

**MEBENDAZOLUN *GALLERIA MELLONELLA* L. (LEPIDOPTERA:
PYRALIDAE)'NİN YAŞAMA VE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Gülşah ÇALIK

**Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

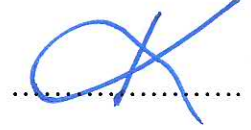
ZONGULDAK

Haziran 2014

KABUL:

Gülşah ÇALIK tarafından hazırlanan "MEBENDAZOLUN *GALLERIA MELLONELLA* L.(LEPIDOPTERA:PYRALIDAE)'NİN YAŞAMA VE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 25/06/2014

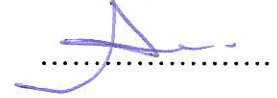
Başkan: Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Ayşe KAPLAN
Bülent Ecevit Üniversitesi

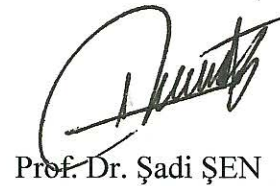


Üye : Yrd. Doç. Dr. Tolga ACUN
Bülent Ecevit Üniversitesi



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım./...../2014



Prof. Dr. Şadi ŞEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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



Gülşah ÇALIK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MEBENDAZOLUN *GALLERIA MELLONELLA* L. (LEPIDOPTERA: PYRALIDAE)'NİN YAŞAMA VE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Gülşah ÇALIK

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL

İkinci Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ender BÜYÜKGÜZEL

Haziran 2014, 49 sayfa

Mebendazol, bağırsak parazitlerinde mikrotübüllerin sentezini inhibe eden antihelmintik bir ilaçtır. Bu antihelmintik mikrotübüllerin alt birimi tübüline bağlanarak deri ve bağırsak hücrelerinde değişikliklere neden olur ve böylece mikrotübüllerin polimerizasyonu veya birleşmesini engeller. Bu çalışmada mebendazolun *Galleria mellonella* L.'nin yaşama, gelişme, ergin ömür uzunluğu, dişi yumurta verimi, yumurta açılımı üzerine etkisi araştırılmıştır. Mebendazolun dört farklı konsantrasyonu (% 0,005, 0,05, 0,5 ve 1) kullanılmıştır.

Denenen mebendazol konsantrasyonları böceğin 7. evre larvalarında, pup ve ergin evrelerinde yaşama oranını önemli derecede düşürmüştür. En yüksek mebendazol konsantrasyonu, böceğin tüm evrelerinde gelişme sürelerini önemli derecede kısaltmıştır. Bu besinle beslenen dişilerden hiç yumurta elde edilmemiştir. Mebendazolün diğer konsantrasyonları yumurta verimi ve açılımını azaltmış olsa da bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

ÖZET (devam ediyor)

Sonuçlarımıza bağlı olarak mebendazolun *Galleria mellonella* üzerinde olumsuz etkisi vardır. Bu sonuçlar bize mebendazolün zararlılarla mücadelede alternatif insektisit olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Galleria mellonella*, yaşama, gelişme, mebendazol

Bilim Kodu: 401.02.01

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

THE EFFECTS OF MEBENDAZOLE ON SURVIVAL AND DEVELOPMENT OF *GALLERIA MELLONELLA* L. (LEPIDOPTERA: PYRALIDAE)

Gülşah ÇALIK

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

**Thesis Advisor: Prof. Kemal BÜYÜKGÜZEL
Co-Advisor: Assoc. Prof. Ender BÜYÜKGÜZEL**

June 2014, 49 pages

Mebendazole is an antihelmintic drug that inhibits the synthesis of microtubules in parasitic worms. It causes degenerative alterations in the tegument and intestinal cells by binding to the tubulin, thus inhibiting its polymerization or assembly into microtubules. In this study, we examined the effect of mebendazole on survival, development, adult longevity, female fecundity and egg hatchability of *Galleria mellonella* L. We used four different concentrations of mebendazole (0.005, 0.05, 0.5 or 1%).

The diets containing tested concentrations of mebendazole significantly decreased survivorship in seventh instar, pupal and adult stages in comparison to control diet. The highest concentration of mebendazole significantly reduced the developmental time in all stages of the insect. From female reared on this diet, we did not obtain egg. Although the other mebendazole concentrations decreased the fecundity and hatchability, these results did not statistical differences from control group.

ABSTRACT (continued)

According to our results, mebendazole has a negative effects on *Galleria mellonella*. These results showed that mebendazole might be used as an alternative insecticides in chemical pest management.

Keywords: *Galleria mellonella*, survivorship, development, mebendazole

Science Code:401.02.01

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında beni destekleyen, yönlendiren tez çalışmalarım esnasında emeğini ve zamanını harcamaktan kaçınmayan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe paylaşan, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanında eğitim almaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL ve Doç. Dr. Ender BÜYÜKGÜZEL'e,

Laboratuvar çalışmalarında ve tez yazım aşamasında bana yardımcı olan ve manevi desteklerini esirgemeyen, dostluklarını her zaman hissettiğim Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Görevlisi ve Biyoloji Bölümü Doktora Öğrencisi Öğr. Gör. Meltem ERDEM'e,

Eğitimim süresince ki anlayışının, manevi katkılarının yanı sıra deney analizlerinde büyük yardımını gördüğüm Ceyhun KÜÇÜK'e,

Yüksek lisansım boyunca benimle beraber mücadele edip, laboratuvarında beraber çalıştığım ve tez çalışmam süresince yardımları olan arkadaşım Serkan SUGEÇTİ'ye,

Hayatıma girdiği andan itibaren her konuda destek ve yardımını esirgemeyen, tez çalışmalarım ve yazımım esnasında büyük katkısı olan ve varlığı ile bana her zaman büyük güç veren eşim Sercan KOÇ'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, bu yolda büyük fedakarlıklar gösteren, arkamdan bütün zorluklara rağmen hiç ayrılmayan, her düştüğümde beni yılmadan kaldıran, hayattaki duruşları ve o kocaman kalpleriyle her zaman örnek aldığım ve nefes aldığım sürece ailem olmalarından gurur duyduğum; babam Servet ÇALIK, annem Nevin ÇALIK'a ve biricik kardeşim Nurşah ÇALIK'a sonsuz teşekkür ederim.

TEŞEKKÜR (devam ediyor)

Ayrıca, bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklendiği için (PROJE KOD NO: 2013-84906727-01) Bülent Ecevit Üniversitesi Rektörlük makamına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	7
2.1 <i>G. MELLONELLA</i> İLE YAPILAN ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	15
2.2 MEBENDAZOL İLE YAPILAN ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	16
2.3 MEBENDAZOLUN KANSER ÜZERİNE ETKİLERİ.....	19
BÖLÜM 3 MATERYAL VE METOT	21
3.1 BÖCEK KÜLTÜRÜNÜN OLUŞTURULMASI.....	21
3.2 MEBENDAZOL UYGULANMASI.....	21
3.3 DENEY DÜZENİĞİNİN HAZIRLANMASI VE 1.EVRE LARVALARIN BESİNLERE KONULMASI.....	22
3.4 YAŞAMA, GELİŞİM VE ERGİN ÖMÜR UZUNLUĞU İLE İLGİLİ DENEYLER ...	22
3.5 YUMURTA VERİMİ VE AÇILMA ORANI İLE İLGİLİ DENEYLER.....	25
3.6 İSTATİSLİKSEL ANALİZLER	26

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4 DENEYLER VE SONUÇLARI	27
4.1 MEBENDAZOL KONSANTRASYONLARININ <i>G. MELLONELLA</i> ' NİN YAŞAMA ORANINA ETKİSİ	27
4.2 MEBENDAZOLUN BÖCEĞİN GELİŞME SÜRESİNE ETKİLERİ.....	28
4.3 MEBENDAZOLUN ERGİN ÖMÜR UZUNLUĞUNA ETKİSİ.....	29
4.4 MEBENDAZOLUN YUMURTA VERİMİ VE AÇILIMI ÜZERİNE ETKİSİ.....	30
BÖLÜM 5 TARTIŞMA	33
BÖLÜM 6 SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
1.1	MBZ'nin kimyasal yapısı.	4
1.2	MBZ'nin üç boyutlu görüntüsü	4
2.1	<i>G. mellonella</i> 'nin hayat döngüsü. A) Yumurta B) Larva C) Pupa D) Ergin.	8
2.2	<i>G. mellonella</i> dişi bireyleri yumurta bırakırken.....	9
2.3	<i>G. mellonella</i> yumurtaları.	10
2.4	<i>G. mellonella</i> 'nin 3., 4., 5., 6., 7. larval evreleri.	11
2.5	<i>G. mellonella</i> larval evresi.	11
2.6	<i>G. mellonella</i> 'nin pupu.	12
2.7	<i>G. mellonella</i> 'nin göz, anten ve ağız parçaları.	12
2.8	<i>G. mellonella</i> 'nin eşey organları.....	13
2.9	<i>G. mellonella</i> 'nin vücut örtüsü.	13
3.1	Hazırlanan deney kavanozları.....	22
3.2	Besin karışımı içerisinde bulunan larvaların görünümü.	23
3.3	Deney kaplarına pelur kağıtlarının yerleştirilmesi.....	23
3.4	İnkübatörde bulunan deney düzeneği.	24
3.5	<i>G. mellonella</i> yumurtalarının mikroskopik görünümü ve yumurta sayımı.	25
3.6	<i>G. mellonella</i> 1.evre larvaları.	26
4.1	MBZ'nin <i>G. mellonella</i> 'nin yaşama oranına etkisi.	28
4.2	MBZ'nin <i>G. mellonella</i> 'nin gelişim sürelerine etkisi.....	29
4.3	MBZ'nin <i>G. mellonella</i> 'nin ergin ömür uzunluğuna etkisi.	30
4.4	MBZ'nin <i>G. mellonella</i> 'nin yumurta verimine etkisi.....	31
4.5	MBZ'nin <i>G. mellonella</i> 'nin yumurtanın açılma oranına etkisi.	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Antihelmintik ilaçların sınıflandırılması.....	17

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C : Santigrad Derece

g : Gram

l : Litre

ml : Mililitre

mm : Milimetre

KISALTMALAR

ABD : Albendazol

MBZ : Mebendazol

OBD : Oksibendazol

PBD : Parbendazol

TBZ : Tiabendazol

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Dünya nüfusu tarih sürekli artmaya devam etmiştir. Nüfus artışı başlangıçta az iken son yıllara doğru hızlanmış, özellikle 1970’li yıllardan sonra katlanarak ilerlemiştir. Hızlı nüfus artışının beraberinde getirdiği kentleşmeyle beraber tarım ve orman ürünlerine olan ihtiyaç oldukça artmıştır. Biyotik ve abiyotik faktörlerin olumsuz etkileri mevcut alanların verimli bir şekilde değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Biyotik faktörlerden biri olan tarımsal zararlı böceklerin, tarım alanları üzerinde kalite ve miktar azalmasına olan etkisi oldukça büyüktür (Peter 1984, Ecevit 1988).

Doğada yaşayan böceklerin %99’dan fazlasının insanlar için faydalı olduğu bilinmektedir. Bilinen yaklaşık 1 milyon 300 bin böcek türünün, sadece %1’den daha azı doğaya ve insanlığa zarar vermektedir (Nalçacıoğlu 2008). Tarıma zararlı böcekler sayısal olarak az bir topluluk oluşturmalarına rağmen verdikleri hasar boyutu azımsanmayacak kadar büyüktür. Tahminen 150 ile 200 tür zararlı böcek türü sürekli zarar verirken 400-500 tür ara sıra ve 6000 den fazla tür de nadiren büyük boyutlarda zarara sebebiyet vermektedir (Akkuzu Erol vd. 2002).

Böceklerin neden oldukları zararlara örnek olarak Avrupa, Asya ve Afrika’da zarar yapan çekirgelerden *Dociostaurus maroccanus* (Thunb.)(Fas çekirgesi), *Calliptamus italicus* (L.) (İtalyan çekirgesi) ve *Schistocerca gregaria* (Forsk) (sudan çekirgesi) kısa zamanda aşırı üreyerek göç yolları üzerindeki vejetasyona çok büyük zarar vermişlerdir. *Ips sexdentatus* (Börner), 1938 yılında Trabzon ilindeki Santra, Meryem Ana ve Hamsi Köy ormanlarındaki ladin ağaçlarına geri dönülmez tahribatlar vermiştir. 1980’li yıllarda gerçekleşen Çernobil felaketinden sonra Karadeniz sahil kesimindeki bitki örtüsü olumsuz etkilenmiş ve ormanlar tarıma zararlı böceklerin istilasına uğramıştır. Kestane, göknar ve sarıçam gibi birçok ağaç türünde kurumalar meydana gelmiştir (Akdur 2005). Başka zararlılar ise; kırmızı örümcek, fındık kozalak akarı, turuncgil örümceği gibi böceklerdir. Yapılan bir çalışmada ülkemizdeki

ladin ormanlarına zarar veren *Dendroctonus micans* ile mücadelede *Rhizophagus grandis* kullanılmıştır. Ortamda bulunan zararlı % 22 oranında azalmıştır (Coşkun 2010, Aksu 2010). Kastamonu ilinde yapılan bir araştırmada *Melolontha melolontha* L. (Coleoptera: Scarabaeidae); *Chrysomela populi* L. (Coleoptera: Hrysomelidae) ; *Rhyacionia buoliana* (Den. And Schiff.) (Lepidoptera: Tortricidae) ve *Leucaspis pusilla* Loew (Homoptera: Diaspidae) türleri bu bölgede bulunan zararlı türler olarak belirlenmiştir (Özcan vd.2005). 2000-2002 yılları arasında İzmir'in Bademli beldesinde yapılan tarımsal zararlı böceklerle ilgili çalışmada meyve fidanı alanlarında Lepidopter türlerinden *Anarsia lineatella* (Zeller) ve *Phyllonorycter gerasimovi* (Hering), Hymenopterlerden *Caliroa limacina* (Rethius), Heteroptera *Stephanitis pyri*, *Syromastus rhombeus* vb.türler belirlenmiştir (Bulut vd. 2005).

