop 16-6	SS	Cys/Cys	RS	*	SS	Leu/Leu
Pop 16-7	SS	Phe/Cys	SS	*	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>
Pop 16-8	SS		SS		SS	
Pop 16-9	SS		SS		SS	
Pop 16-10	RR		SS		SS	
Pop 16-11	RR		SS		SS	
Pop 16-12	SS		SS		SS	
Pop 16-13	SS		SS		SS	
Pop 16-14	SS		SS		SS	
Pop 16-15	SS		SS		SS	
Gömeç-Burhaniye	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 17-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 17-2	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 17-3	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 17-4	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 17-5	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 17-6	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys

EK D. devamı

Balıkesir	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Gömeç-Burhaniye	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 17-7	SS		SS		SS	
Pop 17-8	SS		SS		SS	
Pop 17-9	SS		SS		SS	
Pop 17-10	RR		SS		SS	
Pop 17-11	RR		SS		SS	
Pop 17-12	RR		SS		SS	
Pop 17-13	SS		SS		SS	
Pop 17-14	SS		SS		SS	
Pop 17-15	SS		SS		SS	

EK E. Denizli ilinden örneklenen bireylerin *rdl* ve *vssc* genleri için dirençlilik durumları

Denizli	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Çivril	SS	Phe/Cys	RR	Cys/Cys	RS	Cys/Cys
Pop 18-1	SS	Phe/Cys	RR	Cys/Cys	RS	Cys/Cys
Pop 18-2	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 18-3	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe	RS	Phe/Leu
Pop 18-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 18-5	RR	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 18-6	RR	Phe/Cys	SS	*	SS	Phe/Leu
Pop 18-7	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 18-8	SS		SS		SS	
Pop 18-9	SS		SS		SS	
Pop 18-10	SS		SS		SS	
Pop 18-11	SS		SS		SS	
Pop 18-12	SS		SS		SS	
Pop 18-13	SS		SS		SS	
Pop 18-14	SS		SS		SS	
Merkez	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 19-1	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 19-2	SS	Phe/Cys	RS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 19-3	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 19-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 19-5	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 19-6	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 19-7	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 19-8	SS		SS		SS	
Pop 19-9	SS		SS		SS	

EK E. devamı

Denizli	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Merkez	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 19-10	SS		SS		SS	
Pop 19-11	SS		SS		SS	
Pop 19-12	SS		SS		RS	
Pop 19-13	SS		SS		SS	
Pop 19-14	SS		SS		SS	
Pop 19-15	SS		SS		SS	
Beyağaç	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 20-1	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Leu
Pop 20-2	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 20-3	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 20-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 20-5	SS	Phe/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 20-6	SS	Phe/Phe	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	SS	Cys/Cys
Pop 20-7	<b>RS</b>	<b>Phe/Phe</b>	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 20-8	SS		SS		SS	
Pop 20-9	SS		SS		SS	
Pop 20-10	RS		SS		RS	
Pop 20-11	SS		SS		SS	
Pop 20-12	SS		RS		RS	
Pop 20-13	SS		SS		SS	
Pop 20-14	SS		SS		SS	
Pop 20-15	SS		SS		SS	
Pamukkale	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 21-1	SS	Phe/Phe	SS	*	SS	Phe/Leu
Pop 21-2	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu	SS	Phe/Phe
Pop 21-3	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 21-4	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Cys	<b>RR</b>	<b>Phe/Phe</b>
Pop 21-5	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Leu/Leu</b>
Pop 21-6	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 21-7	<b>RS</b>	<b>Cys/Leu</b>	SS	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Phe/Phe</b>
Pop 21-8	RS		SS		SS	
Pop 21-9	RS		SS		SS	
Pop 21-10	RS		SS		SS	
Pop 21-11	SS		SS		RS	
Pop 21-12	RS		SS		SS	
Pop 21-13	RS		SS		RS	
Pop 21-14	RS		SS		RR	
Pop 21-15	SS		SS		SS	

EK F. Çanakkale ilinden örneklenen bireylerin *rdl* ve *vssc* genleri için dirençlilik durumları

Çanakkale	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Gökçeada						
Pop 22-1	SS	Phe/Leu	RS	*	RR	Cys/Cys
Pop 22-2	SS	Cys/Leu	RR	Cys/Cys	RS	Cys/Leu
Pop 22-3	SS	Phe/Cys	RS	Cys/Cys	RS	Phe/Phe
Pop 22-4	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Leu
Pop 22-5	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 22-6	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu
Pop 22-7	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	RR	*
Pop 22-8	SS		SS		SS	
Pop 22-9	SS		SS		SS	
Pop 22-10	SS		SS		SS	
Pop 22-11	RS		SS		SS	
Pop 22-12	SS		SS		SS	
Pop 22-13	SS		RS		RS	
Pop 22-14	RS		SS		SS	
Pop 22-15	RS		SS		SS	
Gelibolu	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 23-1	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Cys
Pop23-2	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	*
Pop 23-3	SS	Phe/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 23-4	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 23-5	SS	Phe/Cys	SS	*	SS	Cys/Leu
Pop 23-6	RS	Phe/Leu	SS	Cys/Cys	SS	Phe/Phe
Pop 23-7	SS	Phe/Phe	SS	Cys/Leu	SS	Cys/Cys
Pop 23-8	SS		SS		SS	
Pop 23-9	RS		SS		SS	
Pop 23-10	RS		SS		SS	
Pop 23-11	RS		SS		SS	
Pop 23-12	SS		SS		SS	
Pop 23-13	RS		SS		RR	
Pop 23-14	SS		SS		SS	
Pop 23-15	SS		SS		RS	
Ezine	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 24-1	SS	Cys/Cys	SS	*	SS	Cys/Cys
Pop 24-2	SS	Cys/Cys	RS	Cys/Cys	SS	Cys/Cys
Pop 24-3	SS	Cys/Leu	RS	Cys/Cys	SS	Cys/Leu

