



***Drosophila melanogaster*'in YABANIL VE
MUTANT TÜRLERİNDE İNSEKTİSİTLERİN
İN VİVO ÖMÜR UZUNLUĞU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Bircan DEMİR

**Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı
Moleküler Biyoloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Handan UYSAL**

2017

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***Drosophila melanogaster*'in YABANIL ve MUTANT TÜRLERİNDE
İNSEKTİSİTLERİN *İN VİVO* ÖMÜR UZUNLUĞU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Bircan DEMİR

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Moleküler Biyoloji Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

***Drosophila melanogaster*'in YABANIL ve MUTANT TÜRLERİNDE
İNSEKTİSİTLERİN *İN VİVO* ÖMÜR UZUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Prof. Dr. Handan UYSAL danışmanlığında, Bircan DEMİR tarafından hazırlanan bu çalışma 17/03/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı – Moleküler Biyoloji Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği (3/3)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Handan UYSAL

İmza :

Üye : Doç. Dr.Özkan AKSAKAL

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. İsmail BEZİRGANOĞLU

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 23.03.2017 tarih ve 12.40 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

***Drosophila melanogaster*'in YABANIL ve MUTANT TÜRLERİNDE İNSEKTİSİTLERİN *İN VIVO* ÖMÜR UZUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Bircan DEMİR

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
Moleküler Biyoloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL

Bu çalışmada, piretroid insektisitlerden permetrin (PER: 5, 6, 7, 8 ppm) ile bifentrin (BİF: 4, 5, 6, 7 ppm), organofosfatlı insektisitlerden dimetoat (DİM: 0,5; 1; 1,5; 2 ppm) ve organoklorlu insektisitlerden de klorfenson'un (CHF: 2,5; 5; 7,5; 10 ppm), *Drosophila melanogaster*'de maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine kronik etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, uygulama gruplarına farklı konsantrasyonlarda insektisit uygulanmış ve meydana gelen ömür uzunluğu değişimleri distile su kontrol ve insektisitlerin çözücüsü olan DMSO negatif kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl ve *vestigial* mutant soyuna ait erkek ve dişi bireyler bu uygulama gruplarında kronik olarak insektisitlere maruz bırakılmıştır. Kullanılan insektisitlerin en yüksek uygulama gruplarına göre ortalama ömür uzunluğu, yabanıl soy ♂♂ için kontrol grubunda $48,48 \pm 2,20$ iken PER'de $8,27 \pm 1,99$; BİF'de $15,67 \pm 2,31$; CHF'de $15,36 \pm 2,14$ ve DİM'de $8,36 \pm 1,89$; ♀♀'de ise ortalama ömür uzunluğu kontrol grubunda $49,15 \pm 2,31$ iken PER'de $22,74 \pm 2,07$; BİF'de $18,39 \pm 2,20$; CHF'de $18,70 \pm 2,00$; DİM'de $9,39 \pm 1,71$ gün olarak bulunmuştur. *Vestigial* mutant soy ♂♂ için bu değerler yine PER, BİF, CHF ve DİM'de sırasıyla $21,09 \pm 2,14$; $13,15 \pm 2,19$; $14,82 \pm 2,05$; $6,64 \pm 1,88$ ve ♀♀'de ise $22,56 \pm 1,98$; $18,52 \pm 2,06$; $16,79 \pm 1,93$; $8,03 \pm 1,69$ gün olarak hesaplanmıştır. Mutant soya ait kontrol grubu değerleri ise ♂♂'de $45,68 \pm 1,67$ ve ♀♀'de $45,85 \pm 1,71$ gündür. Hem yabanıl hem de mutant soya ait kontrol ve uygulama grupları ortalama ömür uzunluğu bakımından istatistiki olarak birbirleriyle karşılaştırıldığı zaman aradaki fark $p < 0,05$ düzeyinde önemli bulunmuştur.

Yapılan uygulamalar sonucunda, hem dişi hem de erkek popülasyonlarında insektisitlerin artan konsantrasyonuna paralel olarak ergin bireylerde ömür uzunluğu kısaldığı için negatif korelasyon da tespit edilmiştir. Negatif korelasyona ait değerler de sırasıyla PER, BİF, CHF ve DİM için yabanıl ♂♂'de $R = -0,707$; $-0,597$; $-0,618$; $-0,694$ ve yabanıl ♀♀'de $R = -0,572$; $-0,583$; $-0,615$; $-0,719$; *vestigial* ♂♂'de $R = -0,545$; $-0,633$; $-0,638$; $-0,705$ ve ♀♀'de de $R = -0,547$; $-0,600$; $-0,647$; $-0,729$ olarak hesaplanmıştır.

2017, 129 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Drosophila melanogaster*, insektisit, ömür uzunluğu, yabanıl soy, *vestigial* mutant soy

ABSTRACT

Master Thesis

COMPARISON OF THE EFFECTS ON IN VIVO LONGEVITY OF INSECTICIDES IN THE WILD AND MUTANT STRAINS OF *Drosophila melanogaster*

Bircan DEMİR

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology
Department of Molecular Biology

Supervisor: Prof. Dr. Handan UYSAL

In this study, the chronic effects of permethrin (PER: 5, 6, 7, 8 ppm) and bifenthrin (BIF: 4, 5, 6, 7 ppm) which are pyrethroid insecticides, dimethoate (DIM: 0,5; 1; 1,5; 2 ppm) which is organophosphate insecticides and chlorfenson (CHF: 2,5; 5; 7,5; 10 ppm) which is organochlorine insecticides have been investigated on the maximum and average life spans of *Drosophila melanogaster*. This purpose, the different concentrations of the insecticides to the application groups were applied and occurring changes of life spans were compared with the distilled water control group and DMSO negative control group which was solvent of insecticides. The female and male individuals of Oregon wild and *vestigial* mutant strains of *D. melanogaster* were chronically exposed to the insecticides in these application groups. The average life span according to highest application groups of the insecticides were found as $48,48 \pm 2,20$ for the control group, $8,27 \pm 1,99$ for PER, $15,67 \pm 2,31$ for BIF, $15,36 \pm 2,14$ for CHF and $8,36 \pm 1,89$ for DIM in the wild type males, $49,15 \pm 2,31$ for the control group, $22,74 \pm 2,07$ for PER, $18,39 \pm 2,20$ for BIF, $18,70 \pm 2,00$ for CHF and $9,39 \pm 1,71$ days for DIM in the wild type females. for *vestigial* mutant strains, these values were calculated as respectively $21,09 \pm 2,14$; $13,15 \pm 2,19$; $14,82 \pm 2,05$; $6,64 \pm 1,88$ days in the ♂♂ and $22,56 \pm 1,98$; $18,52 \pm 2,06$; $16,79 \pm 1,93$; $8,03 \pm 1,69$ days in the ♀♀ for PER, BIF, CHF and DIM. The control group values of the mutant strain are $45,68 \pm 1,67$ days in the ♂♂ and $45,85 \pm 1,71$ days in the ♀♀. When the control and application groups of both wild and mutant strains were statistically compared to each other in terms of average life span, the differences were found significant in $p < 0,05$ level. In result of the applications, negative correlation by parallel to the increasing concentration of insecticides was also detected in both the female and male populations for shortening the life span of the adult individuals. The negative correlation values were calculated as $R = -0,572$; $-0,583$; $-0,615$; $-0,719$ in ♀♀ and $R = -0,707$; $-0,597$; $-0,618$; $-0,694$ in ♂♂ for wild type; $R = -0,547$; $-0,600$; $-0,647$; $-0,729$ in ♀♀ and $R = -0,545$; $-0,633$; $-0,638$; $-0,705$ in ♂♂ for *vestigial* type for PER, BIF, CHF and DIM, respectively.

2015, 129 pages

Keywords: *Drosophila melanogaster*, insecticide, longevity, wild type, *vestigial* mutant

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle tanıdığım ilk günden bu yana hem bilimsel tecrübe ve heyecanımla hem de disiplinli çalışma anlayışıyla idolüm olan ve bu çalışmanın planlama ve gerçekleştirme aşamalarında değerli katkı, öneri ve desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Handan UYSAL'a,

Çalışmanın gerçekleştirildiği Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarının tüm imkanlarından yararlanmamı sağlayan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Başkanlığı'na,

Tezimin tüm aşamalarında bana destek ve yardımcı olan laboratuvar çalışma arkadaşlarım; Sayın Dr. Halit KIZILET ve Sayın Dr. Caner KASIMOĞLU'na

Ailem... Hayatım boyunca ilgi, sevgi ve desteklerini her daim arkamda hissettiğim ve bu sayede tüm güçlükleri aşabileceğime inandığım, en büyük motivasyonum canım babam Sayın Orhan DEMİR ve annem Sayın Hülya DEMİR'e, kıymetli ablalarım Sayın Birgül ARİFOĞLU ve Sayın Birsen ÇEBİ'ye

Teşekkür ederim.