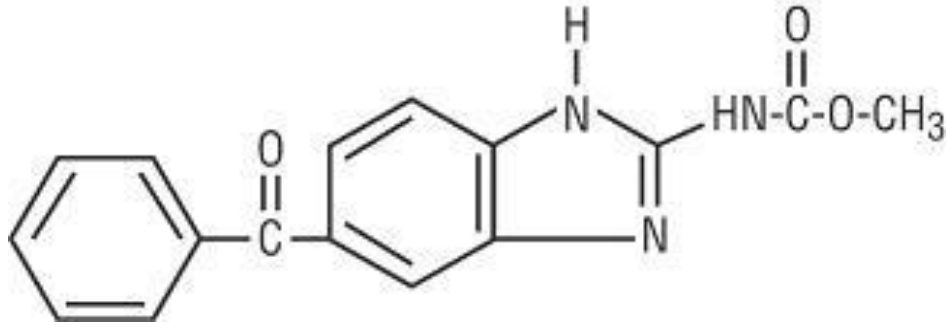
Günümüzde bu zararlıların mücadelesi çeşitli kimyasallar kullanılarak yapılmaktadır. Bu kullanılan kimyasalların birikerek toksik etki yapması, böceklerin bu maddelere karşı direnç kazanması, bu uygulama sırasında çevredeki yararlı böceklerin, bal arılarının, kuşların ve besin zinciri ile de insanların sağlığını bozması zararlılarla mücadelede yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarla birlikte geliştirilen yeni formüller kullanılmış, sıcaklığın zararlı türlerin üremesi üzerine etkisi olduğu tespit edilmiş olup, bu yöntemler öncelikli olarak birinci derece hedef organizmaya ve diğer canlılara da etki ettiği için tercih sebebi olmamıştır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte denenen başka bir yöntem ise böcek virüsleri olmuştur (Flexner ve Belnavis 2000, Harrison ve Bonning 2000, Sezen ve Demirbağ 2005). Bu yöntemde çalışmaların fazla maliyet getirmesi ve uygulanma zorluğundan yine çok sık kullanılan metodlar arasında değildir.

Başlangıcı aslında çok eski olan ama halen daha geçerliliğini sürdüren mücadele yöntemi pestisit uygulamaları olmuştur. Pestisit kelimesinin ilk kullanılması 1939 yılında DDT'nin keşfiyle olmuştur. Pestisitlerin etki spektrumunun geniş olması ve maliyetinin düşük olması sebebiyle çok tercih edilmiştir. 1970'lerin sonlarına doğru çevre ve canlılar üzerinde olumsuz etkilerinin varlığı tespit edilmiş ve kullanımı azalmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarla yararlı eklembacaklıların, zararlı türlere oranla bu pestisitten daha fazla etkilendiği ortaya çıkarılmıştır (Akkuzu Erol vd. 2002). Bu nedenle pestisitlerin bilinçli, daha doğru kullanımı ve öncesinde yapılan çalışmalarda etki spektrumunun belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu amaçla hayvanlar ve özellikle tarıma zararlı böcekler üzerinde yapılan deneyler hızla artmıştır, insektisit kullanımı ve insektisit çalışmaları yaygınlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada; turunçgil bahçelerinde zararlılarla mücadelede kullanılan insektisidlerden spirotetramat,

pyriproxyfen, spinosad, chlorpyrifos- ethyl 480, parafinik mineral yağ ve mineral yağ gibi maddelerin *Lysiphlebus confusus* (Treamlay & Eady), *L. fabarum* (Marshall) ve *L. testaceipes* (Cresson)'in pupa ve erginlerine etkileri araştırılmış, chlorpyrifos- ethyl 480, parafinik mineral yağ ve mineral yağın her üç parazitoitin pupa ve erginlerine çok etkili etkili olduğu, Spinosadın bu her üç türün pupalarına etkisiz erginlerine ise çok etkili olduğu saptanmıştır. Spirotetramat ve pyriproxyfe insektisitlerin diğer maddelere göre etkinin olmadığı tespit edilmiştir (Satar 2012).

Laboratuvar şartlarında gerçekleştirilen deneyler sırasında böcekler, sentetik besinlerle ile yetiştirilmiş ve çeşitli işlemlere tabi tutulmuştur. Böceklerin kültüre alınmasında kullanılan yapay besinlerin içeriğinin zenginliğinden dolayı bakteriyel ve fungal organizmalardan kaynaklı kontaminasyonlara rastlanmış ve laboratuvar ortamında yapılan deneyler için büyük bir sorun oluşturmuştur. Bu amaçla Lepidopter takımına ait bazı böceklerin ve diğer takımlara ait bazı böcek türlerinin yetiştirildikleri yapay besin ortamlarına mikroorganizmaların gelişmesini önlemek amacıyla bazı inhibitörler eklenmeye başlanmıştır (Bottger 1942, Vanderzant and Reiser 1956, Davit and Gardiner 1965, Raulston and Lingren 1969, Shaver and Raulston 1971, Singh 1977). Bu çalışmaları takiben daha sonra çeşitli antimikrobiyal kimyasallar bu tip çalışmalarda oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde ilk defa Yazgan tarafından (1981) parazitik hymenopter endoparazitoid bir tür olan *Pimpla turionella* L. için geliştirilen kimyasal yapısı belli olan bir besine çeşitli antibiyotikler ilave edilmiş ve kontaminasyonlara karşı önlem alındığı tespit edilmiştir. Bu antibiyotiklerin böceğin gelişimi üzerinde bir etki yapmasını önlemek amacıyla düşük miktarlarda kullanılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise bu antimikrobiyal maddeler tarımsal zararlı böceklerin mücadelesinde alternatif insektisit olarak kullanılmaya başlanmıştır (Büyükgüzel ve Kalender 2008, 2009).

Mebendazol (MBZ), bağırsak parazitleri tedavisinde kullanılan ilk benzimidazol türevidir (Oğuztürk 1999). MBZ, intestinal nematodlara benzer parazitlere karşı etkili olan bir antihelmintiktir. Emilimi az olmasına karşın, etki spektrumu geniş bir ilaçtır (Köksal vd. 2004). MBZ'nin kimyasal yapısı metil-5-benzoil-2-benzimidazol karbamattır (Kılıç vd. 2004).



Şekil 1.1 MBZ'nin kimyasal yapısı.



Şekil 1.2 MBZ'nin üç boyutlu görüntüsü (URL-1 2014).

MBZ alkolde ve suda çözünmeyen, oldukça dayanıklı beyaz-sarı renkli bir tozdur. MBZ mikrotübüllerin düzenini bozar, glikoz emilmesini ve taşınmasını inhibe ederek enerji depolarını tüketir ve ölüme yol açar. Bu etki ilacın tübülüne bağlanması ve mikrotübüllerin oluşumuna engel olmasıyla olur (Işık ve ark. 2007).

MBZ oral alımlarda ancak % 2-10 oranında absorbe olmasıyla mide bağırsak kanalında bulunan parazit tedavisinde büyük avantaj yaratmaktadır (Oğuztürk 1999). Oral olarak alımlarda ilk olarak bağırsak tarafından emilime uğrar sonra karaciğerde sekonder alkole metabolize edilir. Kanda ilerlemesi ise proteinlere bağlı şekilde gerçekleşir (Kayaalp 2000). Metabolize edilimi sonunda %27 sine idrarda, %48 ine ise dışkıda rastlanmıştır. Bazı çalışmalarda embriyotoksik ve teratojenik etkilerinin varlığı bulunmuştur (Gottschall et al. 1990). Ayrıca endoplazmik retikulumda ve mitokondride de hasarlara neden olup, lizozomları arttırıp, hücreleri otolize sürüklediği yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur (Köksal vd. 2004). Şimdiye kadar mebendazolün böcekler üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Bu alışmada MBZ' nin farklı konsantrasyonlarının *Galleria mellonela*'nın larva, pup ve ergin evrelerinde; yaşama, gelişmesi, dişi erginlerin yumurta verimi ve yumurtaların açılma oranlarına etkileri araştırılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

G. mellonella L. (bal mumu güvesi) yaklaşık 160.000 türe sahip olan lepidoptera takımına ait güvelerdendir. Birçok lepidopter tür gibi ekonomik öneme sahip tarım zararlısıdır. Ekolojik alanda önemli bir yere sahip olan bu taksonda en çok göze çarpan tür *G. mellonella*' dır. *G.mellonella* larvaları bal arısının peteği ve balı gibi ürünlerle beslenmesi sebebiyle arıcılık açısından ekonomik yönden kayıplara neden olmaktadır (Charriere at al. 1997). Laboratuvarda yetiştirilmesinin kolay olması, ekolojik adaptasyonunun yüksek olması, yaşam skalasının geniş olması, yaşam döngüsünün kısa olup bir kerede fazla yumurta verip, yumurta veriminin oldukça yüksek olması nedeniyle ideal araştırma böceği olmuştur. Bu böceğin sistematikteki yeri aşağıdaki gibidir.

Kingdom: Animalia

Phylum: Artropoda

Class: Insecta

Order: Lepidoptera

Family: Pyralidae

Genus: *Galleria*

Species: *Galleria mellonella* (Linnaeus 1758).

Laboratuvarda yetiştirmek için ilk olarak Haydak (1936) tarafından yapay besin ortamı geliştirilmiş ve böceğin ihtiyaç duyduğu besin maddelerini belirlemiştir (Haydak 1941). Daha sonra çeşitli araştırmalar sonucunda farklı besin ortamları yapılmıştır. Beck (1960) *G. mellonella*'nın besininde değişiklikler yaparak besinsel isteklerini araştırmış, Bronskill (1961) ise petek, kepek, bal ve su karışımları ile değişik karışımlar deneyerek günümüzde laboratuvar ortamında kullanılan yapay besinler meydana getirmiştir. Bu besinlerin geliştirilmesiyle birlikte kültüre alınabilen böcekler üzerinde çeşitli biyokimyasal, fizyolojik, çeşitli toksikolojik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. House (1972) değişik besin bileşenlerinin

ömür uzunluğu ve yumurta verimine etkilerini araştırmıştır. Vinson (1976,1981) ise değişik besinlerle beslenen konaklar ile beslenen parazitoitlerin etkinliğini araştırmıştır.

G. mellonella holometabol bir böcek olup, yaşam döngüsü, yumurta larva, pup ve ergin evrelerinden oluşmaktadır (şekil 2.1).

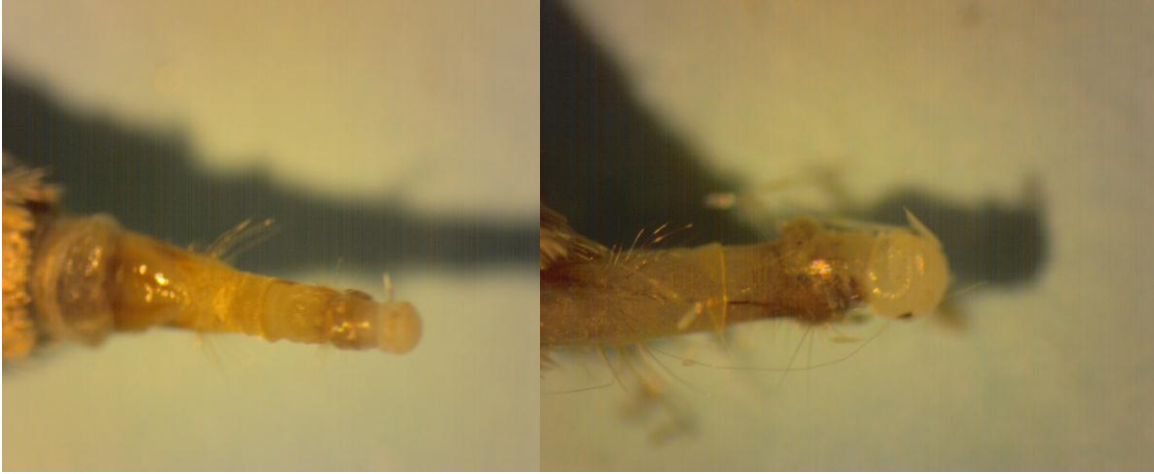


şekil 2.1 *G. mellonella*'nin hayat döngüsü. A) Yumurta B) Larva C) Pupa D) Ergin.

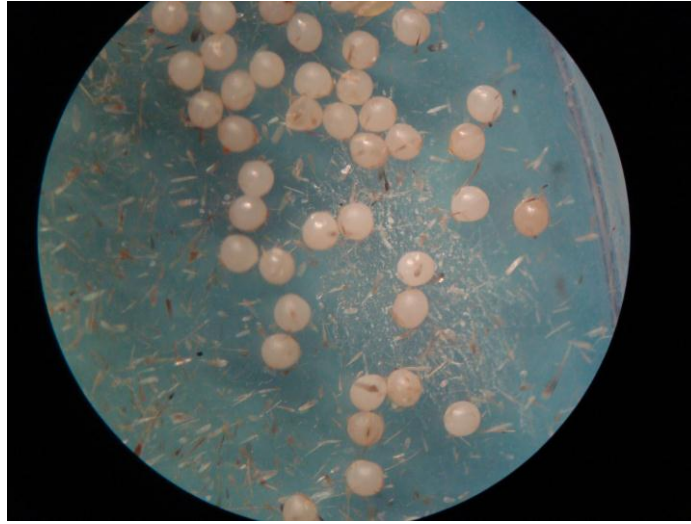
Dişileri erkeklerden daha büyük olan ergin kelebekler açık kahverengi- sarı-gri renkte olup şartlara bağlı olarak dişiler 1 ila 3 hafta, erkekler 2-4 hafta arasında bir ömre sahiptir (Charriere and Imdorf 1999).

Vücutlarında bir dış iskelet ve çizgili kas bulunur. Solunumları erginde trake sayesinde gerçekleşir. Açık dolaşım sistemi görülür. Yumurta ile çoğalırlar (Şekil 2.2). Gelişimlerinde metamorfoz görülür. Bu gelişimdeki deri değişimini de juvenil ve ekdizon hormonları sayesinde gerçekleştirirler. *G. mellonella*'nın yumurtadan yeni çıkmış 1. evre larvaları son olgun larva evresine ulaşan 7 evre larvaları sırasıyla pup ve ergin hale dönüşürler (Şekil 2.1).

Yumurtalar pembe, krem ve şeffaf beyazımtırak renkte olup, zincir şeklinde birleşmiş grup ya da bilye taneleri şeklindedir. Yumurtaların her biri 0.45 mm uzunluğunda, 0.40 mm çapında ve ağırlığı 0.028 mg kadardır (Şekil 2.3). Yumurta gelişim süresi ısıya bağlı olarak değişmekle birlikte 25 -30 °C arasında 7-8 gündür. 9 °C'nin altındaki sıcaklıklarda ise gelişme tamamen durmaktadır (Allan 2000, Charriere J D and Imdorf 1999, Cyborovsky 2000).