EK F. devamı

Çanak kale	Birinci Dönem		İkinci Dönem		Üçüncü Dönem	
	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Ezine	<i>SS</i>	Cys/Leu	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	<i>SS</i>	Cys/Cys
Pop 24-4	<i>SS</i>	Cys/Leu	<i>SS</i>	Phe/Phe	<i>SS</i>	*
Pop 24-5	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Phe/Cys	<b>RR</b>	<b>Cys/Leu</b>
Pop 24-6	<b>RS</b>	<b>Phe/Leu</b>	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Phe/Phe
Pop 24-7	<i>RS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-8	<i>RS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-9	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-10	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-11	<i>RS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-12	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-13	<i>RS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-14	<i>RS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 24-15	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Ayvack	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>	<i>Rdl</i>	<i>Vssc</i>
Pop 25-1	<i>SS</i>	Phe/Cys	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Cys/Cys
Pop 25-2	<i>SS</i>	Phe/Phe	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>	<i>SS</i>	*
Pop 25-3	<i>SS</i>	Cys/Leu	<i>RS</i>	Leu/Leu	<i>SS</i>	*
Pop 25-4	<i>SS</i>	Cys/Cys	<b>RS</b>	<b>Cys/Leu</b>	<i>SS</i>	Cys/Cys
Pop 25-5	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Phe/Phe
Pop 25-6	<i>SS</i>	Phe/Cys	<i>SS</i>	Cys/Leu	<b>RS</b>	<b>Cys/Cys</b>
Pop 25-7	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Cys/Cys	<i>SS</i>	Cys/Cys
Pop 25-8	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-9	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-10	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-11	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-12	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-13	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-14	<i>SS</i>		<i>SS</i>		<i>SS</i>	
Pop 25-15	<i>SS</i>		<i>RS</i>		<i>SS</i>	

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad:** Taylan DOĞAROĞLU

**Doğum Tarihi-Yeri:** 21/04/1979–Adana

**Adres:** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Ula Ali Koçman MYO - Ula/MUĞLA

**Görev Birimi:** Arıcılık Programı

**Ünvan:** Uzman

**E-posta:** taylan@mu.edu.tr

### Öğrenim Bilgileri

**Lisans:** Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

**Yüksek Lisans:** Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji, 2008

Yüksek Lisans Tezi: *Culiseta longiareolata* (Macquart, 1838) ve *Culex pipiens* L. (DIPTERA: CULICIDAE) LARVALARINA KARŞI *Bacillus sphaericus* ve *Bacillus thuringiensis* var. *israelansis*'in ETKİLERİ

**Doktora:** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji, 2016

Doktora Tezi: *Culex pipiens* (Diptera, Culicidae) Populasyonlarında *Rdl* ve *Vssc* genlerindeki Direnç Mutasyon Frekanslarının Zamana Bağlı Değişimleri ve Morfometrik Analizler

### A. SCI veya SCI Expanded, SSCI, AHCI tarafından taranan dergilerde yayımlanan tam makale

A.1. Taskın, B. G., Dogaroglu, T., Kilic, S., Dogac, E., Taskin, V., 2015, Seasonal dynamics of insecticide resistance, multiple resistance, and morphometric variation in field populations of *Culex pipiens*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 129: 14-27. DOI: 10.1016/j.pestbp.2015.10.012 (SCI).

A.2. Hatjina, F., Papaefthimiou, C., Charistos, L., Dogaroglu, T., Bouga, M., Emmanouil, C., Arnold, G., 2013, Sublethal doses of imidacloprid decreased size of hypopharyngeal glands and respiratory rhythm of honeybees in vivo, *Apidologie*. DOI: 10.1007/s13592-013-0199-4 (SCI).



## **B. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanmış makale**

B.1. Dogaroglu, T., 2015, Küçük Kovan Böceği, *Aethina tumida* (Coleoptera: Nitidulidae) ve Arıcılık Açısından Önemi. *Hayvansal Üretim Dergisi*, 56 (1): 80-82.

B.2. Dogaroglu, T., 2015, Türkiye'nin Yerli Bal Arısı (*Apis mellifera* L.) Irk ve Ekotipleri ile Bunların Gen Kaynakları Olarak Korunması. *Hayvansal Üretim Dergisi*, 56 (2): 54-58.