Bircan DEMİR

Şubat, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pestisitler	1
1.2. Pestisit Kullanımının Tarihi Gelişimi.....	3
1.3. Dünyada Pestisit Kullanımı.....	4
1.4. Türkiye’de Pestisit Kullanımı	5
1.5. Pestisit Kullanımının Amaçları	6
1.5.1. Etkinliği	6
1.5.2. Bitkisel üretim	7
1.5.3. Gıda temini	7
1.5.4. Sağlığa katkıları.....	8
1.5.5. Sosyal yaşama yararı	8
1.6. Pestisitlerin Sınıflandırılması	8
1.6.1. Pestisitlerin kullanıldıkları zararlı grubuna göre sınıflandırması	9
1.6.2. Pestisitlerin fizikokimyasal özelliklerine göre sınıflandırması	9
1.6.3. Pestisitlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırması.....	9
1.6.3.a. Anorganik pestisitler.....	10
1.6.3.b. Doğal organik pestisitler	10
1.6.3.c. Sentetik organik pestisitler	10
1.7. İnsektisitler	11
1.7.1. Piretroidler.....	12
1.7.1.a. Permetrin	13
1.7.1.b. Bifentrin.....	15
1.7.2. Organoklorlular	16
1.7.2.a. Klorfenson	17

1.7.3. Organofosfatlar.....	18
1.7.3.a. Dimetoat	20
1.8. Yaşlanma Teorileri	21
1.8.1. Somatik mutasyon teorisi	22
1.8.2. Serbest radikal teorisi	23
1.8.3. Genetik yaşlanma teorisi	25
1.8.4. Hücre yaşlanması teorisi	25
1.8.5. İmmünolojik teori.....	26
1.8.6. Endokrin teori.....	26
1.8.7. Nöroendokrin teori	27
1.8.8. Mutasyon birikimi teorisi	27
1.8.9. Antagonistik pleiotropi teorisi	28
1.9. Ömür Uzunluğunu Etkileyen Faktörler	29
1.9.1. İç faktörler	29
1.9.1.a. Anasal yaş	29
1.9.1.b. Yumurta üretimi (fekundite)	29
1.9.1.c. Eşey	30
1.9.1.d. Genetik yapı	30
1.9.2. Dış (Çevresel) faktörler	31
1.9.2.a. Beslenme	31
1.9.2.b. Radyasyon	32
1.9.2.c. Popülasyon yoğunluğu	32
1.9.2.d. Işık	33
1.9.2.e. Sıcaklık	33
2. KAYNAK ÖZETLERİ	36
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	51
3.1. Materyal.....	51
3.1.1. Kullanılan organizma	51
3.1.2. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in sistematigi	55
3.1.3. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in yaşam döngüsü.....	56
3.1.4. Çalışmamızda kullanılan kimyasal maddeler.....	60
3.1.5. Kullanılan alet ve cihazlar	61

3.2. Yöntem	61
3.2.1. Besiyeri ortamının hazırlanması.....	61
3.2.2. Eterizasyon (bayıltma) yöntemi	62
3.2.3. Ergin bireylerin toplanması	63
3.2.4. İnsektisitler için stok solüsyonların hazırlanışı	63
3.2.5. Ergin bireylere insektisitlerin uygulanması.....	63
3.2.6. Uygulamaların yapılışı	64
3.2.7. İstatistiksel yöntemler.....	65
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	66
4.1. Permetrin'in Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi.....	66
4.1.1. Permetrin'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi.....	66
4.1.2. Permetrin'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi	70
4.2. Bifentrin'in Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi	73
4.2.1. Bifentrin'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi	73
4.2.2. Bifentrin'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi	76
4.3. Klorfenson'un Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi.....	79
4.3.1. Klorfenson'un Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi.....	79
4.3.2. Klorfenson'un <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi.....	82
4.4. Dimetoat'ın Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi.....	85
4.4.1. Dimetoat'ın Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi	85
4.4.2. Dimetoat'ın <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi	88
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	91
KAYNAKLAR	113
ÖZGEÇMİŞ	130

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
♀♀	Dişiler
♂♂	Erkekler
ACh	Asetilkolin
AchE	Asetilkolinesteraz enzimi
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BHC	Benzenheksaklorid
BİF	Bifentrin
CHF	Klorfenson
DDT	Diklorodifeniltri-kloroetan
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DİM	Dimetoat
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EMS	Etil metansülfanat
EPA	Çevre koruma ajansı
EXTOXNET	Toksikoloji bilgi sistemi
<i>flr</i> ³	Flare geni
g	Gram
Gpx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Redükte Glutasyon
KKD	Kardeş kromatid değişimi
L	Litre
LD ₅₀	Ortalama öldürücü doz
M	Molar
Mg	Miligram
mL	Mililitre

MN	Mikronukleus
<i>Mwh</i>	<i>multiple wing hair</i> =Çoklu kanat kıllığı geni
Na	Sodyum
nAChR	Nikotinik asetilkolin reseptörü
NBI	Nükleer bölünme indeksi
NO	Nitrikasit
OP	Organofosfat
PER	Permetrin
RNA	Ribonükleik asit
SDB	Standart <i>Drosophila</i> besiyeri
SH	Standart hata
SMART	Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi
SOD	Süperoksit dismutaz
TEPP	Tetraetilpropilfosfat
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Mg	Mikrogram
µl	Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Farklı pestisit gruplarının dünyadaki kullanım oranları	5
Şekil 1.2. Pestisit gruplarına göre Türkiye’de tarım ilacı kullanımı.....	6
Şekil 1.3. Sentetik piretroitlerin genel kimyasal yapısı	12
Şekil 1.4. Permetrin’in kimyasal formülü.....	14
Şekil 1.5. Bifentrin’in kimyasal formülü	15
Şekil 1.6. Organoklorlu insektisitlerin genel kimyasal yapısı	17
Şekil 1.7. Klorfenson’un kimyasal formülü.....	18
Şekil 1.8. Organofosforlu insektisitlerin genel kimyasal yapısı	19
Şekil 1.9. Dimetoat’ın kimyasal formülü.....	21
Şekil 3.1. <i>D. melanogaster</i> ’in Oregon R soyu (yabanıl tip) erkek ve dişi bireyleri	51
Şekil 3.2. <i>D. melanogaster</i> ’in <i>vestigial</i> mutant soyuna ait erkek ve dişi bireyler	52
Şekil 3.3. <i>D. melanogaster</i> ’in erkek bireylerinde bulunan eşey tırağı.....	53
Şekil 3.4. <i>D. melanogaster</i> ’in gelişim evreleri	58
Şekil 3.5. <i>Drosophila</i> ’nın segmentli vücut yapısını oluşturan genlerin hiyerarşisi	59
Şekil 4.1. PER içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	69
Şekil 4.2. PER içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	72
Şekil 4.3. BİF içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	75
Şekil 4.4. BİF içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	78
Şekil 4.5. CHF içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	81
Şekil 4.6. CHF içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	84
Şekil 4.7. DİM içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> ’in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri	87

Şekil 4.8. DİM içeren besiyerinde yaşayan <i>D.melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri.....	90
Şekil 5.1. Kolinerjik sinapstaki iyon kanallarını hedef alan insektisitler	101
Şekil 5.2. AChE inhibitörlerinin ortamda bulunmasının etkileri.....	103
Şekil 5.3. İnsektisit metabolizmasının ilkeleri	109



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Standart <i>Drosophila</i> besin (SDB) ortamının içeriği	62
Çizelge 4.1. PER uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	68
Çizelge 4.2. PER uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	71
Çizelge 4.3. BİF uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	74
Çizelge 4.4. BİF uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	77
Çizelge 4.5. CHF uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	80
Çizelge 4.6. CHF uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	83
Çizelge 4.7. DİM uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	86
Çizelge 4.8. DİM uygulanmış <i>D. melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması.....	89

1. GİRİŞ

1.1. Pestisitler

Tarımsal ürünlerin verim ve kalitesini artırmak için modern tarım tekniklerinin ve girdilerinin kullanılması gerekmektedir. Bitki koruma ürünleri içerisinde yer alan pestisit (tarım ilacı) kullanımı da bu girdilerden biridir ve modern tarımın tamamlayıcı bir bileşenidir. Pestisit, zararlı organizmaları engellemek, kontrol altına almak ya da zararlarını azaltmak için kullanılan madde ya da maddelerden oluşan karışımlardır. Pestisit kimyasal bir madde, virüs ya da bakteri gibi biyolojik bir ajan, antimikrobik dezenfektan ya da herhangi bir araç olabilir. Zararlı organizmalar ise insanların besin kaynaklarına, mal varlıklarına zarar veren, hastalık yapan böcekler, bitki patojenleri yabani otlar, yumuşakçalar, kuşlar, memeliler, balıklar, solucanlar ve mikroorganizmalar olabilmektedir. Her ne kadar pestisitler, tarımsal ürünü hastalık, zararlı ve yabancı otların zararlarından koruyabilmek, kaliteli üretimi güvence altına alabilmek için kullanılan bir tarımsal mücadele şekli olsa da bazı yararlarının yanı sıra insanlar ve diğer hayvanlar için potansiyel toksisiteleri nedeniyle çeşitli sorunlar da yaratabilmektedir (Tiryaki vd 2010).

Hızla artan dünya nüfusunun beslenme ihtiyacını karşılamak ve tarımsal üretimi arttırmak amacıyla, tarım ürünlerini zararlı böcekler, patojen organizmalar ve yabancı otlardan korumak, kalitesini ve verimi arttırmak için tarımsal savaş yöntemleri uygulamak kaçınılmaz olmuştur. Bu yöntemlerin birisi de pestisitlerin kullanıldığı kimyasal savaştır. Kimyasal savaş, bilinçli ve kontrollü kullanıldığında ekonomiktir ve ürünü toksin salgılayan organizmalardan da koruyabilmektedir. Yüksek etkinliğe sahip olup hızlı sonuç verdiği için bilinen pek çok olumsuz etkilerine rağmen insanlar tarafından geniş ölçüde kullanılmaktadır.

Pestisitler ile bunların kimyasal ve biyolojik değişim ürünleri (metabolit) sadece biyosit etkileri bakımından değil, aynı zamanda bütün ekosistem içindeki hedef ve etkileri

bakımından da ilgi çekmektedir. İnsanlara, hayvanlara ve bitkilere çeşitli seviyelerde zararı olabilecek 10.000 'den fazla böcek, 600 yabancı ot, 1500 'den fazla bitki hastalığı ve 1500 tür nematod bilinmektedir (Haktanır ve Arçak 1998). Günümüze gelinceye kadar insanlar bu tür zararlılarla farklı şekillerde mücadele etmeye çalışmışlardır. Özellikle zirai mücadele alanında ıslah, mekanik önlemler, rotasyon gibi çarelere başvurmuşlardır. Islah; ekonomik öneme sahip bitki ve hayvanların, verim yönlerinin iyileştirilmesi veya farklı amaçlarla kullanımı için canlının genetik yapısının iyileştirilmesine yönelik yapılan işlemlerin tümüdür. Mekanik önlemlerde zararlıların el, araç ya da makinalar kullanarak toplanması, öldürülmesi ya da davranışlarının bozulması gibi işlemler yapılmaktadır. Uygulama doğrudan zararlının üzerine yapıldığı için koruyucu ya da düzenleyici bir yöntemdir. Bu yöntemlerin bazıları toprağı sürme, çapalama, malçlama (materyal serilmesi), su altında bırakma ve yabancı otları yakmak şeklindedir. Rotasyon (yer değişimi) ise herhangi bir bitkinin uzun yıllar aynı yerde yetiştirilmesi zararlıların artışıını sağlayacağından, yer değişiminin zirai mücadelede etkili olduğunu göstermektedir.