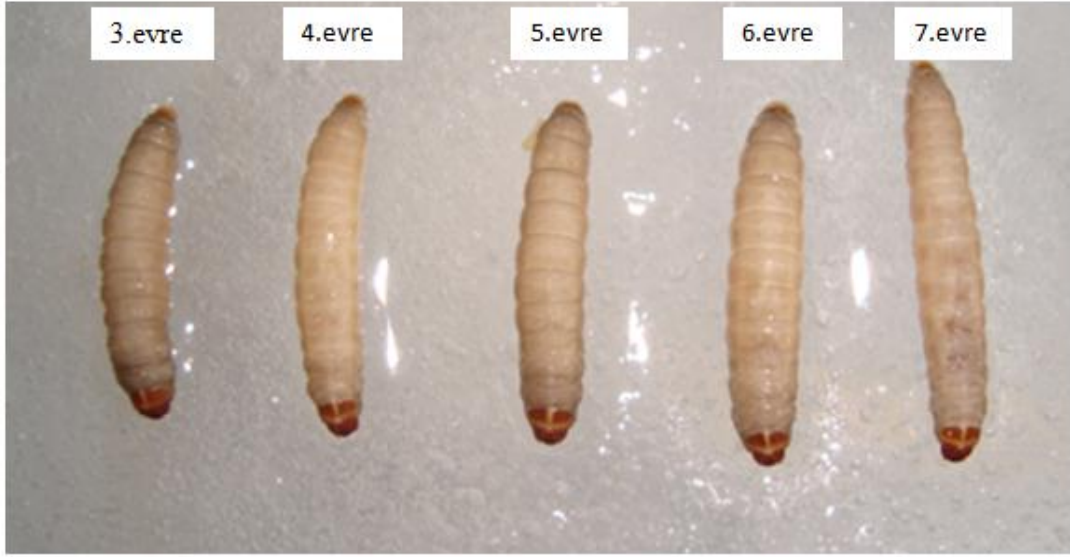


Şekil 2.2 *G. mellonella* dişi bireyleri yumurta bırakırken.



Şekil 2.3 *G. mellonella* yumurtaları.

Larvalar krem- sarı renkte olup (Şekil 2.4) hızlı bir şekilde hareket edip beslenme tünelleri oluşturarak besinde ilerlerler. Larva tipi vermiform tiptedir. Tek görme organları stemmadır. Larval gelişim süreleri sıcaklık, nem ve besin kaynağına bağlıdır. Bu süre sıcaklık ve besin durumuna göre ortalama 40 gündür. Gelişimi için en uygun sıcaklık 29-35 °C olup 15 °C' nin altındaki sıcaklıklarda gelişmeleri durur (Charriere and Imdorf 1999, Cyborovsky 2000). Gelişimini tamamlamış larvalar 28 mm'ye kadar büyüyebilir ve beslenmeden kesilirler (Şekil 2.5). Larvalar mum, polen vb. madde artıklarıyla beslenmelerini sürdürüp petekte hasar oluştururlar. Olgun larvalar uygun koşullarda son larval dönemin başlangıcından itibaren 5. veya 6. günde sert tüylü ipekten yapılmış kozalarını örmeye başlarlar ve kozalar tamamlandıktan sonra pupa haline geçerler (Tutkun ve Boşgelmez 2003).



Şekil 2.4 *G. mellonella*'nın 3., 4., 5., 6., 7. larval evreleri.



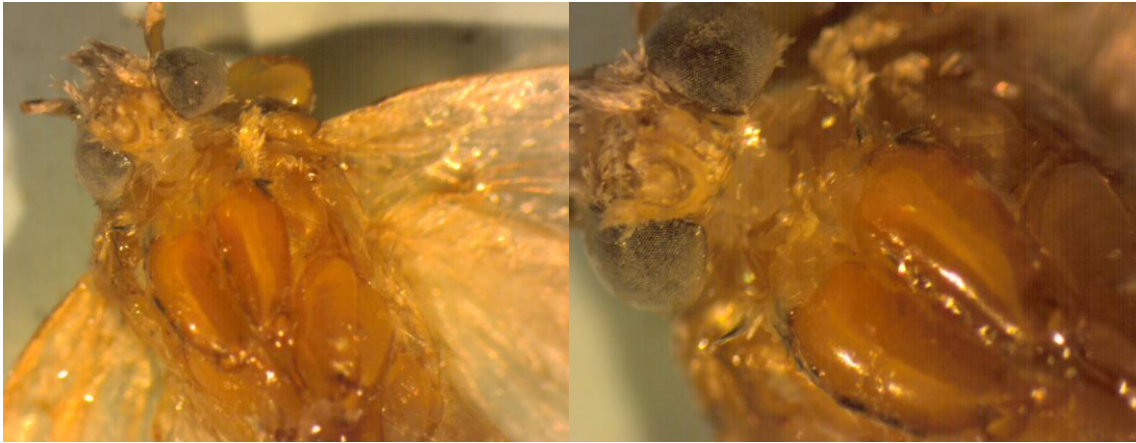
Şekil 2.5 *G. mellonella* larval evresi.

G. mellonella'nın pupa dönemi şartlara göre değişebilmekle birlikte normal şartlarda 8-14 gün arasında değişir. Bu dönem bir başkalaşım (metamorfoz) dönemi olup bu dönemde beslenme olmaz (Charriere and Imdorf 1999, Ginevan et al. 1982, Özer 1962). Koyu sarı- turuncu renkte olan *G. mellonella* pupaları mumya tipi puftur (Şekil 2.6). Anten kanat ve bacak başlangıç kısımları birleşik şekildedir.



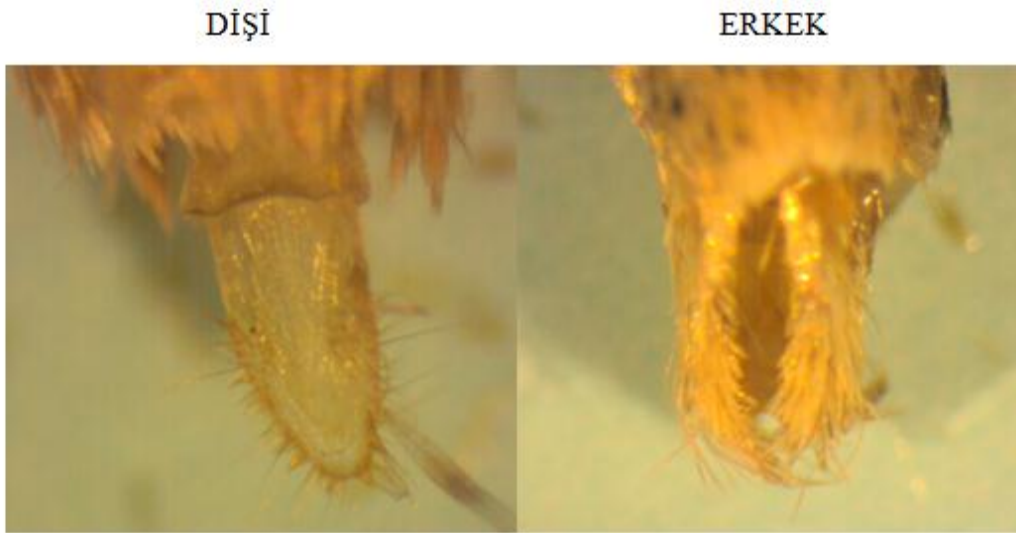
Şekil 2.6 *G. mellonella*'nın pupu.

Erginlerinde vücutları; cephalo (baş), thorax (göğüs) ve abdomen (kuyruk) olmak üzere 3 bölümden oluşur. Başlarında bir çift bileşik gözle üç adet küçük nokta göz, bipektinant yapıda bir çift anten, emici tipte bir ağızdan meydana gelir (Şekil 2.7). Thorakları; prothoraks, mezothoraks ve metathoraks olmak üzere 3 segmentten oluşur. İki çift kanatları mezothoraks ve metathorakstan çıkar. Bacaklar üç çift olup yürüyücü tiptedir.



Şekil 2.7 *G. mellonella*'nın göz, anten ve ağız parçaları.

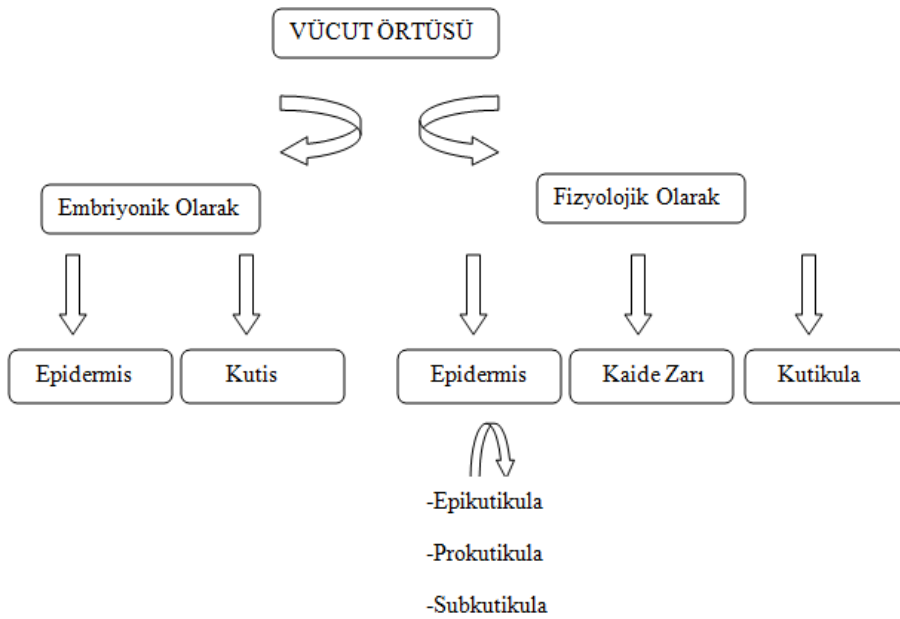
Abdomenleri 11 segment ve bir telson kısmından oluşur. Abdomen genital yapıların bulunduğu kısımdır. Genital yapılar 8. ve 9. segmentten çıkar. Eşey organları dışide 8. sternumdadır. Bu kısımda yumurta koymaya yarayan ovipositor denen bir boruya sahiptirler. *G. mellonella* erkeklerinde ise kavuşma boşluğu bulunur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 *G. mellonella*'nın eşey organları.

G. mellonella'lar gece ya da karanlıkta aktiftirler. Çiftleşmek üzere akşam ağaç ya da çalılıkları tercih ettikleri ve yaklaşık 24 saat içerisinde çiftleştikleri bilinmektedir (Hamida 1992, Özer 1962). Dişiler akşam olduğunda genelde daha pasif kovanları seçip yarık ve çatlaklardan içeri girip yumurtalarını bırakırlar.

G. mellonella'nın vücut örtüsü, üstte ektoderm kökenli epidermis ve kaide zarı, altta peritondan meydana gelen kutisten oluşan iki tabakalı örtüden oluşur (Şekil 2.9). Üst derisinde kütikula oluşturan bezler, feromon bezleri gibi birçok bez içerir (Demirsoy 2006).



Şekil 2.9 *G. mellonella*'nın vücut örtüsü.

G.mellonella, bal arılarının (*Apis mellifera* L.) ekonomik zararlılarından olup arıların bol olduğu özellikle de düşük rakımlı, ılıman iklim kuşağında bulunan tüm bölgelere yayılım gösterirler. Bal mumu güvesinin ergin veya diğer evreleri peteklerde bir tahribata neden olmazken larvaları peteklerde büyük kayıplara neden olmaktadır. Arı puplarının üzerine ağ yaparak onların açılmasını engelleyip arı popülasyonuna da zarar verirler (Demirsoy 2006). Bal insanlar için önemli bir besinsel ihtiyaç olduğundan ve arıların diğer besinsel ihtiyaçların gelişimindeki katkılarından ötürü bu tarım zararlısıyla mücadele yöntemleri önem kazanmıştır (Delaware 2000).

G. mellonella'nın ile yapılan mücadelesi ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır; Bunları şu şekilde sıralayabiliriz.

Peteklerin -12°C' de 3 saat, 60°C' de 3-4 saat tutulması veya 4 saat süreyle 38°C' de %50 nemde %98'lik CO₂ uygulaması mum güvesinin tüm evreleri üzerinde olumsuz yönde etkilemiştir (Morse ve Nowogrodzki 1990).

G. mellonella ile yapılan sonraki çalışmalarda arı ırklarının da mum güvesine karşı farklı duyarlılıkta oldukları ve İtalyan arı ırkının temizlik davranışının (*Hygenic behaviour*) esmer arılara göre daha iyi olduğundan mum güvesini kovanda barındırmadığı görülmüş ve bu çeşit arılarla çalışılmaya başlanmıştır (Çağlar vd. 2001, Cyborovsky 2000, Hamida 1992).

Dominguez ve Bande (1992) boş balmumu peteklerin korunması amacıyla fosfomin'in 3 farklı dozunun mum güvesinin tüm larvalarını öldürdüğünü bildirmişlerdir.

Sattigi vd. (1993) *G. mellonella*'ya karşı kovan içinde kalsiyum polisülfür kullanımının %78-90 düzeyinde etkili olduğunu göstermiştir.

Verma (1995), mum güvesine karşı biyolojik insektisit olan *Bacillus thuringiensis* kullanarak yaptığı çalışmada güvelerin %98.7' sinin öldüğünü tespit etmiştir.

Gounari ve Thrasyvoulou, (1995) büyük mum güvesinin parazitoidi *Dibrachys cavus*'u kullanarak yaptıkları bir çalışmada *G.mellonella* üzerinde çok etkili olduğu kanısına varmıştır.

Krell (1996) peteklerin depolanma sırasında büyük mum güvesinden zarar gördüğünü ve bu zararlıdan korunmada en güvenilir çözümün peteklerin eritilerek balmumu kalıpları şekline getirilmesi ve soğuk ortamda saklanması olduğunu vurgulamıştır.

Bu böceğin zararlı etkileriyle mücadele için laboratuvar ortamında üretilirken daha etkili bir araştırma için böceğin biyolojik yapısı, yayılışı, zarar verme şekli ve mücadelede kullanılan insektisit türüne etkilerinin iyi belirlenmesi gerekmektedir (Özer 2011). Bu bağlamda böceklerin laboratuvar ortamlarında yetiştirirken karşılaşılabilecek çeşitli kontaminasyonları önlemek ve mikroorganizmalardan arındırılmış bir deney düzeneği hazırlamak amacıyla, yapay besinlere bazı antibakteriyel antibiyotikler eklenmiş ve bu maddelerin böcek üzerindeki çeşitli etkileri araştırılmıştır (Büyükgüzel ve Kalender 2007, 2008, 2009, İçen 2013). Sentetik besinlere eklenen antimikrobial maddelerin böceğin fizyolojik yaşam standartlarını bozucu etki yaptığı çeşitli araştırmalarda bulunmuştur. Bu nedenle eklenen antibiyotiklerin konsantrasyonlarının hassasiyetle belirlenmesi gerekmektedir (İçen 2013).

2.1 G. MELLONELLA İLE YAPILAN ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Beck (1960), *G.mellonella*'nın besinsel isteklerini, gelişme özelliklerini, ekolojik adaptasyonunun bilinmesi sayesinde araştırmalarda kolaylık sağladığını ve hazırladığı sentetik besine eklediği kolesterolün larval evredeki yaşama oranını bulmuştur.