## **C. Uluslar arası kongre, sempozyum, panel, çalıştay gibi bilimsel, sanatsal toplantılarda sözlü olarak sunulan veya tam metin olarak yayımlanan bildiri**

C.1. Hatjina, F., Dogaroglu, T., (2010) Imidacloprid effect on honey bees under laboratory conditions using hoarding cages COLOSS Work Shop 'Standardized methods for honey bee rearing in hoarding cages', 25.-26 November, Bologna Italy – (Sözlü Sunum).

C.2. Taskın, B. G., Dogaroglu, T., Kilic, S., Dogac, E., Taskin, V., Seasonal Dynamics of Insecticide Resistance Multiple Resistance and Morphometric Variation in Field Populations of *Culex pipiens*. 2. Avrasya Biyoçeşitlilik Sempozyumu, Antalya, TÜRKİYE, 23-27 Mayıs 2016. (Sözlü Sunum). (OP 248) 2016.

C.3. Taskın, B. G., Çağatay, E., Dogac, E., Dogaroglu, T., Taskin, V., Genetic Variation in *Phoenix theophrasti* populations in Turkey and relations of the species with other palm species revealed by SRAP markers. 2. Avrasya Biyoçeşitlilik Sempozyumu, Antalya, TÜRKİYE, 23-27 Mayıs 2016. (Sözlü Sunum). (OP 314) 2016.

C.4. Morçişek, B., Taskın, B. G., Dogac, E., Dogaroglu, T., Taskin, V., DNA Barcoding and Detection of the *Wolbachia* Infections in the *Culex* Species Collected from Aegean Region of Turkey. 2. Avrasya Biyoçeşitlilik Sempozyumu, Antalya, TÜRKİYE, 23-27 Mayıs 2016. (Poster Sunum). (PP 257) 2016.

C.5. Taskın, B. G., Kilic, S., Taskin, V., Dogaroglu, T., Dogac, E., Genetic Characterization of Field Populations of *Culex pipiens* Sampled From Aegean Region of Turkey. 2. Avrasya Biyoçeşitlilik Sempozyumu, Antalya, TÜRKİYE, 23-27 Mayıs 2016. (Poster Sunum). (PP 472) 2016.

## **D. Ulusal kongre, sempozyum, panel, çalıştay gibi bilimsel, sanatsal toplantılarda sözlü olarak sunulan veya tam metin olarak yayımlanan bildiri**

D.1. Vardareli, N. Doğaroğlu, T. Taşkın Göçmen, B. Datça Hurması (*Phoenix theophrasti*) Populasyonlarında Genetik Çeşitliliğin SSR Belirteçleriyle Saptanması. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi. 3-7 Eylül 2012, İZMİR. (Sözlü sunum; özet kitapçığı sayfa 319) 2012.

D.2. Dogaroglu, T., "Sivrisineklerde Konak Seçimi", Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Araştırma Sempozyumu. Muğla, 2015. (Poster sunumu)

## **E. Görev aldığı projeler**

E.1. Ege Bölgesi'nden Örneklenen *Culex pipiens* Kompleksi Sivrisinek Populasyonlarında İnsektisit Direnç Mekanizmalarının Genetik Temellerinin Ortaya Konulması ve Bu Populasyonlardaki Direnç Mutasyon Frekanslarının Zamana Bağlı Değişimlerinin Belirlenmesi (TÜBİTAK-KBAG 111T387; 2011-2014)

**E.2.** Ege Bölgesi'nden Örneklenen *Culex pipiens* Kompleksi Sivrisinek Populasyonlarının Değişik Grup İsektisitlere Karşı Direnç Seviyelerinin ve Bu Populasyonlardaki ace-1 Phe290Val Mutasyonunun Saptanması (Muğla Üniversitesi BAP; MU-BAP-2011/32; 2011-2013). - Muğla Üniversitesi BAP - Muğla Üniversitesi BAP

**E.3.** Endemik Datça Hurması (*Phoenix theophrasti*) Populasyonlarında Genetik Çeşitliliğin SSR Belirteçleriyle Saptanması (Muğla Üniversitesi BAP; MĞÜ-BAP-2011/1; 2011-2013). - Muğla Üniversitesi BAP - Muğla Üniversitesi BAP

#### **F. Diğer Aktiviteler**

**F.1.** Yurt Dışı Bursu (3 Ay)- LLP/ERASMUS PROGRAMI – Student Placement Mobility- Hellenic Institute of Apiculture (N.AG.RE.F.) on Honey Bee Biology-Bal arılarında Imidacloprid etkisi-19 Haziran 2010-16 Eylül 2010, Yunanistan

**F.2.** Vektör Kontrol Çalışmaları- T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında Ege Üniversitesi' ne verilen yetki doğrultusunda “İsektisitlerin Biyolojik Etkinlik ve Doz Tespit Denemeleri” nin açık ve kapalı alan uygulama çalışmaları, 2006-2010.