Hastalıkların kontrol altında tutulması maksadıyla kimyasal maddelerin sürekli artan konsantrasyonlarda kullanılmaya başlanması yüzyılımıza ait bir uygulamadır. Bu zirai mücadele ilaçları sadece gerektiğinde ve doğru miktarlarda kullanılmadığında çevre ve insan sağlığını olumsuz etkileyecek sonuçlara yol açmaktadır. Ancak ülkemizde gelişmiş ülkelere göre pestisitlerin daha az kullanılmasına rağmen bunların çok zehirli maddeler olmasından dolayı üretimi, taşınması, depolanması ve uygulanmasında ciddi sorunlar çıkabilmektedir.

Etken maddelerin çevre ve insan sağlığı açısından toksik, mutajenik, kanserojenik, teratojenik olmasından dolayı bunların oluşturduğu kalıntı miktarlarının ölçülmesi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir konu olmuştur. İnsanların pestisitlerden doğrudan zarar görmesi, kazalar hariç tutulduğu taktirde üretim, nakliye, depolama, kullanma ve pestisit kalıntılarını içeren besin maddelerinin tüketimi kademelerinde ortaya çıkmaktadır.

Kullanım anında buharlaşma özelliğinde olan pestisitlerin bir kısmı solunumla, diğerleri de deri yoluyla vücuda girmektedir. Arazi uygulamaları, kapalı yerlerde yapılan uygulamalara göre insanlar üzerinde daha az tehlikeli olmaktadır. Ayrıca önlem olması açısından pestisitlerin sulandırılarak süspansiyon halinde uygulanması solunum yoluyla oluşabilecek tehlikeleri azaltabilmektedir. Her ne kadar toz uygulamaların oluşturacağı solunum zehirlenmelerine karşı sıvı formülasyon avantajlı ise de uygulamalar sırasında deri yoluyla bünyeye girme tehlikesi de göz ardı edilmemelidir (Haktanır ve Arçak 1998). Tarım ve hayvancılık alanında çalışan yetiştiriciler bu süreçte ürün kaybına sebep olabilecek pek çok hastalık, zararlı ve yabancı otlar gibi problemlerle karşı karşıya kalabilmektedirler. Ayrıca zirai alanda çalışan yetiştiricilerin kendileri de bu mücadele kapsamında kullandıkları kimyasal maddeler ve özellikle pestisitlerin bir grubu olan insektisitlerden etkilenmektedirler. Bu bağlamda böcek öldürücüler ve etki mekanizmaları alanında yapılan akademik çalışmalar özel önem arz etmektedir.

1.2. Pestisit Kullanımının Tarihi Gelişimi

Tarihte pestisit olarak kullanılan ilk maddeler arsenik ve kükürttür. Bu amaçla 16. yüzyılda bitkisel kökenli nikotin gibi maddeler de kullanılmıştır. Çinliler tarafından kurutulmuş krizantem çiçeklerinden yapılan *Pyrethrum* ise tarihte bilinen ilk doğal pestisittir. II. Dünya Savaşı'na kadar zararlı organizmalar için kimyasal mücadele amacıyla sınırlı sayıda birkaç madde kullanılmaktaydı. Bunlar büyük oranda bakır ve civa tuzları, fungusit olarak kükürtün kullanılması, böceklerle karşı da arsenik ve siyanür gibi zehirlerden yararlanılması şeklindeydi (Güler ve Çobanoğlu 1997).

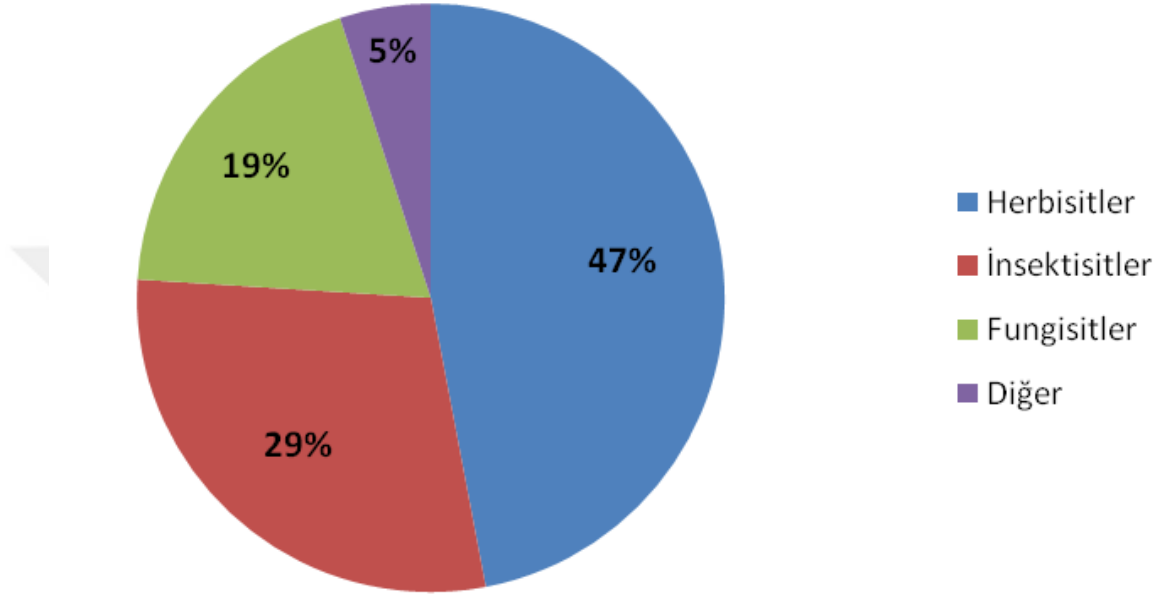
Ancak dikloro difenil trikloroetan (DDT)'ın ilk defa 1874 yılında bir Alman kimyacı olan Othmar Zeidler tarafından bulunması ve böceklerle karşı öldürücü etkisinin 1939 yılında İsviçreli kimyacı Paul Mueller tarafından keşfedilmesiyle DDT pestisit olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez 1942 yılında piyasaya çıkan DDT, dünya çapında hızla kullanıma girmiştir. Amerikan ordusu tarafından bit ve pireye karşı denenilen ve büyük bir başarı ile kullanılan DDT, savaş yıllarında da İtalya'da baş gösteren tifüs salgınında kullanılmış ve salgını kısa sürede ortadan kaldırmıştır. Savaş yıllarından

sonra da dünyanın birçok yerinde salgınları önleyen DDT, 1965 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından başlatılan sıtma programı ile 15 milyon insanın yaşamını kurtarmıştır. Ancak sıtma programının uygulandığı bölgelerde DDT'nin giderek etkisinin azaldığı ve DDT'ye dirençli organizmaların geliştiği de gözlenmiştir. Ayrıca besin zinciri yoluyla ölü ya da ölmekte olan sivrisineklerle beslenen kertenkeleler DDT ile zehirlenmekte, kedilerin bu kertenkeleleri yakalamaları sonucu benzeri etkilerin ve buna bağlı olarak sıçan sayısında artışın meydana gelmesi de besin zinciri yoluyla ekolojik dengeyi olumsuz etkilemiştir. DDT'nin 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalarla karsinogenik olduğu saptanmış ve hedef organizmalar dışında kuşlar, balıklar, arılar gibi canlılar için de çok etkili olduğu ve onlara da büyük zararlar verdiği belirlenmiştir. Yapılan uzun çalışmalar ile bu maddenin zararlı etkilerinin daha çok sularla geniş alanlara dağılmasından ileri geldiği ortaya konulmuştur. Zira, kullanılan bütün DDT'nin yaklaşık %25'i denizlerde ve okyanuslarda toplanmıştır. Göl, nehir, baraj sularında da DDT'nin biriktiği tespit edilmiş ve DDT, ABD'de 1971 yılında yasaklanmıştır (Güler ve Çobanoğlu 1997). Öte yandan, pestisit kullanımı 1950'den beri 50 kat artmış ve günümüzde ticari pestisit kullanımı yaklaşık 2,5 milyon ton/yıl olarak hesaplanmıştır (Tadeo 2008). 1962 yılında Biyolog Rachel Carson tarafından yazılan 'Sessiz Bahar' (Silent Spring) adlı kitap ise pestisitlere karşı yapılan ilk ciddi eleştiri özelliğini taşımaktadır. Bu kitapta DDT ve klorlu hidrokarbonların çevredeki dayanıklılığı, insan ve hayvanların yağ dokularında biriktiği, hedef dışı canlılar üzerindeki toksik etkisiyle pestisitlerin ekolojik denge ve insan sağlığıyla ilgili yıkıcı etkileri ilk kez Carson tarafından dile getirilmiştir (Güler ve Çobanoğlu 1997).

1.3. Dünyada Pestisit Kullanımı

Dünyada pestisit üretimi 3 milyon ton, yıllık satış tutarı ise 25-30 milyar \$ civarında değişmektedir. Dünya pestisit pazarında tonaj olarak yılda %1 oranda bir gelişme beklenmektedir (Dağ vd 2000). Farklı alanlarda kullanım bakımından herbisitler pestisitler içinde %47'lik pay ile birinci sırada yer almaktadır. Bunu %29 ile insektisitler izlemekte, fungusitlerin %19 ve diğer pestisit gruplarının da %5'lik bir payı bulunmaktadır. Herbisitler ve insektisitler, pestisit kullanımının %70'den fazla bir

bölümünü kapsamaktadır (Şekil 1.1.). Parasal olarak karşılaştırıldığında tüketimin %31'ini insektisitler, %26'sını herbisitler, %20'sini de fungusitler oluşturmaktadır (Dağ vd 2000).