Yendol (1970) çalışmasında besin bileşimine yağ asitleri eklenmesinin larvaların yağ asidi bileşimine etkilerini araştırmıştır.

Martson ve Brown (1974) ise farklı sentetik besin bileşenlerini araştırmış petek ve balın yumurta verimini arttırdığını ve mayanın da yumurta verimini arttırmada olumlu etkileri olduğunu bulmuştur.

Howell (1981) lepidoptera ordosuna ait türlerde ergin evrede beslenme ihtiyacının olmadığını ve larval evredeki besin bileşenlerinin yumurta verimine etkisinin büyük olduğunu bulmuştur.

Leather ve Mackenzie (1994), yaptıkları çalışmalarda lepidopter üyelerinin vücut büyüklüğünün yumurta verimini etkilediğini görmüşlerdir.

Dunphy ve Halwanı (1997) *G. mellonella* larvalarının hemolenf proteinleri ile *Xenorhabdus nematophilus*'un endotoksinlerinin detoksifikasyonu ile ilgili yaptığı araştırmada hemolenf proteinlerinin endotoksinleri olumsuz etkilediği konusunda sonuçlara varmıştır.

Godlewski vd. (2001) bal mumu güvesinin diyapoz sırasında yağ dokusundaki protein sentezi ve larval hemolenf protein genlerinin tanımlanması konusunda çalışmış ve diyapozun başlaması ve sonlandırılmasında Lhp 76 ve Lhp 82 koduyla iki genin etkili olduğunu bulmuştur.

Dunphy (2002) *G. mellonella*'da demir ve demir içerikli bileşiklerin antimikrobiyal savunma mekanizmasında olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir.

Lee (2003) *G. mellonella* hemolenfindeki lizozim enzimlerinin hücre membranındaki ve immün sistemindeki önemli bir protein olduğunu tespit etmiştir.

Park vd. (2005) bal mumu güvesinin humoral savunma reaksiyonunda Apolipoforin-III ve Gm protein 24 adını verdikleri proteinlerin immün reaksiyonlarda çok önemli olduğunu açıklamıştır.

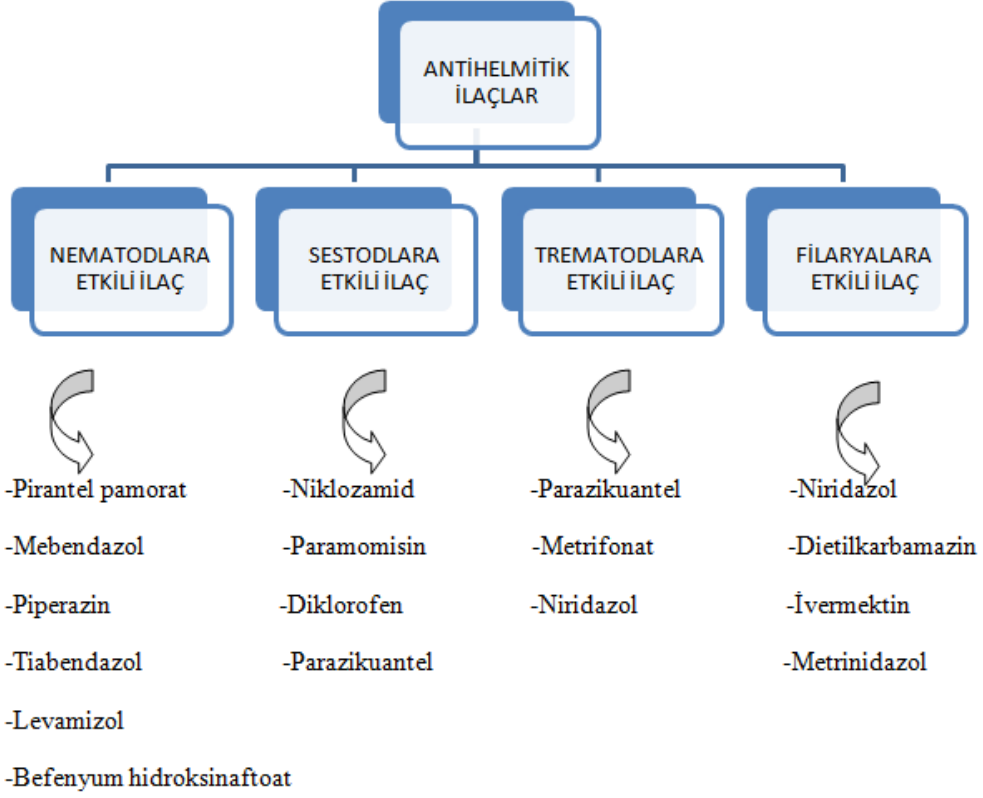
Büyüküzel vd. (2010) *G. mellonella* larvalarında antioksidan enzimlerle çalışmış ve ksenobiotiklerin önemini ortaya çıkarmışlardır.

2.2 MEBENDAZOL İLE YAPILAN ÖNCEKİ ÇALIşMALAR

Antihelmintik ilaçlar genel olarak yerel veya sistemik etkileriyle gastrointenal sisteme veya dokulara enfekte olmuş helmintlerle mücadeleler de kullanılır (Korkmaz 2012). Sindirim kanalı, solunum yolları, karaciğer, kalp gibi organlara yerleşen i parazitlerin tedavisinde de antihelmintiklerin etkileri çok fazladır (Altuğ 2013). Yapılan çalışmalara göre bulunan ilk antihelmintik Phenothiazindir ve 1930 yılında üretilmiştir. 1960 ve 1980'ler de ise Tiabendazol ve levamisol gibi birçok etken maddelerin bulunmasıyla beraber adeta bir devrim olmuş ve hayvan üreticiliğindeki pozitif neticelerle hızla ilerlemeler kaydedilmiştir.

Antihelmintik ilaçlar etki ettikleri helmintlere göre gruplandırılırlar (Holden-Dye and Walker, 2007)(Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 Antihelmintik ilaçların sınıflandırılması.



Benzimidazoller, tiabendazol (TBZ) ile benzimidazol türevi diğer ilaçların bulunduğu gruptur. Kimyasal yapıları aynı olan benzimidazol türevleri TBZ'den benzer halkasındaki C5' te bir grubun bulunması ve kambendazol dışında, C2'de tiyozol halkası yerine metil karbamat grubu taşınmaları sayesinde ayırt edilirler (Roberson 1988, Kaya 2002). Benzimidazol grubu antihelmintik bileşiklerden bazıları albendazol (ABD), oksibendazol (OBD), parabendazol (PBD), mebendazol (MBZ)'dür (Kaya 2002).

İnsan ve hayvanlarda daha çok *Trichuriasis*, *Ascariasis*, *Enterobiasis* ve kancalı kurt infeksiyonlarının tedavilerinde kullanıldığı ve ilaç olarak alınmasıyla beraber seyreden bulguların ise bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı olduğu bildirilmiştir (Grover et al. 2001, Kayaalp 2002).

Yapılan bir çalışmada *Trichuris* üzerinde %68, yumurtalarında ise %98 oranında azalma yaparken yine farklı bir çalışmada, *Ascariyazis* ' te %99 oranında, *Oksiyuriyaziste* ' de %96 oranlarında tam etkenlik gösterdiği bulunmuştur (Kayaalp 2000).

Keiser ve arkadaşları (2012), *Trichuris muri* 'e karşı kullanılan ilaçlar arasında MBZ' nin de olduğu antihelmintik ilaç kombinasyonlarının etkisini araştırmış ve MBZ-ivermektin, MBZ-levamizol ve ABD-MBZ arasında güçlü benzerliklere rastlamışlardır.

Pasaribu ve arkadaşları (2012), ABD ve MBZ'nin *Ascaris lumbricoides* yumurtalarına karşı etkilerini araştırmış ve ABD'ün daha iyi etki göstermesine rağmen ikisinden de pozitif etki aldıklarını bildirmişlerdir.

MBZ, 5x25 mg/ kg ve 3 x50 mg/kg dozlarda kuzulardaki *Cysticercus tenuicollis*'e uygulandığında %100 başarı gözlenmiştir (Oğuz 1976).

Almirall ve arkadaşlarına (2011) göre MBZ'nin *Giardiasis* tedavisinde etkili ve güvenli olduğu sonucunu ortaya çıkarmışlardır.

MBZ tavşanlarda, *T. pisiformis*, domuzlarda *T. hydatigena*, farelerde *E. granulosus* ve *E. multilocularis*'in larvaları üzerinde denenmiş ve yüksek mortalite ve ilgili sonuçlar elde edilmiştir (Kaya 2002).

Li ve arkadaşlarının (2012) yaptığı araştırmaya göre de *Hymenolepis nana* yumurtaları üzerine etkisi araştırılmış ve 20 günün sonunda ciddi derecede bir azalma olduğu belirtilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda MBZ üreme trofozoit morfolojisi, yapışma ve canlılık üzerine etkileri araştırılmış ve hayvan deneylerinde teratojenik etki göstermesiyle birlikte henüz insanlarda önemli bir etkiye rastlanmadığı gösterilmiştir (Akyön 2012).

Raisow (1987)'un yaptığı çalışmalarda ise kobaylar *Trichinella* larvalarıyla infekte edilmiş ve immün sistemdeki değişiklikler kaydedilmiştir. Deneyler sonucunda MBZ uygulanan deneklerde nematosidal bir etkinlik gözlenmezken, paraziter infeksiyonla birlikte immunsupresyon olaylarının ortadan kaldırıldığı gözlenmiştir.

2.3 MEBENDAZOLUN KANSER ÜZERİNE ETKİLERİ

MBZ'nin hidatidoz tedavisinde kullanılmış ilk benzimidazol olduğu belirtilmiştir (El-On 2003). Benzimidazollerin ara konaklardaki metasetod tedavisinde iyi sonuç verdikleri fakat yüksek dozlarda etki gösterdiği ve uzun süre uygulanması gerekliliği yüzünden madden evcil hayvanlardaki kist hidatik vakalarında çok kullanılmadığı bildirilmiştir (Haller et al. 1998, Deplazesand and Eckert 2001).

Antiparazitik etkilerinin yanında, yapılan MBZ çalışmaları adrenokortikal karsinomada, akciğer kanserinde, yumurtalık kanserinde, melanomlar üzerinde klinik öncesi antikanser etkileri gözlenmiştir (Martarelli 2008, Sasaki 2002, Mukhopadhyay 2002, Pourgholami 2010, Doudican 2008). Glioma hücrelerinin multi formlarında da inhibitör etki gösterdiği vurgulanmıştır. Ayrıca normal hücrelere karşı kanser hücrelerini hedef olarak gördüğü ve *in vivo* uygulamalar için uygun bir terapotik olduğu belirtilmiştir (Staedtke et al. 2011).

MBZ önemli ölçüde kanser hücrelerinin büyümesini, göçünü ve metastatik oluşumunu inhibe ettiği yapılan *in vivo* ve *in vitro* deneylerle bulunmuştur (Martarelli et al. 2008).

Echnococcus granulosus ile oluşan hidatik hastalığı karaciğer, akciğer, dalak, böbrek ürogenital sistem ve beyinde kist yapmaktadır. Komplike olmayan vakalarda cerrahiden bazı olumlu neticeler alınmasının yanında bazen de yayılmasını hızlandırdığı gözlenmiştir. Bu sebeple gelişen kemoterapi ajanları büyük öneme sahiptir. Benzimidazol karbamatların kemoterapik ajan olarak ilk kullanımları 1977 yılından itibaren olup, olumlu sonuçlar elde edilmesiyle kullanım yaygınlaşmıştır (Davis et al. 1986, Saimot et al. 1983).

Gemmel ve Roberts (1995) üç ay boyunca MBZ'yi koyunlar üzerinde uygulamış ve 50 mg/kg dozaj uygulandığında hidatik kistteki protoskolekslerin hepsini öldüğünü bulmuştur.

Albenico ve arkadaşları (2012) ise öncü kemoterapi müdahalelerinde kullanılan MBZ'yi yutamayan 2-10 yaş arası çocuklar için yeni çığnenebilir 500 mg'lık tabletlerinin güvenliğini araştırmış ve 2-5 yaş arası çocuklarda ishal olması dışında pek önemli etkilerini bulamamış güvenli ve tolere edilebilir olduğu kanısına varmıştır.

MBZ'nin akciğer kanserinde de zamana bağı olarak apoptozisi indüklediği bilinmektedir (Mukhopadhyay 2002).

Akciğer kanseri tedavilerinde MBZ, kaspaz aktivasyonu, sitokrom c salımı ve apoptotik hücre ölümüne neden olduğu bulguları bildirilmiştir (Sasaki 2002).

Mukhopadhyay ve ark. (2002) insan kanser hücreleri üzerindeki *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarında MBZ' nin antitümör etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Doudican ve ark. (2008) ise mebendazolün melonom hücreleri üzerinde Bcl-2 inaktivasyonu yoluyla apoptozu indüklediği sonucuna varmıştır.

MBZ uygulanan kist hidatikli kuzularda yüksek oranda (% 84-93) iyileşme kaydedilmiştir (Tınar 1979).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1 BÖCEK KÜLTÜRÜNÜN OLUŞTURULMASI

Laboratuvarımızda daha önceden kültüre alınan büyük bal mumu güvesi *G. mellonella*'nın yumurtadan yeni çıkmış 1. evre larvalarını hazırlanan yapay besine konularak yeni kültür elde edildi. Hazırlanan yeni kültürler 28 ± 3 °C ve % 65 ± 5 nisbi nemde soğutmalı inkübatörde (Nüve, Es 500) ve devamlı karanlığın sağlandığı ortamda gelişmeleri sağlandı.

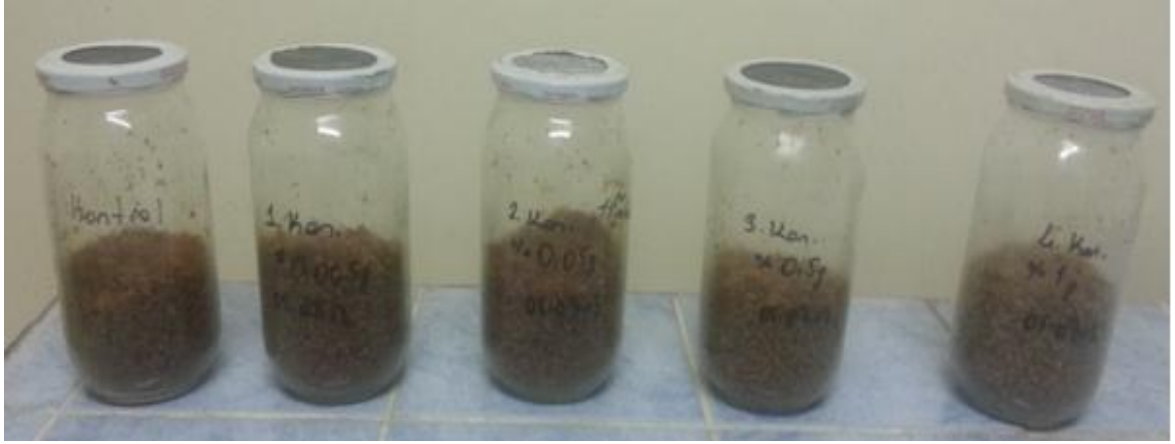
G. mellonella'nın laboratuvar ortamında yetiştirmek için kullanılan yapay besin; 420g buğday kepeği, 150ml süzme bal, 150 ml gliserin (Merck, Darmstadt, Germany), 20 g öğütülmüş koyu renkli eski petek ve 30 ml saf su içermektedir.

3.2 MEBENDAZOL UYGULANMASI

G. mellonella (L.) larvalarını laboratuvar ortamında *in vitro* şartlarda yetiştirmek için Bronskill (1961) tarafından geliştirilen öğütülmüş koyu renkli eski bal peteği (kuluçka peteği) içeren yapay besin hazırlandı. Besin bileşenleri karıştırıcı ile karıştırılarak homojen hale getirildi. Bu karışım 24 saat bekletildi. Hazırlanan besin bir litrelik cam kavanozlara (80x180 mm) dolduruldu. Gerekli etiketlemeleri yapıldı. Hassas terazide 0,005, 0,05, 0,5,1g olmak üzere MBZ'ler (Sigma) tartıldı. MBZ konsantrasyonları besine doğrudan eklenerek homojen olacak şekilde iyice karıştırıldı ve kontrol grubu olan besine MBZ eklenmeden bırakıldı. Deneilerde kullanılan konsantrasyonlar 100 g besin başına gram antihelmintik madde (% a/a) olarak ifade edildi.

3.3 DENEY DÜZENİĞİNİN HAZIRLANMASI VE 1.EVRE LARVALARIN BESİNLERE KONULMASI

Hazırladığımız kavanozlardaki besin+MBZ karışımının üzerine bırakılan yumurtadan yeni çıkan 1.evre larvaları orta büyüklükte bir adet petek parçası üzerine konularak besine bırakıldı. Her bir deney kavanozuna on beşer tane olacak şekilde ince uçlu fırça (No:0, Goya Toray) yardımıyla 1. evre larvaları konuldu. Kavanoz kapaklarının ortaları kesilerek, kesik kısımlarına denk gelecek şekilde ince kafesli metal teller yerleştirildi. Hazır olan kavanozlar bu kapaklarla kapatılarak böcek kültürünün yapıldığı inkübatörlere konuldu (Şekil 3.1). Deneyin bulunduğu inkübatörde küf vb. deney ortamını olumsuz etkileyecek etkenleri ortadan kaldırmak için her gün saf suyla temizlendi ve günlük olarak larva gelişimleri gözlemlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 Hazırlanan deney kavanozları.

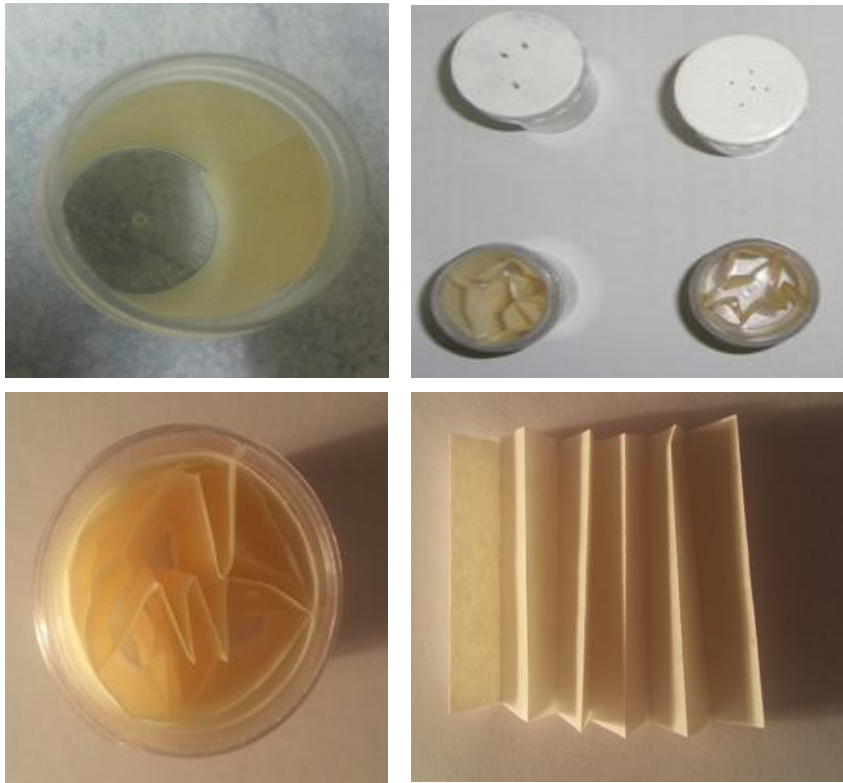
3.4 YAŞAMA, GELİŞİM VE ERGİN ÖMÜR UZUNLUĞU İLE İLGİLİ DENEYLER

Yapay besin ve MBZ karışımlarının bulunduğu kavanozlar 17-18 gün sonra gelişen larvaları tespit etmek için her gün kontrol edildi.



Şekil 3.2 Besin karışımı içerisinde bulunan larvaların görünümü.

7. evre larvası haline gelen *G. mellonella* larvaları pup olmaları için, içerisinde pelur kağıt bulunan kaplara (30ml, Orlab) konularak, hava sirkülasyonunu sağlaması amacıyla kapağı delikli plastik kapaklarla kapatıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Deney kaplarına pelur kağıtlarının yerleştirilmesi.

İçerisinde pelur kağıt bulunan her kaba, birer adet larva konuldu. Her kaba larvaların alındığı tarih yazılarak kaçınıcı larva olduğu etiketlendi. Kaplar 28 ± 3 °C ve % 65 ± 5 nisbi neme sahip inkübatöre konulup (Nüve, Es 500) gün boyu karanlıkta bekletildi (Şekil 3.4).

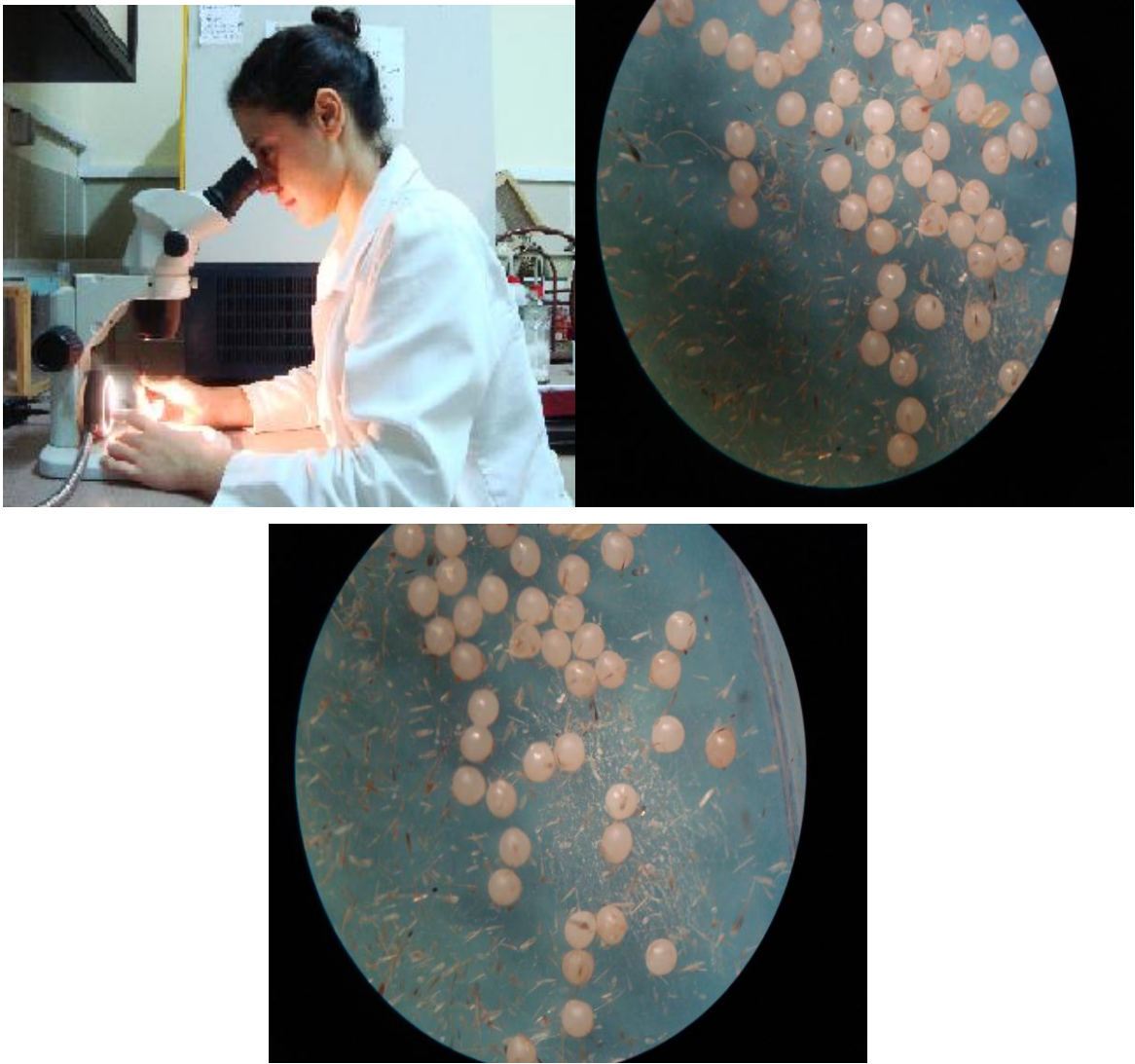


Şekil 3.4 İnkübatörde bulunan deney düzeneği.

Deney devamında da inkübatör temizliğine dikkat ederek kaplara 7. evre larvalarının pup olup olmadıkları gün aşırı bakılarak gerekli notlar alındı. Pup haline geçen *G. mellonella* larvalarından yaklaşık bir hafta sonra ergin bireyler elde edildi. Ergin evreye ulaşan bireylerin dişi/erkek tayini yapıldıktan sonra tekrar kaplarına konuldu. Bu bireylerin ömür uzunlukları belirlendi. Ayrıca dişi ergin bireylerin bıraktıkları yumurtalar sayıldı.

3.5 YUMURTA VERİMİ VE AÇILMA ORANI İLE İLGİLİ DENEYLER

Daha önceki yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre dişi bireylerin genelde ilk 48 saat içerisinde yumurta bıraktıkları tespit edilmiştir (Büyükgüzel ve Kalender 2008). Buna istinaden dişilerin yumurta bırakma davranışı 3 gün süreyle takip edilmiştir (Şekil 3.5). Aynı bireyden toplanan yumurtalar fırça yardımıyla zarar vermeden siyah bir zemin üzerinde stereo mikroskop altında sayılarak aynı kaplara konuldu.



Şekil 3.5 *G. mellonella* yumurtalarının mikroskobik görünümü ve yumurta sayımı.

Elde edilen yumurtaların ne kadarının açıldığı ve 1. evre larvasına geçen *G.mellonella*' lar belirlendi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 *G. mellonella* 1.evre larvaları.

3.6 İSTATİSLİKSEL ANALİZLER

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

BÖLÜM 4

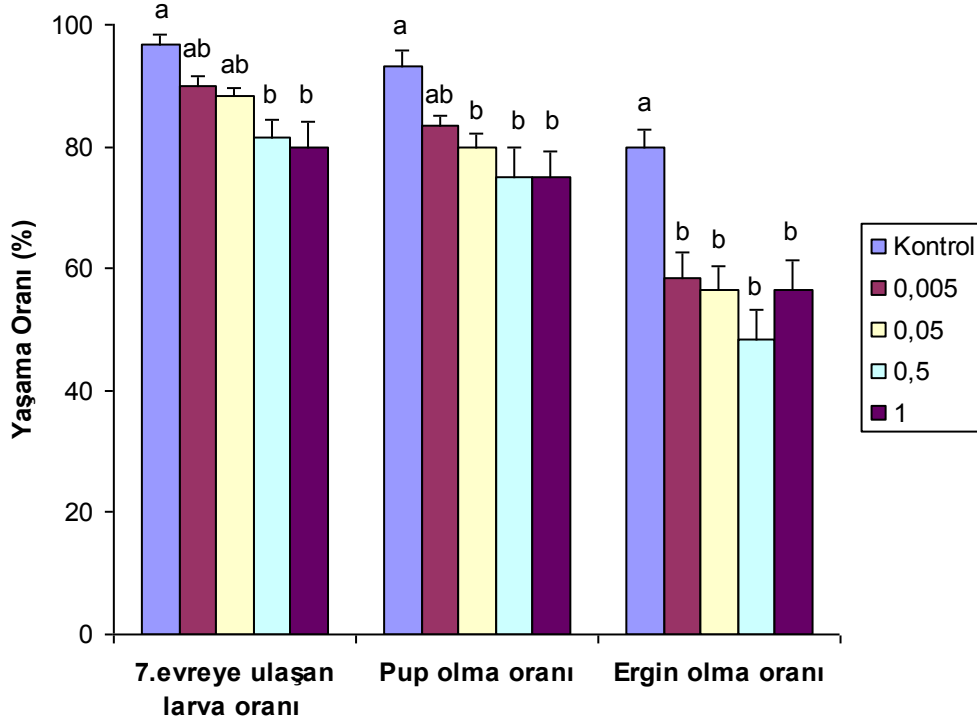
DENEYLER VE SONUÇLARI

4.1 MEBENDAZOL KONSANTRASYONLARININ *G. MELLONELLA*' NİN YAŞAMA ORANINA ETKİSİ

Elde edilen sonuçlara göre kullanılan maddenin konsantrasyonu arttıkça yaşama oranı azalmıştır. 7. evre larva yaşama oranı kontrol grubunda % $96,6 \pm 1,7$ iken MBZ' nin en yüksek konsantrasyonunda bu oran % $79,9 \pm 4,0$ olarak tespit edilmiştir.

Mebendazolün, böceğin pup olma oranlarına etkisi ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm konsantrasyonlarda bir azalma gözlenmiş olup, özellikle; % 0,05, %0,5 ve % 1' lik MBZ konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edilmiştir.