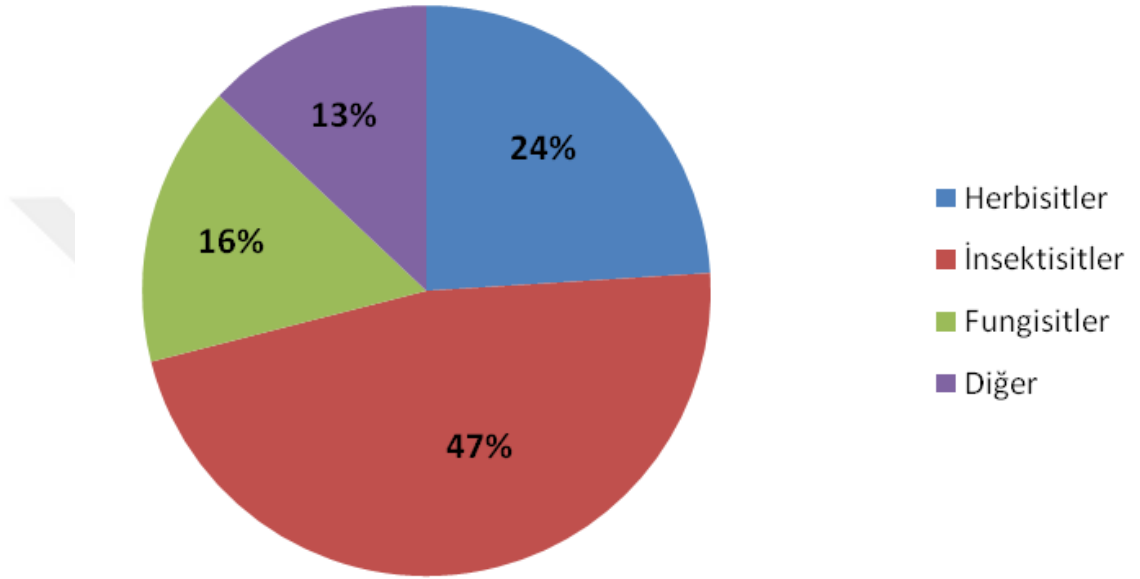


Şekil 1.1. Farklı pestisit gruplarının dünyadaki kullanım oranları

1.4. Türkiye’de Pestisit Kullanımı

Pestisit tüketiminin %80’i gelişmiş ülkeler tarafından gerçekleştirilmektedir (Öztürk 1997). Ülkemizdeki pestisit tüketimi AB ülkelerinin oldukça gerisinde olup, hektar başına kullanılan pestisit miktarı 1990’da 400-500 gr iken, 2006 yılında 705 gr’a ulaşmıştır. Ülkemizde pestisit tüketiminde 1979-2007 yılları arasında %270’lik artış gözlenmiştir (Delen 2008) ve 2007 yılında ülkemizdeki pestisit tüketiminin de 22,681 ton olduğu belirlenmiştir. Yine ülkemizdeki pestisit tüketiminin %42,02 si Akdeniz ve Ege Bölgesi’nde, %4,8’i ise Doğu Anadolu Bölgesinde gerçekleşmiştir (Tiryaki vd 2010). Aynı yazara göre, pestisit kullanılmaksızın üretim yapılması halinde, üretim miktarında %60 hatta %100’e varan kayıplar olabilmektedir. Ülkemizde tarımı yapılan kültür bitkileri, sayıları 500’ü aşan hastalık ve zararlıların tehdidi altında olup yeteri kadar mücadele yapılmadığı için toplam ürünün yaklaşık 1/3’i kayba uğramaktadır.

Türkiye’de pestisitlerin kullanımında en önemli grubun %47 ile insektisitler olduğu, bunu %24 ile herbisitlerin izlediği, fungusitlerin ise %16 paya sahip olduğu tespit edilmiştir (Kaya 2007). Dağ vd (2000)’e göre, Türkiye’de tüketilen pestisitlerin yıllık satış tutarı ise 1990–2000 yılları arasında 200–300 milyon dolar arasındadır (Şekil 1.2.).



Şekil 1.2. Pestisit gruplarına göre Türkiye’de tarım ilacı kullanımı

1.5. Pestisit Kullanımının Amaçları

1.5.1. Etkinliği

Tarım ve hayvancılık alanında verimliliği artırmak için çeşitli zararlılar ile yapılan kimyasal mücadelede etkinliği bakımından pestisitlerin kullanımı hala en sık başvurulmuş yöntemlerden birisidir. Çünkü bu mücadele yönteminde belirli doz ve aralıklarla pestisitler uygulandığı zaman etkisi çabuk gözlenmekte, bu nedenle istenilen sonuç hızla alınabilmektedir. Bilinçli ve kontrollü kullanıldığında ise ekonomik olması ve ürünü toksin salgılayan organizmalardan da koruyabilmesi gibi özellikleri ile günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (Durmuşoğlu vd 2010).

1.5.2. Bitkisel üretim

Yeterli ve yüksek kaliteli tarımsal üretim için pestisitlerin kullanılması kaçınılmazdır. Pestisit kullanılmaksızın üretim yapılması durumunda, üretim miktarında %60 hatta %100'e varan kayıplar olabilmektedir (Turabi 2007). Pestisitler, uygun koşullarda ve öneriler doğrultusunda kullanılmak koşuluyla üreticiye yüksek kazanç getirisi ile ürün yetiştirme sezonunun ve muhafaza süresinin uzamasını sağlarlar. Kansu (1994)'ya göre, ülkemizde tarımı yapılan kültür bitkileri, sayıları 500'ü aşan hastalık ve zararlıların tehdidi altında olup yeterli mücadele yapılmadığı için toplam ürünün yaklaşık 1/3'i kayba uğramaktadır. Bu kayıpların önlenmesi bakımından pestisitlerin daha uzun yıllar büyük bir kullanım potansiyeline sahip olacağı kuşkusuzdur. Bitkisel üretim miktarının pestisit kullanımı sayesinde artırıldığı da bir gerçektir.

Pestisit kullanımı, dünyada tarımsal üretimi artırmanın yanısıra ürün kalitesini de yükseltmiştir. Buğdayda, hastalıkların, böceklerin ve yabancı otların neden olduğu kayıplar %27 oranındadır. Ancak Dağ vd (2000)'e göre, tarım ilaçları olmasaydı bu oran %53'e çıkabilirdi. Aynı yazarlara göre, kimyasal mücadelenin yapılmadığı durumda arpa kayıpları iki kat daha artarak %40'a, mısır kayıpları ise %52'ye ulaşabilirdi. Oysa 1983-1995 yılları arasında pestisit kullanımı ile domates, buğday, pirinç ve mısırdaki verimin sırasıyla %17, %30, %17 ve %28 oranında artış gösterdiği de Delen (2008) tarafından belirtilmiştir.

1.5.3. Gıda temini

2006 yılında 6.6 milyar olan dünya nüfusu, 2016 itibarıyla 7.44 milyarı geçmiştir (Anonim 2016a). Dünyada tarıma ayrılan alan, 1950'den günümüze kadar 1.5 milyar hektar olarak sabit kalmıştır (Anonim 2016b). Nüfus artıp ekim alanı sabit kaldığında beslenme için gerekli olan tarımsal gıda üretimi ancak modern tarım tekniklerinin kullanılmasıyla ve entansif tarım (tüm tarımsal olanakları uygulayarak en yüksek verimi elde etmeyi amaçlayan tarım yöntemi) yapılmasıyla mümkün olmuştur. Böylece bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıda üretimi üç katına çıkartılabilmektedir. Ancak Dağ vd (2000)'e

göre bilinçli ve etkili bitki koruma önlemleri alınmadan entansif tarımın yapılabilme olanağı yoktur. Yüksek verimli tarım talebinin artmasının tek sebebi nüfus artışı değildir. Birçok insanın yüksek proteinli gıda isteği de bu talebin artışına neden olmaktadır. Bu gıda taleplerinin karşılanmasında ancak entansif ve bilime dayalı tarıma güvenilebilir ve bilimsel temellere dayalı pestisit kullanımı da modern teknikler içinde kullanım açısından önemli bir yere sahiptir.

1.5.4. Sağlık katkısı

Yeterli düzeyde yüksek kaliteli tarımsal ürünlerin, özellikle de sağlıklı bir yaşam için ihtiyaç olan taze meyve ve sebzenin üretiminde bitki koruma ürünlerinin kullanımının rolü büyüktür. Örneğin geçmişte pek çok Avrupa ülkesinde yüz binlerce kişide ızdıraplı ölüme yol açmış olan çavdar mahmuzu gibi yaşamı tehdit eden fungal hastalıklar ve aflatoksin gibi fungal toksinlerin neden olduğu kanserler özellikle hububat ve fıstık üretimi ve depolanması sırasında kullanılan fungusitler ile önlenmektedir (Dağ vd 2000).

1.5.5. Sosyal yaşama yararı

Pestisitler çiftlik hayvanlarına ve hatta insanlara zarar veren bazı zararlı böceklere karşı da kullanılabilir. Bu konuda en önemli örnek karasinek ve sivrisinekler ile yapılan mücadeledir. Son yıllarda, Kızılırmak havzasındaki Nevşehir, Niğde ve Kayseri illerinde Simuliidae (karasinekler) ailesine ait *Simulium* cinsi sinekler, insanları rahatsız ederek bölge turizmini tehdit eder hale gelmiştir. Bu sorun biyolojik kökenli tarım ilaçları kullanılarak çözülmüştür (Yılmaz vd 2007). Pestisitlerin sosyal yaşam üzerine yararları için bir diğer örnek, demir yollarındaki yabancı otlara karşı herbisitlerin kullanımındır.

1.6. Pestisitlerin Sınıflandırılması

Pestisitler; etkiledikleri zararlı çeşidine, kimyasal yapılarına ve fizikokimyasal özelliklerine göre adlandırılıp gruplandırılmaktadır (Gürcan 2001).