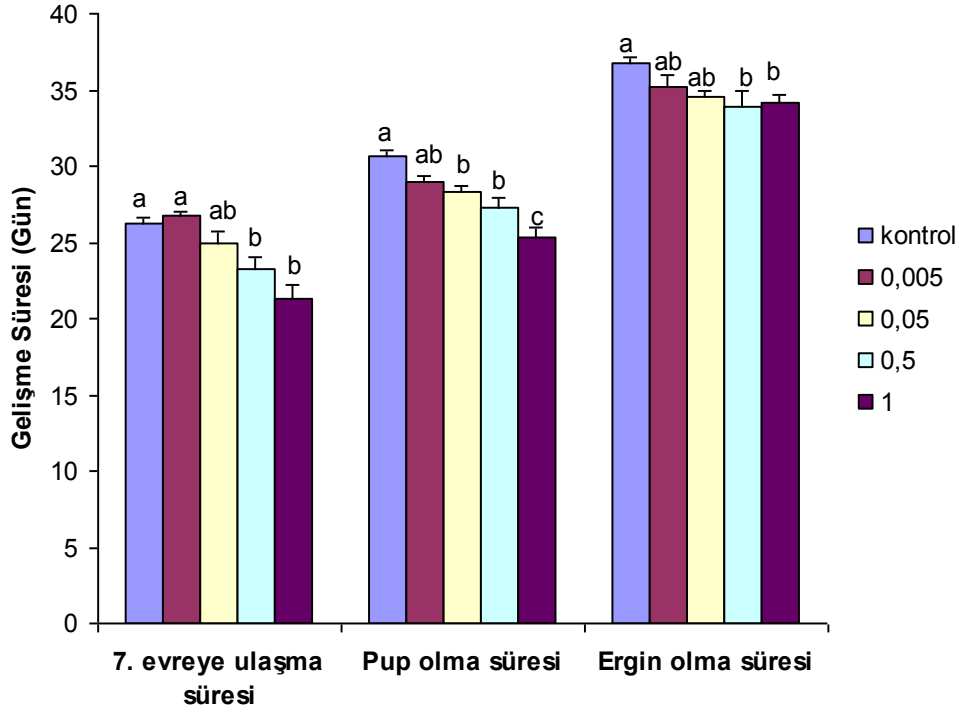
Mebendazolün ergin olma oranına etkileri de pup olma oranında olduğu gibi tüm konsantrasyonlarda önemli derecede azalma tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deneyle ilgili sonuçlar Şekil 4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 MBZ'nin *G. mellonella*'nın yaşama oranına etkisi.

4.2 MEBENDAZOLUN BÖCEĞİN GELİŞME SÜRESİNE ETKİLERİ

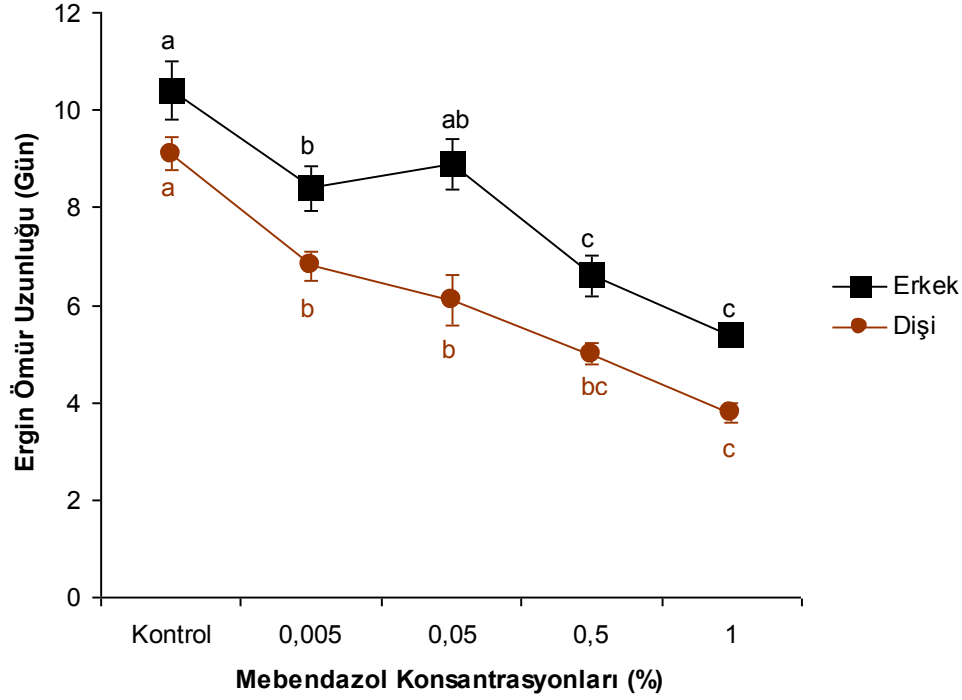
Bu bölümde ise MBZ konsantrasyonlarının *G. mellonella* 7. evreye ulaşma süresi, pup olma süresi ve ergin olma süreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Kontrol grubunda 7. evre larvasına ortalama $26,2 \pm 0,4$ günde ulaşırken, % 1' lik deney grubunda bu süre $21,3 \pm 0,9$ gün olarak tespit edilmiştir. Böceğin pup olma süresi de olgun larvaya ulaşma süresi gibi yaklaşık olarak 5 gün kısalmıştır. Gelişme süresi ile ilgili verilere bakıldığında uygulanan maddenin böceğin evreler arası gelişme sürelerini kısalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar ayrıntılı bir şekilde aşağıdaki gibi gösterilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 MBZ' nin *G. mellonella*' nin gelişim sürelerine etkisi.

4.3 MEBENDAZOLUN ERGİN ÖMÜR UZUNLUĞUNA ETKİSİ

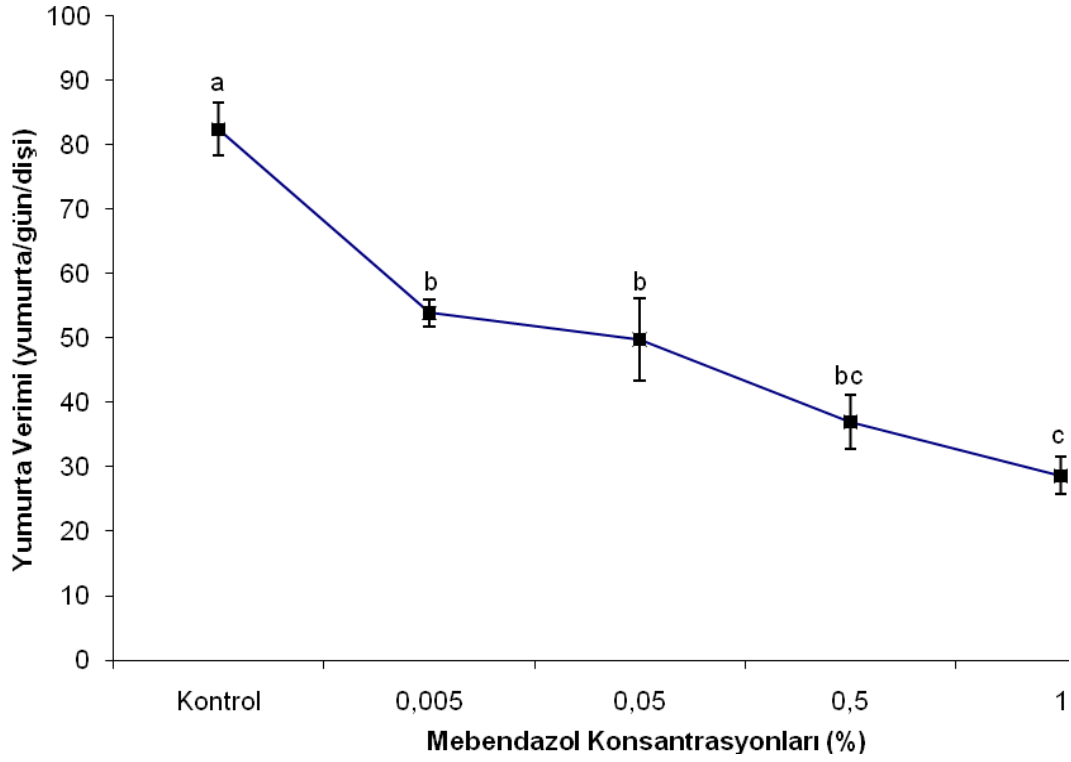
Yapılan çalışmada elde edilen sonuçlara göre erkeklerin dişilerden daha uzun süre yaşadığı ortaya çıkmıştır. Genel olarak ergin ömür uzunlukları konsantrasyonlar ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Dişi bireyler kontrol grubunda ortalama olarak $9,3 \pm 0,3$ gün yaşarken bu oran MBZ miktarının artmasıyla beraber düşüş göstermiştir. Bu da bize göstermektedir ki MBZ konsantrasyonunun artması dişi birey ömür uzunluğunu olumsuz yönde etkilemiştir. Erkek bireylere bakıldığında ise kontrol grubunda $10,4 \pm 0,6$ gün yaşayan böcekler %1 lik konsantrasyonda bu oranı $5,4 \pm 0,1$ ya düşürmüştür. MBZ' nin ömür uzunluğuna etkisi şekil 4.3 de gösterilmiştir.



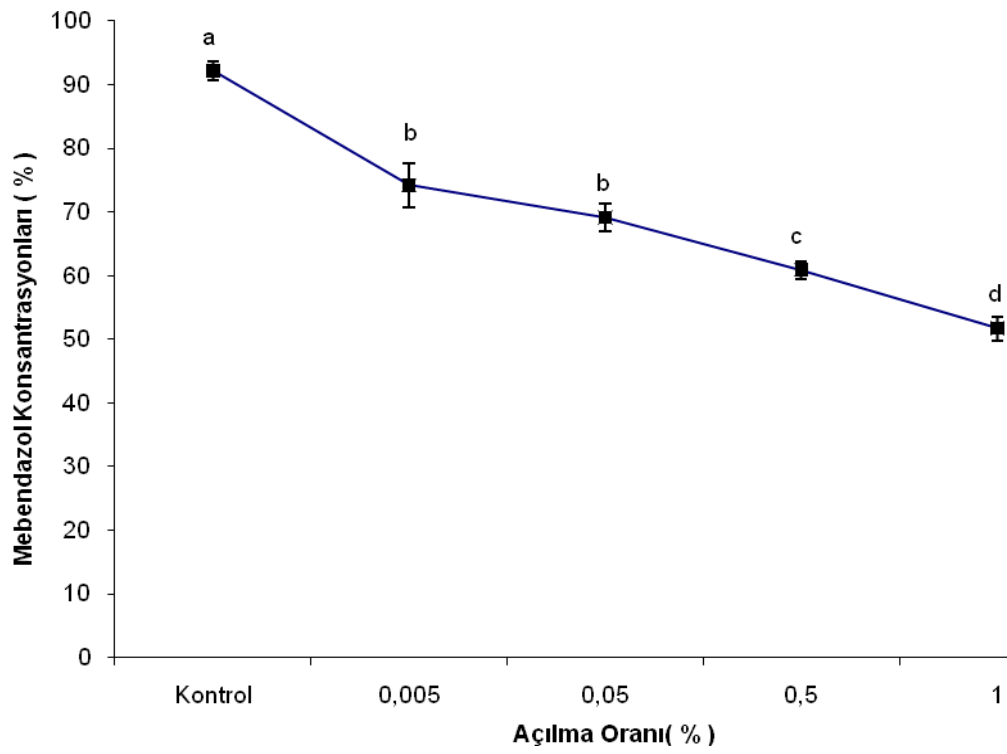
Şekil 4.3 MBZ'nin *G. mellonella*'nin ergin ömür uzunluğuna etkisi.

4.4 MEBENDAZOLUN YUMURTA VERİMİ VE AÇILIMI ÜZERİNE ETKİSİ

MBZ içermeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek MBZ konsantrasyonuna doğru yumurta sayısında bir azalma gözlenmiştir. En yüksek mebendazol konsantrasyonu kontroldeki $82,4 \pm 4,11$ olan yumurta sayısını $28,6 \pm 2,89$ 'a düşürmüştür (Şekil 4.4). Elde edilen yumurtalardan kontrol grubunda ortalama $92,2 \pm 1,4$ yumurta açılmış olup bu sayı düzenli bir şekilde azalarak % 0,005 'lik konsantrasyonda $74,2 \pm 3,4$, % 0,05'lik konsantrasyonda $69,1 \pm 2,2$, % 0,5' lik konsantrasyonda $60,9 \pm 1,3$ ve son olarak % 1' lik konsantrasyonda $51,7 \pm 1,8$ 1. evre larvası çıkmıştır (Şekil 4.5). Sonuç olarak MBZ' nin yumurta verimine ve açılma oranına etkisi olumsuz olmuş, yumurta verimini ve açılma oranını gözle görülür biçimde azaltmıştır (Şekil 4.4 ve 4.5).



Şekil 4.4 MBZ' nin *G. mellonella*' nin yumurta verimine etkisi.



Şekil 4.5 MBZ' nin *G. mellonella*' nin yumurtanın açılma oranına etkisi.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada bir antihelmintik ilaç türü olan mebendazolün büyük bal mumu güvesi *G. mellonella*'nın farklı evrelerindeki yaşama oranı gelişme süreleri, ergin ömür uzunlukları, dişi bireylerin yumurta verimi ve yumurtaların açılma oranı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Böceklerin laboratuvar ortamında kültüre alınmasında yapay besinlerin önemi büyüktür. Böcek kültürünün yapılabilmesi için kullanılan yapay besinlerin bileşenlerinin böceğin gelişmesinde önemli derecede etkisi bulunmaktadır. Ergin evrede beslenmeyen lepidopter üyelerinin larval aşamadaki beslenmesi yumurtlama faaliyetlerinden ergin evreye ulaşmaya kadar böceğin gelişimi için önemli bir faktörlerden biridir (Schopf 1991, Howell 1981). Çalışmamızda kullandığımız mebendazolün larval evrede, böceğin aktif beslenme faaliyetinin yaptığı dönemde verilmiş olması böceğin yaşama, gelişim, ergin ömür uzunluğu ve buna bağlı olarak da yumurta verimi ve açılımı üzerinde olumsuz etki göstermiş olabilir.

Besin ortamındaki bileşenlerin böcek üzerindeki etkileri oldukça fazladır. Bizim çalışmamızda da böceğin besin ortamına ilave edilen kimyasal maddenin besin bileşenlerinin yapısını bozarak böceğin yaşama ve gelişmesini olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli antimikrobiyal maddeler besi yerindeki kontaminasyonları önlemek amacıyla kullanılmıştır. Besi yerine ilave edilen küf ve bakteri kontaminasyonları önleyen maddelerin, bazı lepidopter türlerin larvalarının erken evrelerinde gelişme geriliği ve ömür kısalığına neden olduğu bazı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (Clark et al. 1961, Ouye 1962, Kishaba et al. 1968). Başka çalışmalarda da antimikrobiyal maddelerin böceklerin yaşama ve gelişmesi gibi hayatsal konular üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. (Hedin et al. 1974, Costa et al. 1997, Alverson ve Cohen 2002). Yapılan başka bir çalışmada iki farklı besin ortamında yetiştirilen *G. mellonella*'ların yumurta veriminin değiştiğini tespit etmişler (Nurulloğlu ve Susurluk 2001). Bizim çalışmamızda da artan mebendazol konsantrasyonu besin bileşenleri üzerine etkili olmuş olabilir ve buna bağlı olarak çalışmamızda kullanılan böceğin yaşama ve gelişimi üzerine olumsuz etkisi olmuş olabilir.

Bir çok böcek türü, besinlerin sindirimi için bazı simbiyotiklerin yardımına gerek duyar. *G. mellonella*'nın da larva ve erginlerinde sindirim kanalında fazla sayıda simbiyotik bakteriler bulunmaktadır. Simbiyotik bakteriler böceğin besinsel ihtiyaçlarına katkı sağladığı gibi üremesinde de etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Bucher and Williams 1967). Bu sebeplerden dolayı deneyin uygun koşullarda devam edebilmesi için MBZ harici farklı antifungal vb. maddeler kullanmayıp, küf ve bakterilerden ortam temizliğine dikkat edilerek önlemler alınmıştır.

İnsektisitlerin böceklerde ölüm oranını, üremeleri (Moriarty 1969, Zalizniak ve Nugegoda 2006), yumurta bırakma davranışlarını, yeni nesillerin genetik yapılarını (Moriarty 1969), eşey oranını (Liu ve Trumble 2005) ve metamorfozu etkilediği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Hoskins 1940). Benzer şekilde alternatif insektisit görevi görmesi için böceğin yetiştirildiği besi yerine ilave edilen MBZ, lepidopter türü olan *G. mellonella* üzerinde olumsuz etkileri tespit edilmiştir. Ömür uzunlukları azalırken, evreler arası geçiş süreleri kısalmış olup, larva, pup ve ergin evrelerindeki birey sayısını azaltmış, yumurta verimini önemli derecede düşürmüştür.

Deneyimizde antihelmintik maddelerin besine ilave edilmesi ve böceklerin bu maddeyi besin aracılığıyla alması böceği çeşitli yönlerden etkileyebilir. Çünkü oral olarak alınım, antihelmintik maddenin emilimini etkileyebilir. Aynı zamanda kimyasal maddenin alındığı evredeki etkisi de farklı olabilir. Holometabol böcekler besin maddelerinin sindirimi ve emilimi orta bağırsaktadır. Orta bağırsak bazik bir ortama sahiptir. Yapılan bazı beslenme çalışmalarında kimyasal maddelerin bağırsaktaki emilme oranının ortamın osmatik basıncına ve pH oranına göre değişebileceğini gösterilmiştir (Rabbaa et. al. 1997). Bu nedenle besinle alınan MBZ'nin orta bağırsaktaki ortamı etkilemesi sonucu maddelerin emilim oranını değiştirmiş olabilir. Yani denenen antihelmintik maddelerin konsantrasyonlarının böcek üzerindeki etkileri de buna bağlı olarak farklı olabilir.

Yürütülen deney sırasında kullanılan en yüksek (%1'lik) konsantrasyonda birkaç bireyin kanatlarında yapı bozukluğu olduğu gözlenmiştir. Ancak kayda değer sayıda olmadıkları için birkaç örnek göz ardı edilmiştir. Fakat yapılan başka çalışmalarda akraflavin ve etidyum bromide tabii tutulan bazı lepidopter türlerinin erginlerinde buna benzer morfolojik bozukluk gözlenmiş, bununla beraber uçuş yetisindeki kaybın olduğu literatürlerde gösterilmiştir

(Holmes and Keeley 1975, Keeley and Olson 1977). Bu kapsamda MBZ'de daha detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kullandığımız ve böcek üzerindeki etkilerini araştırdığımız MBZ çok yönlü bir ilaçtır. Antihelmintik özelliği sayesinde insan vücuduna giren parazitlerden kurtulmada, omurgalı hayvanların parazitsel rahatsızlıklarında, doğada yararlı olan bazı canlıların, yaşamını olumsuz etkileyen zararlılarla mücadelede ve insanlık için büyük bir sorun olan kistlerle mücadelede kullanılmasının yanında kemoterapotik olarak da yadsınmayacak boyutta faydaları vardır. Bu çalışma kullanılan mebendazolün bilinen kullanım alanlarının dışında tarımsal alanlarda zararlı böcekler ile mücadelede alternatif bir insektisit olarak kullanılabilirliği hakkında bilgi vermektedir.

Günümüz şartlarında da görüldüğü üzere zararlılarla mücadele ederken kullandığımız çeşitli maddelerin; hem uygulayan insanlara zararının olması, hem de uygulandığı bölgelerdeki yararlı diğer canlı ve bitki örtüsünün ölmesine ve tahribatına neden olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda da hedef canlıda direnç oluşturması nedeniyle kimyasal mücadele yöntemlerinin geliştirilmesi oldukça önem kazanmıştır. Klinik öneme sahip olan MBZ'nin böcek beslenmesinde kullanılması birkaç yönden önemli olabilir. Birincisi kendi kullanım amacının dışında, hedef olmayan canlılara toksik olmayışı nedeni ile; tarıma zararlı böceklerin kimyasal mücadelesinde kullanılmaya aday olabilmesidir. İkincisi antihelmintiklerin antimikrobiyal etkilerinin de bulunduğu dikkate alınarak *G. mellonella* larvalarının yaşama ve gelişmesinde olumsuz etkisi olmayan düşük konsantrasyonların, mikrobiyal kontaminasyonları önlemek amacıyla böcek besinlerine ilave edilmesidir. Bu tezden elde edilen veriler ışığında belirtilen hususların daha detaylı çalışmalar ile ortaya çıkarılması ve belirtilen amaçlar ile kullanıldığında MBZ'nin konsantrasyonlarının hassas olarak ayarlanması gerekir.

BÖLÜM 6

SONUÇ

Bu çalışmada mebendazolün artan konsantrasyona bağlı olarak böcek üzerinde gösterdiği olumsuz etki, onun alternatif bir kimyasal insektisit olarak kullanılabilirliğini ortaya koymuş ve aynı zamanda yaygın olarak kullanımı dışında bir uygulama yapılabilmesi açısından da son derece önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, özellikle böceğin yumurta veriminde önemli ölçüde düşüş olması ve açılan yumurta sayısının azalması bu maddenin tarım zararlısı olan *G. mellonella*'nın kimyasal mücadelesinde kullanılabilirliğinin bir göstergesidir.

KAYNAKLAR

- Akdur R** (2005) Ankara Üniversitesi Avrupa Topluluğu Araştırma ve Uygulama Merkezi, Avrupa Birliği ve Türkiye’de Çevre Koruma Politikaları, Türkiye’nin Avrupa Birliğine Uyumu, Araştırma Dizisi: 23.
- Akkuzu E, Ayberk H ve Mol T** (2002) Pestisit Kullanımı ve Faydalı Arthropodlar Üzerine Etkileri, *İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, İ.Ü. Orman Fakültesi Orman Entomolojisi ve Koruma Anabilim dalı, Seri B., 51 (2): 85 -90.
- Allan L** (2000) Wax moth and its control. Department of Agriculture, Western Australia.
- Almirall P** (2011) Secnidazole in the Treatment of Adult *Giardiasis*: A Randomised, No-Inferiority, Open Clinical Trial, 119(2-3):99-106.
- Escobedo A A and Ayala I** (2011) Mebendazole Compared with et al., *Journal of Parasitology Research*, (2011):1-6.
- Altuğ N, Özdemir R ve Yaman M** (2013) Ruminantlarda Koruyucu Hekimlik: II. Endoparaziter Kontrol, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, Erciyes University Derleme *Journal of Faculty of Veterinary Medicine/ Review*, 10(2): 107-116.
- Alverson J and Cohen A C** (2002) Effect of antifungal agents on biological fitness of *Lygus hesperus*, *J.Econ. Entomol.*, 95: 256-260.
- Andrew J F, Said M A and Marco A** (2012) Safety of a New Chewable Formulation of Mebendazole for Preventive Chemotherapy Interventions to Treat Young Children in Countries with Moderate-to-High Prevalence of Soil Transmitted Helminth Infections, *Journal of Tropical Medicine*, 2012: 1-7.
- Beck S D** (1960) Growth and Development of the Greater Wax Moth, *Galleria mellonella* (L.) (Lepitoptera: Galleriidae), *Wisconsin Academy of Sciences Arts*, 49: 137-149.
- Bottger G T** (1942) Development of synthetic food media for use in nutrition of the European corn borer, *J. Agric. Res.* , 65: 493-500.
- Bronskill J** (1961) A Cage to Simplify the Rearing of the Greater Wax Moth, *Galleria mellonella* (Pyralidae). *J. Lep.Soc.*, 15(2): 102-104.
- Bucher G E and Williams R** (1967) The Microbial Flora of Laboratory Cultures of the Greater Wax Moth and its Effect on Rearing Parasites, *J.Invertebr. Pathol.*, 9: 467–473.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Büyükgüzel E and Kalender Y** (2007) Penicillin-induced oxidative stress: effects on antioxidative response of midgut tissues in instars of *Galleria mellonella*, *J Econ Entomol*, 100: 1533–1541.
- Büyükgüzel E and Kalender Y** (2008) *Galleria mellonella* (L.) survivorship, development and protein content in response to dietary antibiotics) *Journal of Entomological Science*, 43 (1): 27-40.
- Büyükgüzel E and Kalender Y** (2009) Exposure to streptomycin alters oxidative and antioxidative response in larval midgut tissues of *Galleria mellonella*. *Pestic Biochem Physiol*, 94: 112–118.
- Büyükgüzel E, Hyrsı P and Büyükgüzel K** (2010) Eicosanoids mediate hemolymph oxidative and antioxidative response in larvae of *Galleria mellonella* L. Comparative, *Biochemistry and Physiology*, Part A. , 156: 176-183.
- Bulut H S ve Madanlar N** (2005) Phylloplane Fauna of Insects, Mites and Their Natural Enemies In Fruit Nurseries of Bademli (Ödemiş, İzmir) Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.,, 42 (1): 67-74.
- Charriere J D and Imdorf A** (1997) Protection of honeycombs from moth damage, *Swiss Bee Research Center Federal Dairy Research Station*, CH-3003, Communication, Liebefeld, Bern, Switzerland, 24:1-14.
- Charriere J D and Imdorf A** (1999) Bee Jour., August ,Protection of honey combs from wax moth damages. Bee Dept, Liebefeld 3003 Bern, Switzerland. Amer. USA., 139:8.
- Clark E W and Richmond C A** (1961) The effect of centrifugal force on pink *Bollworm* larvae. *Journal of Economic Entomology*, 54: 1262–1263.
- Cohen A C and Patana R** (1982) Ontogenetic and stress-related changes in hemolymph chemistry of beet armyworms, *Comp. Biochem. Physiol.*, 71A: 193-198.
- Costa H S, Thomas J H and Nick C T** (1997) Effect of antibacterial materials on *Bemisia aggantifolii* oviposition, growth, survival and sex ratio, *J. Econ. Entomol*, 90: 333-339.
- Coşkun K and Aksu Y** (2010) *Picea orientalis* ormanlarında zarar yapan *Dendroctonus micans kug* (Coleoptera: Scolytidea)'un biyolojisi, morfolojisi, yayılışı, zararı, yapılan mücadele çalışmaları ve alınan sonuçlar üzerine araştırmalar, III. Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi 2010, 4: 1383-1391.
- Cyborovsky B** (2000) Temperature dependent regulatory mechanism of larval development of the wax moth(*Galleria mellonella*)., *Acta biochemical Polonica*, 47(1): 1, 215-221.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Çağlar Y, Tutkun E, Tutar A ve Yılmaz B** (2001) Bal mumu Güvesi Mücadelesinde Kullanılan Kükürtdioksitin (SO₂) Farklı Dozlarının Kimyasal Etkisi Üzerine Araştırmalar, *Tek. Arıcılık Derg.*, 23:55-58.
- Çanakçıoğlu H ve Mol T** (1998) Orman Entomolojisi İ.Ü. Orman Fakültesi Yayınları, İstanbul, İ.Ü. , 4155, 404.
- David W A L and Gardiner B O C** (1965) Rearing peiris brassicae L. Larvae on a semisynthetic diet, *Nature*, 207: 882-883.
- Davis A, Pawlowskiz S and Dixon H** (1986) Multicentre clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis B., *World Health Organization*, 64 (3) : 383-388.
- Delaware M** (2000) New Jersey, Pennsylvania, westginia and the USDA cooperating. Maarec Publication, 4,5.
- Demirsoy A** (2006) *Yaşamın Temel Kuralları*, Böcekler, Cilt - 2 / Kısım, Meteksan yayınları, Ankara, 22(2): 3-228.
- Deplazes P and Eckert J** (2001) Veterinary aspects of alveolar echinococcosis a zoonosis of public healt significance, *Veterinary Parasitology*, 98: 65-87.
- Doudican N, Rodriguez A, Osman I and Orlow S J** (2008) Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells, *Mol. Cancer Res.*, 6 (8): 1308–15.
- Dominguze D A and Bande J M** (1992) Cuban research in beekeeping technology: conservation of combs by chemical methods. *Actualidad-Apiacola*. 61: 15-17.
- Dunphy G and Halwanı A** (1997) Haemolymph Proteins of Larvae of *Galleria mellonella* Detoxify Endotoxins of the Insect Pathogenic Bacteria *Xenorhabdus nematophilus* (Enterobacteriaceae), *J. Insect Physiol.*, 43: 1023-1029.
- Dunphy G B, Niven D F and Chadwick J S** (2002) Iron contributes to the antibacterial functions of the haemolymph of *Galleria mellonella*, *Journal of Insect Phsiology* , 48: 903-914.
- Ecevit O** (1988) Zirai Mücadele Yolları ve Çevreye Olan Etkileri, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları*, Samsun.
- El-On J** (2003) Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis, *Acta Tropical*, 85: 243-252.
- Flexner J L and BelnavisD L** (2000) Microbial Insecticides, Biological and Biotechnological Control of Insect Pest., Boca Raton., 35-62.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Gemmel M A and Roberts M G** (1995) Modelling echinococcus life cycles by Thompson RCA and Lymbery AL, *Echinococcus and hydatid disease* CAB, International Oxon., 333-354.
- Getzin L W** (1962) Mass rearing of virus free Cabbages loppers on an artificial diet, *Journal of Insect Pathology*, 1962(4): 486-487.
- Ginevan M E, Lane D D and Greenberg L** (1982) Ambient air concentration of sulfur dioxide affects flight activity in bees. Apicultural Abst., Entomology Dept., Univ. Kansas, Lawrence, KS 66045. USA, 33(4): 244.
- Godlewski, J, Kludkiewicz B, Grzelak K and Cymborowski B** (2001) Expression of larval hemolymph protein (Lhp) genes and protein synthesis in the fat body of greater wax moth (*Galleria mellonella*) larvae during diapause, *Journal of Insect Physiology*, 47: 759-766.
- Graaf G J, Born A F, Uddin A K M and Martin F** (2001) Floods, fish and fishermen. Eight years' experience with floodplain fisheries in Bangladsh. University Press Ltd., Dhaka, 174.
- Grover J K, Adiga G, Vats V and Rathi S S** (2001) Extracts of *Benincasa hispida* prevent development of experimental ulcers, *J. Ethnopharmacol.*, 78: 159-164.
- Gottschall D W, Theodorides V J, Wang R** (1990) The metabolism of benzimidazole antelmintics, *Parasitol Today*, 6: 115-124.
- Gounari S and Thrasyvoulou A** (1995) *Dibrachys cavus* (Walker), a parasite of the greater wax moth (*Galleria mellonella* L.) and of honeybees (*Apis mellifera* L.). the XXXIVth International Apicultural Congress of Apimondia. Lausanne, 15-19.08.1995,510.
- Hailemichael Y and Smith J R and Wieddenman R N** (1994) Host finding behaviour host acceptance and host suitability of the parasite *Xanthopimpla stemmator*, *Entomol Exp. Appl.*, 71 :155-166.
- Haller M, Deplazes P, Guscetti F, Sardinas J C, Reichler I and Eckert J** (1998) Surgical and chemotherapeutic treatment of alveolar echinococcosis in a dog, *J Am Hosp Assoc*, 34(4): 309-314.
- Harrison R L and B C Bonning** (2000) Genetic engineering of biocontrol agents for insects, Biological and Biotechnological Control of Insect Pest. Lewis Publishers, Boca Raton, 243-280.
- Hamida B T** (1992) Enemies of bees, Institut de la recherche, Veterinaire de Tunisie.
- Hedin P A, Maxwe F G and Jenkins J N** (1974) Insect plant attractants, feeding stimulants, repellents, deterrents, and other related factors affecting insect behavior. *Proc. Summer Institute on Biological Control of Plant Insects and Diseases. Univ. Press*, 494-527.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Holden-Dye L and Walker R J** (2007) Anthelmintic drugs School of Biological Sciences, University of Southampton, Bassett Crescent East, Southampton SO16 7PX, UK.
- Holmes E A and Keeley L L** (1975) Metabolic inhibitors: effects on metamorphosis and flight muscle mitochondrial development in the moth, *Insect Biochemistry, Heliothis virescens*. 5: 349-355.
- House H L** (1972) Insect Nutrition, In Biology of Nutrition, Ed by T-W-Fiennes, R.N.Pergamon Press, Oxford, 513-575.
- Hoskins W M** (1940) Recent Contributions of Insect Physiology to Insect Toxicology and Control, *Hilgardia*, 13: 307-386.
- Howell J F** (1981) Codling Moth: the Effect of Adult Diet on Longevity, Fecundity, *J.Econ. Entomol.*, Fertility and Mating, 74(1): 13-18.
- Işık N ve Güçlü F** (2007) Treatment of Larval Cestodiasis in Slaughtered Animals, *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 17(2): 18–23.
- İçen E** (2003) Antiviral ajan asiklovirin büyük bal mumu güvesi *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae) ‘nın büyüme, yaşama ve gelişimine etkisi. Yüksek lisans tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak.,1-69.
- Kaya S** (1986) Ruminantlarda kullanılan önemli antihelmintikler ve antihelmintiklere rezistans, *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.*, 33 (3): 318- 35.
- Kaya S** (2002) Antelmintikler, *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, Medisan Yayınevi, 2(3): 425-481.
- Kayaalp C** (2002) Evacuation of hydatid liver cysts using laparoscopic trocar, *World J Surg.*: 26: 1324-1327.
- Kayaalp O S** (2000) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Dokuzuncu baskı, Ankara, 1:336-342.
- Keeley L L and Olson J K** (1977) Toxic effects of mitochondrial DNA inhibitors on insect growth and development, *Journal of Insect Physiology*, 23: 303-307
- Keiser J, Tritten L, Adelfio R and Vargas M** (2012) Effect of combinations of marketed human anthelmintic drugs against *Trichuris muris* *in vitro* and *in vivo* 5: 292.
- Kılıç E, Küçükkolbaşı S and Gündüz B** (2004), Spectrofluorimetric Assay of Mebendazole in Tablets, *GÜ, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 24 (3): 159-174.
- Kirshaba A N, Henneberry T J, Pangaldan R and Tsao P H** (1968) Effects of mold inhibitors in larval diet on the biology of the cabbage looper, *J. Econ. Ent.* , 61: 1189-1194