1.6.1. Pestisitlerin kullanıldıkları zararlı grubuna göre sınıflandırması

- ❖ İnsektisitler : Böcekleri öldürenler
- ❖ Rodendisitler : Kemiricileri öldürenler
- ❖ Fungusitler : Mantarları öldürenler
- ❖ Bakterisitler : Bakterileri öldürenler
- ❖ Mitisitler : Keneleri öldürenler
- ❖ Larvasitler : Larvaları öldürenler
- ❖ Nematositler : Solucanları öldürenler
- ❖ Akarisitler : Örümcekleri öldürenler
- ❖ Mollusitler : Salyangozları öldürenler
- ❖ Herbisitler : Yabancı otları öldürenler

1.6.2. Pestisitlerin fizikokimyasal özelliklerine göre sınıflandırması

- ❖ Suda çözünen toz şeklindeki pestisitler
- ❖ Solüsyon halindeki pestisitler
- ❖ Granüler haldeki pestisitler
- ❖ Toz halindeki pestisitler
- ❖ Pellet şeklindeki pestisitler
- ❖ Fumigantlar
- ❖ Jel şeklindeki pestisitler

1.6.3. Pestisitlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırması

Pestisitler kimyasal yapılarına göre; anorganik, doğal organik ve sentetik organik pestisitler olmak üzere üç gruba ayrılırlar.

1.6.3.a. Anorganik pestisitler

Arsenikli pestisitler, civalı pestisitler, florürlü pestisitler, bakırlı pestisitler ve elementel kükürtlü pestisitlerdir. Arsenik, civa, florür ve bakır içeren pestisitler toprak ve bitkilerde uzun süre kalabilmektedirler. Geniş kullanım alanına sahip bakır tuzları, fungusit ve herbisit olarak kullanılırlar. Uygulandıkları andan itibaren hemen sonra havanın nemi ve karbondioksitin etkisiyle iyonlaşırlar (Buchel 1983). Civalı pestisitler fungusit ve insektisit etkisi gösterirler. Bu pestisitler, tüm canlılar için zehirlidirler. Elementel kükürt insektisit, mitisit ve fungusit olarak kullanılabilir. Bu tür bileşikler canlılarda kronik rahatsızlıklara neden olmaktadır (Buchel 1983).

1.6.3.b. Doğal organik pestisitler

Doğal organik pestisitler bitkiden özütlenme ile elde edilirler. Güç elde edilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmazlar. Nikotin, rotenon ve piretrin bitkisel kökenli organik pestisitlerdendir. Bu doğal organik pestisitlerden rotenon *Derris* spp. bitkisinin köklerinden, piretrin kasımpatı (*Cenerariaefolium*) bitkisinden ve nikotin de *Nicotiana tabacum*'dan elde edilmektedir (Buchel 1983).

1.6.3.c. Sentetik organik pestisitler

Bunlar, organoklorlu pestisitler, organofosforlu pestisitler, kükürtlü pestisitler, karbamatlar, sentetik piretroitler ve neonikotinoidler olarak sınıflandırılmaktadır. Sentetik organik pestisitler, inorganik ve doğal organik pestisitlerden daha fazla zehirlidirler. Ayrıca, doğal ortamda hiç bozunmadan yıllarca kalabilme özelliğine sahiptirler. Özellikle organoklorlu pestisitlerin, organizmaların yağ dokularında birikmeleri yüzünden çevredeki kalıntıları ciddi bir çevre sorunu haline gelmelerine neden olmuştur (Akman vd 2000).

1.7. İsektisitler

Pestisitler içerisinde yer alan ve İsekta sınıfını oluşturan böceklerin herhangi bir biyolojik evresinde larva, pupa veya ergini öldürmek için kullanılan kimyasal madde ve madde grubuna insektisit denir.

Kimyasal insektisitlerin hepsi nrotoksikan olup, hedef organizmaların sinir sistemleri üzerinde toksik etki gösterirler. Böceklerin merkezi sinir sistemleri (MSS) ok gelişmiş olup, memelilerinkine benzer. Aynı şekilde perifer sinir sistemleri (PSS) de benzerlik gösterir. Bu nedenle insektisitlerin toksik etki mekanizmaları ve hedef aldıkları organlar bütün türlerde aynıdır. Ancak bu toksik etki uygulanan maddenin maruziyet süresi ve miktarı, biyotransformasyon hızı, absorbsiyon yoluna bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Organik klorlular, piretroidler gibi insektisitler sinir sisteminde sodyum, potasyum, klorür iyonlarının membran transportunu engelleyerek; organik fosforlular, karbamatlar gibi insektisitlerde ise spesifik enzimleri inhibe ederek veya sinir uçlarındaki kimyasal nörotransmitterleri etkileyerek nrotoksisitelerini gösterirler (Vural 2005).

Aşırı insektisit kullanımı, böceklerde direnç gelişimi, evre kirliliği, hedef olmayan organizmaları etkileme gibi çeşitli problemlere yol açmaktadır (Tanaka *et al.* 2000). Bunun sonucunda arılar, kuşlar, balıklar, omurgasızlar ve mikroorganizmalar gibi hedef olmayan organizmalarda ölümler, üreme potansiyellerinde azalma, tolerans gelişmesi sonucu insanlara hastalık taşıyan böcek ve parazitlerin kontrolden çıkması ve ekosistemin yapısında bozulmalar görülmektedir (akır 2008).

İsektisitlerin etki mekanizmaları benzer olmasına rağmen sentetik üretimleri aşamasında içerdikleri organik bileşik yapılarına göre, organoklorlular, organofosfatlılar, karbamatlar, piretroidler ve neonikotinoidler olarak sınıflandırılmışlardır. Bu alışmada, *D. melanogaster*'in yabanıl ve mutant türlerinde ömür uzunluğu üzerine etkilerini belirlemek için kullandığımız insektisitler piretroid, organofosfat ve organoklor grubundan seçilmiştir.

1.7.1. Piretroidler

Piretroidler, doğal piretrin temel alınarak hazırlanan sentetik maddelerdir (Şekil 1.3) (Dorea *et al.* 1997). Doğal piretrin, türkçe adı kasımpatı / krizantem çiçeği olan *Pyrethrum cinerariaefolium*'dan elde edilir. Elde edilen bu öz piretrum olarak da adlandırılır. Piretrumda jasmolin I ve II, sinerin I ve II, piretrin I ve II isimli etken maddeler bulunmaktadır. Piretrin/piretrum insan ve diğer memelilerde hızlı bir şekilde metabolize olur ve atılır. Bu sayede memeliler için son derece güvenli olan bu doğal bileşikler aynı zamanda Williams *et al.* (2000)'a göre, ısı ve ısıya dayanıksızdırlar. Piretrum ekstraktlarının 1965 yılında tüm dünyada yaklaşık 20000 ton civarında piyasaya sunulduğuna dair kayıtlar bulunmaktadır (Ecobichon 1996). Günümüzde ise ısı ve ışığa dayanıklı, etki güçleri ve süreleri daha uzun olan ve yaklaşık 1000'in üzerinde ticari preparatı olan sentetik türevleri kullanılmaktadır (Williams *et al.* 2000). 1979 yılında Balie ve Wood tarafından ışığa dayanıklı, güçlü etkiye sahip ve bu gruba dahil olan sipermetrin ve fenvalerat adlı insektisitler bulunmuştur (Oğuz ve Aydın 2001).

Toksik etkileri oldukça yüksek olan piretroidlerin sinir hücrelerinin aksonlarını etkileyerek sodyum kanallarının sürekli açık kalmasını sağladığı ifade edilmiştir (T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Teftiş Kurulu Başkanlığı, 2005). Sentetik piretroidlerin gıda, çevre ve insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri daha önce yapılan birçok çalışma ile belirlenmiştir (Agnihotrudu 1988; Ecobichon 1996; Dorea *et al.* 1997; Williams *et al.* 2000).



Şekil 1.3. Sentetik piretroidlerin genel kimyasal yapısı

Ülkemizde tarımsal koruma amaçlı, piretroid insektisit içeren 194 ticari ürün kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan piretroid insektisit grubundan olan Bifentrin ve Permetrin ülkemizdeki ticari ürünlerin 10'unda bulunmaktadır (Aydinoğlu vd 2002).

1.7.1.a. Permetrin

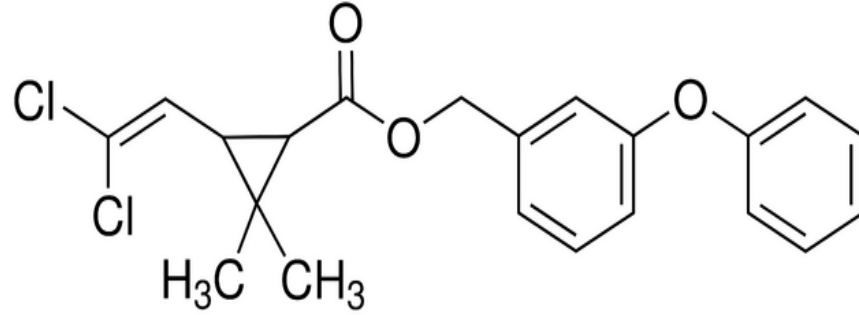
Kimyasal adı 3-phenoxybenzyl(1RS)-cis, trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarboxylate olup rengi sarımsı kahverenginden, kahverengine kadar değişir. Genelde sıvı haldedir. Bazen oda sıcaklığında kristal hal alabilir. Sıcaklığa karşı stabildir. Akut LD50 dozu sıçanlarda ağız yolu ile 430-4000 mg/kg; deri yolu ile >4000 mg/kg dır. Permetrin (PER) pamuk, tütün, lahana, salatalık, domates ve soya fasulyesi yetiştiriciliğinde birçok zararlıya karşı tercih edilen tip I piretroid grubundan güçlü bir insektisittir. Diğer tüm piretroidler gibi yüksek nörotoksik etkiye sahiptir. Canlılarda tremor, koordinasyon bozukluğu, öğrenme bozukluğu, vücut sıcaklığında değişimler gibi etkilere yol açar. Çocuklarda yetişkinlere oranla toksik etki derecesi daha fazladır (Anonim 2016c).

Tip I sentetik piretroidlerden olan PER gıda üretiminde, hayvancılıkta ve halk sağlığında kullanılan geniş spektrumlu yüksek etkili bir insektisittir. Kimyasal formülü Şekil 1.4'de gösterilmiştir. Özellikle insanlarda ve hayvanlarda bit, pire, kene vb. parazit kovucu olarak şampuan veya solüsyonların içerisinde, depoların ve binaların ilaçlanmasında kullanılan temas yoluyla etkili bir insektisittir. Tarımda ise meyve bahçelerinde, bostanlarda, pamuk ve patates üretiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Kokusuz, renksiz kristal ya da açık kahverengi sıvı halde sentezlenir. Toprakta yarılanma ömrü 30-38 gündür (Wauchope *et al.* 1992). Neredeyse hiç kalıntı bırakmaz. Ancak toprakta süzülmeden inorganik parçalara bağlanarak kalıntılar meydana getirmektedir. Işığa karşı çok duyarlı olup güneş ışığında yarılanma ömrü 4-6 güne düşer (Anonymous 1990; Extoxnet 1996).

Molar kütle : 391,29 g / mol

Su çözünürlüğü : %0,01

Erime noktası : 34-35°C
Moleküler formülü : C₂₁H₂₀Cl₂O₃



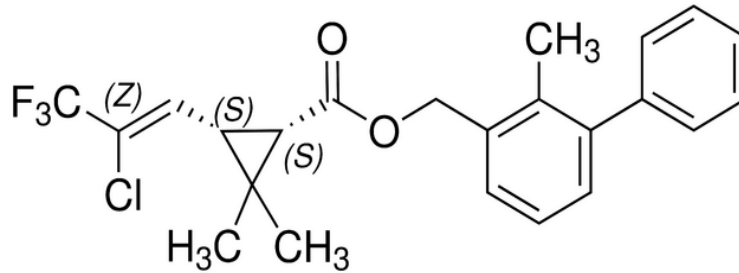
Şekil 1.4. Permetrin'in kimyasal formülü

PER'de, diğer piretroid insektisitler gibi böceklerde sinir sistemi üzerine etkilidir. Sodyum kanallarını etkileyerek nöron fonksiyonlarını bozar ve kaslarda spazma neden olur. Aşırı birikimi sonucunda felç ve ölüm gözlenir (Tomlin 2006). Budak (2005)'ın yaptığı bir araştırmada, piretroid insektisitlerden permetrinin *D. melanogaster*'de toksik ve genotoksik etki gösterdiği, aynı insektisit *Myzus persicae* (yaprak biti)'da da ergin bireylerin yaşam sürelerini %100 oranına kadar kısalttığı belirlenmiştir (Hsieh and Allen 1986). Permetrin'in, ratların kemik iliği hücrelerinde kromozom sayısında azalmaya (Institoris *et al.* 1999), *Drosophila*'da sitotoksik etkiye (Mukhopadhyay *et al.* 2002) ve üreme sisteminde hücresel hasara neden olduğu (Mukhopadhyay *et al.* 2006), Çin hamsteri akciğer hücrelerinde mitozu inhibe ettiği (Hahnagy *et al.* 1999) ayrıca karaciğer proteinlerine kovalent olarak bağlandığı (Hoellinger *et al.* 1987) gözlenmiştir. Sentetik piretroidlerden sipermetrin de, insan tüm kan kültüründe 200 µg/ml konsantrasyonda mikronükleus frekansını istatistiksel olarak önemli derecede arttırmış, ayrıca nükleer bölünme indeksi de (NBI), sipermetrin konsantrasyonu arttıkça lineer olarak azalmıştır (Surralles *et al.* 1995).

1.7.1.b. Bifentrin

Tarımsal üretimde oldukça fazla kullanılan bifentrin (BİF), üçüncü nesil piretroid insektisitlerdendir. Bu grup, diğer piretroidlerden farklı olarak daha fazla ışığa dayanıklı ve daha yüksek toksik aktivite göstermektedir (Mokrey and Hoagland 1989). Hafif tatlı kokulu, mumsu beyaz ile kahverengi arasında renklerde, katı toz, granül ve peletler gibi çeşitli biçimlerde sentezlenir. Sentetik kimyasal maddedir ve doğal olarak bulunmaz. Bu insektisit kimyasal formülü Şekil 1.5’de verilmiştir. Toprak tiplerine göre yarılanma ömrü 7 gün ila 8 ay civarında olan BİF, suda çözünmez veya çok az çözünerek geride kalıntılar bırakır. Çeşitli kaynaklara göre, piyasada bilinen sentetik insektisitler içerisinde toprakta en çok kalıntı bırakan insektisittir (Exttoxnet 1996; EPA 2010).

Molar kütle	: 422,87 g / mol
Suda çözünürlüğü	: %0,04
Erime noktası	: 66-67,7°C
Moleküler formülü	: Cl ₂₃ H ₂₂ ClF ₃ O ₂



Şekil 1.5. Bifentrin’in kimyasal formülü

Sentetik piretroid ailesinin üyesi olan BİF, diğer piretroidler gibi böceklerin merkezi ve çevresel sinir sistemlerinde, sodyum kanallarını etkileyerek felce neden olmaktadır (Miller and Salgado 1985). Dünyada ve ülkemizde özellikle afit, ateş karıncaları, bitler pireler, örümcek, kene ve sineklere karşı, süs bitkileri, şerbetçi otu, ahududu, mısır ve pamuk zararlıları ile ev, iş yerleri ve okullarda kullanılmaktadırlar (EPA 2010).

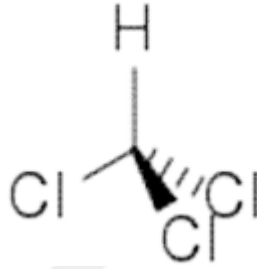
Permetrin ve bifentrinin de içinde bulunduğu çeşitli piretroid insektisitlerle yapılan metabolizma çalışmalarında özellikle bu iki insektisitin insan ve sıçan hepatik mikrozomlarında oksidasyona neden oldukları gözlenmiştir (Scollon *et al.* 2009). Berköz vd (2010), bir çeşit piretroid insektisit olan deltametrinin albino Wistar sıçanlarında lipid peroksidasyonunu indüklediğini göstermiş, bir başka piretroid olan fastak ile yapılan bir çalışmada ise *Odontophrynus cordobae* ve *Rhinella arenarum* kurbağa iribaşlarının eritrositlerinde, klastojenik etki ile mitotik sürecin bozulduğu tespit edilmiştir (Bosch *et al.* 2011). Kızılet and Uysal (2013) tarafından, 3. nesil piretroid insektisit olan bifentrin *D. melanogaster* larvalarına uygulanarak SMART testi yapılmış ve uygulama dozlarına bağlı olarak kontrol grubuna göre somatik mutasyon frekansında gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada bifentrinin çeşitli uygulama dozları insan periferik lenfositlerinde KKD değişim oranını da kontrol grubuna göre artırarak sonuçlar pozitif bulunmuştur.

1.7.2. Organoklorlular

Organokloroid insektisitler, yapısında klor bulunduran organik bileşiklerdir. Kimyasal yapıları Şekil 1.6'da verilmiştir. Tarım alanlarında lipofilik olmaları ve doğada uzun süre bozunmadan kalabilmeleri sebebiyle uzun süre yoğun olarak kullanılmışlardır. Türkiye'de çoğu organoklorlu pestisit kullanımına 1985'ten sonra yasak getirilmiştir (Dağlıoğlu 2009). Dünyada da birçok ülkede organoklorlu pestisitler uzun yıllar önce yasaklanmıştır, fakat yapılan bazı çalışmalar geçmişte kullanılmış ve yasaklanmış olan bazı organoklorlu pestisit kalıntılarının hala kan ve anne sütü örneklerinde rastlandığını kanıtlamıştır (Tanabe *et al.* 1990; Dorea *et al.* 1997; John *et al.* 2001). Pestisitlere maruz kalan insanlarda kanser ve hormonal rahatsızlıkların meydana geldiği de Erkmen (2010) tarafından bildirilmiştir.

En bilinen organokloroid insektisitler, halk arasında kısaca DDT olarak bilinen dikloro difenil trikloroetan ve heksaklorosikloheksandır (HCH). Bu insektisitler, tifüs ve sıtma gibi hastalıkların önlenmesinde uzunca süre kullanılmışlardır (Pham *et al.* 1996). Organokloroid insektisitlere dieldrin (Wassermann *et al.* 1982) ve tetradifon (Villaruel

et al. 2000) gibi insektisitler de örnek verilebilir. Yağda çözünürlükleri ve kimyasal stabiliteleri oldukça yüksektir. En kararlı insektisitler olarak kabul edilirler. Çoğunun yarılanma ömrü 10-15 yıl arasında değişmektedir (Erinç 1984). Bunun sonucu olarak ekosistemde uzun süre etkilerini gösterirler. Organizmaların özellikle yağ dokusunda birikme özelliğine sahiptirler. DDT ve metabolitlerinin vücuda alındıktan sonra yağ dokusunda ve sütte depolandığı bildirilmiştir. İnsanlarda oldukça toksik olan aldrin ve dieldrin gibi organokloroid insektisitlerin özellikle merkezi sinir sistemini etkilediği belirlenmiştir (WHO 1996). Ömür uzunluğu üzerindeki etkilerini *D. melongaster*'de öğrenmek istediğimiz klorfenson da organokloroid grubundan olan bir insektisittir.