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Korkmaz M** (2012) Helmintlere Karşı Kullanılan Yeni İlaçlar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, *Ankem Derg.*, 26(2): 121-126.
- Köksal A Ş, Arhan M ve Oğuz D** (2004) Kist Hidatik, Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Sıhhiye, Ankara, *Güncel Gastroenteroloji* 8/1.
- Krell R** (1996) Value-added products from beekeeping. FAO Agricultural Services Bulletin. Rome, No 124.
- Leather S R and Mackenzie G A** (1994) Factors affecting the population development of the bird cherry ermine moth, *Yponomeuta evonymella* (L.)*The Entomologist*, 113: 86–103.
- Lee I H** (2003) Lysozyme as Pathogen-Recognition Protein in the Hemolymph of *Galleria mellonella*, *Korean Journal of Entomology*, 33: 145-149.
- Li B, Zhao B, Yang G Y, Wang Q, Niu LL, Deng J B, Gu XB and Wang S X** (2012) Mebendazole in the treatment of *Hymenolepis nana* infections in the captive ring-tailed lemur (*Lemur catta*),*Parasitol Res.*, China, 111(2):935-7.
- Liu D and Trumble J T** (2005) Interactions of plant resistance and insecticides on the development and survival of *Bactericercacockerelli* (Homoptera: Psyllidae).*Crop Protection*, 24: 111–117.
- Lubis I N D, Pasaribu S and Lubis C** (2012) Panusunan Current status of the efficacy and effectiveness of albendazole and mebendazole for the treatment of *Ascaris lumbricoides* in North-Western Indonesia, *Journal of Tropical Medicine, Asian Pacific*, 605-609.
- Martarelli D, Pompei P, Baldi C and Mazzoni G** (2008), Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice, *Cancer Chemother. Pharmacol* 61 (5): 809–17.
- Martson N and Brown B** (1974) Constituents in Diets for *Galleria mellonella*, *J. Economic Entomology*, 67(4): 497-500.
- Moriarty F** (1969) The laboratory breeding and embryonic development of *Chorthippus brunneus* Thunberg (Saltatoria: Acrididae), *Proc. R. ent. Soc.*
- Morse R A and Nowogrodzki R** (1990) Honey Bee Pests, Predators, and Diseases. Ithaca/NY: Cornell University.
- Mukhopadhyay T, Sasaki J, Ramesh R and Roth J A** (2002) Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both *in vitro* and *in vivo*, *Clin. Cancer Res*, 8 (9): 2963–9.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Nalçacıoğlu R, Demirbağ Z, Demir İ** (2008) Böcek Virüslerinin Biyoteknolojik Önemi, *Tarım Bilimleri Dergisi*, 14 (2): 193-201.
- Nurullohoğlu Z U And Susurluk I A** (2001) İki Farklı Besin Ortamında Yetiştirilen *Galleria mellonella* (L.) (Lepitoptera: Pyralidae) Türk ve Alman Irkının Yumurta Verimi, *S.Ü.Fen-Ed. Fakültesi Fen Dergisi*, 18: 39-44.
- Oğuz T** (1976) Kuzularda deneysel sistiserkoz (*Cysticereus teuuieollis*) invazyonuna karşı Embay 8440 ve Mebendazole'un etkisi üzerinde araştırmalar, *A.Ü. Yet. Fak. Derg.*, 23: 385-395.
- Oğuztürk H** (1999) Teniyoz ve Sistiserkoz'un tedavisi ve korunma, *Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlük Basımevi*, 143-155.
- Ouye M T** (1962) Effects of antimicrobial agents onmicro-organisms and pink bollworm development., *Journal of Economic Entomology*, 55: 854–857.
- Özcan E ve Ünal S**(2005) Taşköprü Fidanlığında (Kastamonu) Zarar Yapan Böceklerin Belirlenmesi, *Kastamonu Eğitim Dergisi*, Kastamonu/ Türkiye, 13(1):150-158.
- Özer C** (2011) Subletal Dozlardaki Diazinon'un *Galleria mellonella* L.'nın Bazı Biyokimyasal Parametrelerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana,1-41.
- Özer M** (1962) Arı kovanlarında önemli zarar yapan bal mumu güvesinin (*Galleriamellonella*) morfoloji, biyoloji ve yayılışı üzerinde araştırmalar. Tarım Bakanlığı, Zir. Müc. Ve Zir. Kar. Gen Müd., Bitki Koruma Böl., 2(12): 26-35.
- Park S Y, Kim C H, Jeong W H, Lee J H, Seo S J, Han Y S and Lee I H** (2005) Effects of two hemolymph proteins on humoral defense reactions in the wax moth, *Galleria mellonella*, *Developmental and Comparative Immunology*, 29: 43-51.
- Peter G** (1984) Plant Pests and their Control, Fenemore, London.
- Pourgholami M H, Cai Z Y and Badar S** (2010) Potent inhibition of tumoral hypoxia-inducible factor 1alpha by albendazole, *BMC Cancer*, 10:143.
- Rabbaa L, Dautrey S and Linhart N** (1997) Absorption of ofloxacin isomers in the rat small intestine) *Antimicrob Agents Chemother*, 41: 2274-2276
- Raisov T K, Temirbekov D A, Arkhipov G S and Ozeretskovskaya N N** (1990) Alterations of the infective process and immune response during mebendazole and Voltaren treatment of experimental trichinelliasis in guineapigs, *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*, 2: 31-35.
- Raulston J R and Lingren P D** (1969) A. Technique for rearing largew numbers of *Heliothis* larvae, *J. Econ. Entmol*, 62: 959-961.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Roberson E L** (1988) Chemotherapy of parasitic diseases, Iowa state universty pres, Ames, Iowa, by Booth HN and Mcdonalds EL, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 877-969.
- Saimot A G, Cremieux C and Hay J M** (1983) Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis, *Lanset* 17: 652-656.
- Sasaki J, Ramesh R, Chada S, Gomyo Y, Roth J A, Mukhopadhyay T** (2002)The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells, *Mol. Cancer Ther.* 1 (13): 1201–9.
- Satar S, Karacaoğlu M and Satar G** (2012) Side effect of some insecticide used in citrus orchard on aphid parasitoid, *Lysiphlebus confusus* TremLAY and Eady, *Lysiphlebus fabarum* (Marshall), and *Lysiphlebus testaceipes* (Cresson) (Hymenoptera: Braconidae), *Türk. Entomol. Derg.*, 36 (1): 83-92.
- Sattigi H N, Lingappa S and Kulkarni K A** (1993) Management of greater wax moth, *Journal of Agricultural Sciences**Galleria mellonella* L. by using lime sulphur. 6(3): 301-303.
- Schopf A** (1991) The Effect of Host Age of *Lymantria dispar* Larvae (Lep: Lymantriidae) on the Development of *Glyptapanteles liparidis* (Hym: Braconidae), *Entomophaga*, 36(4): 593-604.
- Sezen K ve Demirbağ Z** (2005) Entomopoksvirüsler ve biyolojik kontrol, *T. Parazitol. Derg.*, 29(4): 280-286.
- Shaver T N and Raulston J R** (1971) *Am* ,a.soybean-wheatgern diet for rearing the tobacco budworm., *Ann. Entomol. Soc.*, 64: 1077-1079.
- Singh P** (1977) Artificial diets for insects, mites and spider IFI/ Plenum, New York 594 .
- Staedtke V, Bai R Y and Aprhys C M** (2011), Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme, *Neuro-oncology*, 13: 974–982.
- Tınar R** (1979) Cestod larvalarının insan ve hayvan sağlığı açısından önemi ve neden oldukları ekonomik kayıplar, *Vet. Hek. Dern. Derg* 49(2): 32 – 40.
- Tutkun E, Boşgelmez A** (2003) Bal Arısı Zararlıları ve Hastalıkları Teşhis ve Tedavi Yöntemleri, Bizim Büro Basımevi, Selanik Caddesi 18/11 Ankara.
- URL-1** (2014) http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4030&loc=ec_rcs#itabs-2d
- Vanderzant E S and Reiser R** (1956) Aseptic rearing of the pink bollworm on synthetic media, *JEE*, 49,7.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Verma S K** (1995) Studies on the control of greater wax moth, *Galleria mellonella* L. in Apis cerana F. colonies with the biological insecticide, *Dipel. Indian Bee Journal*, 57(3): 121-123.
- Vinson S B** (1976) Host Selection by Insect Parasitoids, *Ann. Entomol.*, 21: 109–133.
- Vinson S B** (1981) Semiochemicals, their Role in Pest Control, *Habitat S.*, 51–77.
- Yazgan Ş** (1981) A Meridic Diet and Quantitative Effects of Tween 80, Fatty Acid Mixtures, Inorganic Salts on Development and Survival of the Endoparasitoid *Pimpla turionellae* L., *Z. Ang. Ent.*, 91: 433-441.
- Yendol W G** (1970) Fatty Acid Composition of Galleria Larvae, Hemolymph, and Diet (Lepidoptera: Galleridae.) , *Ann. Ent. Soc. Amer*, 63: 339-341.
- Yılmaz Y A** (2012)Bağırsak Protozoonlarına Karşı Kullanılan Yeni İlaçlar, *Ankem Derg.*, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 26(2): 116-120.
- Zalizniak L and Nugegoda D** (2006) Effects of two formulations of a herbicideglyphosate on *Daphnia carinata* in multiple-generation toxicity tests, *Submitted to Environmental Toxicology and Chemistry.*, 17,229.

ÖZGEÇMİŞ

Gülşah Çalık 1987’de Zonguldak ilinde doğdu; ilk ve orta öğrenimini Zonguldak merkezde tamamladı. 2007 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı. Okul öğrenimi sırasında formasyona hak kazanarak, 3 yıl gerekli eğitimler sonrası formasyon belgesini aldı. Üniversite eğitimi sırasında çeşitli hastane ve tıp fakülteleri laboratuvarlarında stajlar yaparak çeşitli konularda deneyim elde etti. 2012 yılında girdiği Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Programına halen devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Bahçelievler mah. Gül sok. 12/4
ZONGULDAK

Tel : 0543 249 61 67

E- posta : gulsahcalik.biy@gmail.com