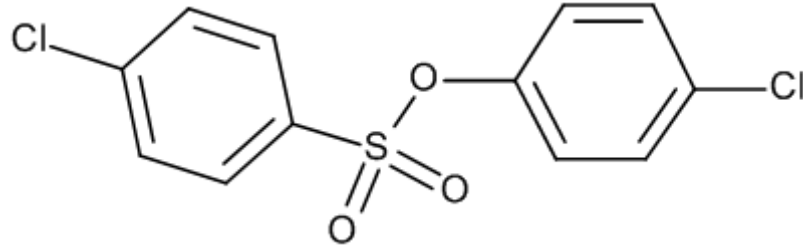


Şekil 1.6. Organoklorlu insektisitlerin genel kimyasal yapısı

1.7.2.a. Klorfenson

Kısa adı klorfenson (CHF) olan 4-kloro-metilbenzen 4 asit-klorofenil ester renksiz kristal görünümündedir. Orta derece zehir etkisi olan klorfenson, pamuk ve meyve ağacı akarlarında, böcek öldürücü, ayrıca anti-güve yün tekstil ajanı olarak kullanılmaktadır. Isınması klorür ve kükürt oksit gibi zehirli gazların yayılmasına sebep olur. Bu nedenle düşük sıcaklıkta tutulmalıdır. CHF'nin kimyasal formülü Şekil 1.7'de verilmiştir.

Molar kütle	: 303.16 g / mol
Çözünürlük	: dichloroethylene 1000g / L, 13° / L, etanol, 14g / L
Erime noktası	: 86.5-86.8°
Moleküler formülü	: C ₁₂ H ₈ Cl ₂ O ₃ S



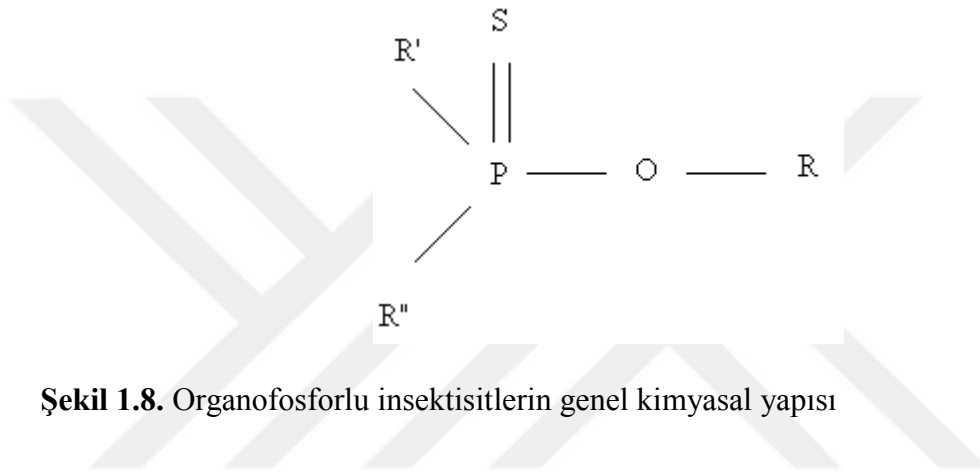
Şekil 1.7. Klorfenson'un kimyasal formülü

Yapılan literatür taramalarında CHF ile ilgili çalışmaların hemen hiç olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalardan birisi 1961 yılında Ascher ve Hirsch tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar CHF'nin ev sineği olan *Musca domestica vicina*'da ömür uzunluğunu kısalttığını ve yumurta verimini önemli derecede inhibe ettiğini göstermişlerdir. Uysal and Kızılet (2015)'de yaptıkları çalışmada, klorfenson insektisitinin *Drosophila*'da somatik mutasyon ve rekombinasyon frekansını artırarak genotoksisiteye sebep olduğunu belirlemişlerdir.

1.7.3. Organofosfatlar

Organik fosforlu (OP) insektisitlerin bulunuşu II. Dünya Savaşı yıllarına rastlar. Almanlar ve müttefikleri savaş sırasında silah olarak kullanılacak uygun bir organik fosforlu bileşiğin hazırlanması amacıyla tüm güçleri ile çalışmışlardır. Sinir gazı olarak bilinen tabun, sarin ve soman bileşikler sentetik olarak hazırlanmış ve savaşın sonuna doğru tanklar ile atılabilecek hale getirilmiştir. Ancak adı geçen bileşiklerin hazırlanmış olmasına rağmen savaş sırasında kullanılmamış olması sevindiricidir. Araştırmacılar savaş sonrasında da bu bileşikler ile ilgilenmeye devam etmişlerdir. Daha sonraları Gerherd Schrader, Almanya'da tarıma uygun organik fosforlu bileşikler bulmuştur. Organik fosforlu insektisitler başlangıçta nikotinin yerine kullanılmaya başlamıştır (O'Brien 1974). Almanya'da kullanılan ilk organik fosforlu preparat, etkili maddesi Tetra etil piro fosfat (T.E.P.P.) olarak bilinen Bladan'dır. Daha sonra 1944 yılında metil paration bulunmuş ve geniş alanda kullanılmaya başlamıştır (Aksoy 1982). Organofosforlu insektisitler, bütün dünyada toksik etkileri sebebiyle kimyasal mücadele amacıyla pestisit olarak en yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (Tsoukali *et al.* 2005).

Organofosforlu insektisitler omurgalıları üzerinde diğeri pestisitlerden daha fazla akut zehirlilik göstermelerine rağmen, kalıcı değildirler. Bu özelliklerinden dolayı tarımsal uygulamalarda kalıcı olan organoklorlu insektisitlerin yerine kullanılmaktadırlar. Organofosforlu insektisitlerin çok geniş bir etki alanı vardır. Ayrıca bu insektisitlerin büyük bir kısmı suda ve toprakta biyolojik olarak ayrışabilmektedir (Tanabe *et al.* 1990). Organofosforluların genel kimyasal yapısı Şekil 1.8’de verilmiştir.



Şekil 1.8. Organofosforlu insektisitlerin genel kimyasal yapısı

Organofosforlu insektisitler, alkollerin ortofosforik asitle reaksiyonu sonucu oluşan esterlerdir. Şekil 1.8’de görüldüğü gibi organofosforlu insektisitler fosfat esteridir ve R' ile R'' bir alkil grubudur. –R grubunun farklı gruplarla yer değiştirmesi sonucu farklı insektisit türevleri elde edilebilir. Alifatik gruplar ile alifatik türevler, fenil grupları ile fenil türevleri ve hidroksil grupları ile hidroksil türevleri elde edilebilmektedir. Alifatik türevlerden malation ve triklorfan genelde meyvecilikte meyve sineğine karşı kullanılırlar ve düşük zehirliliğe sahiptirler. Fenil türevleri alifatik türevlerden daha kararlıdır ve atıkları daha uzun süre ortamda kalır. Fenil türevlerinden en bilineni parationdur (Buchel 1983). Etil-paration çok zehirli olduğundan daha az zehirli olan metil-paration kullanılmaktadır. Heterosiklik türevleri karmaşık moleküler yapıya sahip olduklarından alifatik ve fenil türevlerine nazaran daha kalıcıdır. Bu gruba ait olan diazinon yaygın olarak ev ve bahçelerde böcek öldürücü olarak kullanılmaktadır. Organofosforlu insektisitlerin zehir etkileri, canlılardaki kolinesteraz (ChE) ve asetil kolinesteraz (AChE) enzimlerinin etkinliklerini gidermelerinden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda canlıların sinir sistemleri etkilenmektedir.

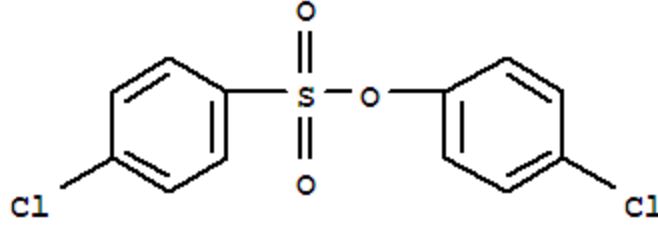
Yapılan birçok çalışma ve araştırma organofosforlu insektisitlerin gıda ve insanlar üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymuştur (Kwong 2002; Gökalp vd 2005; Slotkin vd 2006). Bu kimyasal maddeler AChE enzimine bağlanarak sinirsel iletimi bozarlar ve sonuçta felç ve ölüme neden olurlar (Kolosova *et al.* 2004). Dimetoat (DİM)'da bu gruba ait insektisitlerden birisidir.

1.7.3.a. Dimetoat

1950'li yıllarda Amerikan Cyanamid tarafından tanıtılan dimetoat'ın açık adı "0-0-dimethyl S-methylcarbamoymethyphosphorodithioate" olup saf karakteristik kokulu, beyaz-gri renkli kristaller görünümündedir. Sulu asit çözeltileri ile 40°C'nin altında dayanıklı olup alkaliler karşısında hızla yıkılan fosforodithioat türevi bir maddedir (Kaya 2002; Moffat *et al.* 2004; Anonymous 2005d). Kavaklarda küçük teke böceği, pamukta pamuk biti, tahta kuruları, pamuk yaprak biti, emici böcekler ve pamuk yaprak piresi, meyvede yaprak bitleri, armut kaplanı, ağaç sarı kurduna karşı sıklıkla kullanılmaktadır. DİM'in kimyasal yapısı Şekil 1.9'da görülmektedir ve en önemli kimyasal tehlikesi ısındığında azot, fosfor ve kükürt oksitleri içeren zehirli buharlar çıkarmasıdır.

Birçok kültür bitkisindeki zararlılara karşı geniş etki alanına sahip sistemik bir insektisit-akarisitir. Organizmada asetil kolin esteraz gibi sinirsel iletime çok önemli olan bir enzimi inhibe eder ve bu enzim özellikle nörotransmitter madde alımında önemli bir etkiye sahiptir. Bu insektisitlerin inhibisyon etkisi asetil kolin esteraz da geri dönüşümsüz olup uzun süre etkisini göstermektedir (Hyne ve Maher 2003). Kontakt, mide etkili sistemik insektisit olan dimetoat, bal arılarına, kuşlara ve balıklara karşı oldukça toksik etkili bir maddedir.

Molar kütle	: 229.28 g / mol
Suda Çözünürlük	: g/100 ml 21°C de: 2.5
Erime noktası	: 51-52°C
Moleküler formülü	: C ₅ H ₁₂ NO ₃ PS ₂



Şekil 1.9. Dimetoat'ın kimyasal formülü

Osaba *et al.* (1999), organofosfatlardan dimetoat ve malation insektisitlerinin genotoksik etkilerini araştırmış ve yüksek bioaktivasyona sahip *Drosophila* ırklarının çaprazlanmasıyla yapılan SMART sonucunda iki insektisiti de negatif genotoksik etkili bulmuşlardır. Yine dimetoat uygulanan *Chrysoperia carnea* (Neuroptera: Chrysopidae) erginlerinde 72 saat sonunda ölüm oranının %91,7 olduğu belirlenmiştir (Bengochea *et al.* 2014). Coğun *et al.* (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, dimetoat'ın *Oreochromis niloticus* (Nil tilapyası) balıkları üzerinde kan ve karaciğer dokusunda aspartataminotransferaz (AST) ve alenin aminotransferaz (ALT) enzim düzeylerinde meydana getirdiği akut toksisite etkisi araştırılmış, ALT ve AST de yaklaşık olarak 2 kat artış olduğu ve dimetoat'n değişik konsantrasyonlarında letal etki gözlenmiştir.

1.8. Yaşlanma Teorileri

Yaşlanma, insanlar için en güncel konulardan birisi olmasına rağmen, bu olayın mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yaşlanma ve ömür uzunluğunun saptanmasında, hangi temel yasa ve mekanizmaların işlediğinin anlaşılması, yaşlılıkla ilgili problemlerin çözümüne yardımcı olabilecektir.

Yaşlanma olayının kesin bir tanımı yoktur. Ancak, yaşlanma biyolojisi ile uğraşanlar (gerontologlar), yaşlanma olayını değişik açılardan ele alarak çeşitli tanımlar yapmışlardır. Bunlardan birisi, yaşlanma sürecini “genetik bir program ile düzenlenen, organizmayı yapısal ve işlevsel değişikliklerle ölüme götüren olaylar toplamıdır” şeklinde tanımlamaktadır (Bozcuk 1981). Yaşlanma, aslında döllenme ile başlayan, zaman akışı içinde normal olarak ortaya çıkan tüm değişimlerin toplamı olarak da

tanımlanmaktadır. Ömür, esas olarak kalıtsal denetim mekanizması ile sağlansa da genom ile çevrenin etkileşimi de bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır (Demirsoy ve Bozcuk 1997).

Gerontologlar, yaşlanmanın bir bireyde olup olmadığını deneysel olarak göstermek amacıyla bir ilke benimsemişlerdir (Bozcuk 1981). Buna göre, yaşlanmayı gösterebilmek için bir canlının içinde bulunduğu popülasyonla hayat tablosu yapılmaktadır. Eğer hayat tablosuna göre çizilen hayatta kalış eğrisi dikdörtgensel ise, yani “ölüm oranı” denilen “belirli bir süre içinde ölen birey sayısının, o sürenin başlangıcındaki birey sayısına oranı”, kronolojik zamana bağlı olarak artıyorsa o popülasyon yaşlanmaktadır (Pearl *et al.* 1927; Maynard-Smith 1958). Hayat tablosu, canlıda yer alan tüm yaşlanma olay ve süreçlerinin kaba bir ölçüsü ve yansımasıdır. Hayat tablosunun şekli, verilen bir popülasyonda hayatta kalış süresinin, yani ömür uzunluğunu etkileyen genetik yapı ve çevrenin ortak bir ifadesidir (Maynard-Smith 1966).

Yaşlanmayla ilgili ileri sürülen tüm görüşler deneysel olarak test edilip yanlışlık ve doğrulukları belirli ölçülerde kanıtlanmış ve zamanla bir kısmı ayıklanmıştır. Çağdaş tıp, insanı daha uzun süre ve daha sağlıklı yaşatmanın yanıtını ararken yaşlanmayla ilgili teoriler üretmekte, koruyucu ve sağlığı geliştirici hizmetlere önem vermektedir. Yaşlanmaya özgü değişikliklerle ilgili moleküler düzeyden organ sistemleri fonksiyonlarına kadar birçok teori üretilmiştir. Bugün bilim çevrelerinde benimsenen başlıca yaşlanma teorilerine somatik mutasyon teorisi, serbest radikal teorisi, genetik yaşlanma teorisi, hücresel yaşlanma teorisi, immünolojik teori, endokrin teori, nöroendokrin teori, antagonistik pleiotropi teorisi ve mutasyon birikimi teorisi örnek verilmektedir (Ayar 2008).

1.8.1. Somatik mutasyon teorisi

Somatik mutasyon teorisinde, DNA hasarına hücresel cevap kapasitesinin, yaşlanma olayında önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. DNA hasarına cevap, DNA’da

oluşan hasarların tespiti, tamiri ve apoptoz ile hücre siklusunun kontrolü aşamalarını kapsamaktadır (Slijepcevic 2008). Bu teoriye göre somatik hücrelerde yaşam boyu biriken mutasyonlar birçok hastalığa neden olmaktadır. Örneğin, yaş ilerledikçe onkojenik mutasyonların somatik hücrelerde yaşam boyu birikmesi sonucu kanser görülme sıklığı artmaktadır (Curtis 1966).

1.8.2. Serbest radikal teorisi

Yaşlanma teorileri içerisinde en çok kabul gören ve incelenen teori serbest radikal teorisi (Harman 1956). Serbest radikaller, en dış elektron zarfında bir elektron kaybetmiş ve bu yüzden elektron açığını kapatabilmek için farklı atomların elektronlarını paylaşmaya çalışan atomlardır. Bu kimyasallar, aerobik solunum yapan tüm canlılarda metabolizmanın doğal bir sonucu olarak üretilmektedirler. Vücut hücreleri içinde oluşarak hücre zarını, hayati proteinleri, yağları ve genetik yapımızın temel yapıtaşı olan DNA'yı hasara uğrattırlar.

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijen, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalleridir. Normal fizyolojik konsantrasyonlarda hücresel aktivite gösteren reaktif oksijen türevleri yüksek konsantrasyonlarda oksidatif strese yol açarak toksik olabilmektedir. Bunun sonucunda da genetik ve metabolik bozukluklara, nörodejeneratif hasarlara, kardiyovasküler hastalıklara, otoimmün hastalıklara, enfeksiyöz hastalıklara, alerjik patolojilere ve kansere yol açarak yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır (Harman 1981; Ames *et al.* 1993; Droge 2002).

Nitrik oksit (NO), serbest radikal özelliğine sahip bir moleküldür. Diğer radikal türlerle kıyaslandığında nitrik oksidin reaktivitesi oldukça düşüktür. Bunun sebebi paylaşılmamış elektronun azot ve oksijen atomları üzerinde lokalize olmamış bir şekilde bulunmasıdır. Nitrik oksit paylaşılmamış elektron taşıyan yüksüz bir molekül olması bakımından önemlidir. Çünkü yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçebilir ve hızla reaksiyona girebilir. Nitrik oksit büyük bir ilgi ile organik yapılardaki metal

merkezlere bağlanır. Nitrik oksidin biyolojik moleküllerle en önemli tepkimeleri, kendiliğinden oksidasyonu sırasında oluşan reaktif nitrojen türleri aracılığı ile gerçekleşir (Kılınç ve Kılınç 2003).

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikallerden etkilenirler. Fakat bu biyomoleküller arasında en hassas olanları lipitlerdir. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipit peroksidasyonu ile ortaya çıkan membran hasarı geri dönüşümsüzdür (Alem 2007).

Serbest oksijen radikallerinin yanı sıra başta nitrit oksit olmak üzere reaktif nitrojen türleri, hücrelerin lipit, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederek hücrelerin yapı ve işlevlerini bozmaktadırlar. Lipit peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehit (MDA)'tir. Üç ya da daha fazla çift bağı bulunan yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına sebep olur ve iyon geçirgenliğinin aynı zamanda enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur (Kılınç ve Kılınç 2003).

Serbest radikal yaratan kaynaklar arasında radyasyon, virüsler, güneş ışınlarının bir kısmı olan ultraviyole ışınları, hava kirliliği yaratan fosil kökenli yakıtların yanma sonundaki ürünleri, sigara dumanı, enfeksiyon, stres, yağ metabolizması sonunda ortaya çıkan ürünler gibi hücre metabolizmasının toksik ürünleri, bazı tahrip edici kimyasallar, haşere kontrol ilaçları sayılabilir (Kılınç ve Kılınç 2003). Serbest radikaller ve reaktif karakterli maddeler ile bu maddeleri üreten bütün faktörler “oksidan” veya “prooksidan” olarak adlanmaktadır. “Antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” ise reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önleyici savunma mekanizmalardır. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve redükte (= indirgenmiş) glutatyon (GSH) gibi antioksidanların

bazıları vücut tarafından üretilmekte, A, C, E vitaminleri ise besinlerle dışarıdan alınmaktadır (Kılınç ve Kılınç 2003).

Canlıların vücutlarında oksidan-antioksidan oranlarını iyi ayarlanmasının sağlıklı yaşam ve verim fonksiyonları açısından son derece önemli olduğu savunulmaktadır. Bu teoriye göre, yaşam boyu sürekli serbest radikallere maruz kalınması sonucunda hücre hasarı oluşmakta, hücrelerin büyüme, gelişme ve farklılaşma fonksiyonlarında bozulma, kanser veya ölüm meydana gelmektedir (Ames *et al.* 1993). İlerleyen yaşla birlikte biriken serbest radikallerin, yaşlanma süreci üzerine büyük bir etkisi olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (Setsini *et al.* 1991; Orr and Sohal 1992; Fışkın *et al.* 1994; Jordens *et al.* 1999; Zou *et al.* 2000). Ancak, yaşlanma sürecinde serbest radikallerin etkisinin yaşlanma için tek faktör olmadığı da bilinmektedir.

1.8.3. Genetik yaşlanma teorisi

Kişilerin yaşam süresini soy, cins ve ırktan gelen DNA programlarına dayandıran bir teoridir. Bu teoriyi savunan bilim adamları, yaşlanmanın nedeninin genetik şifremizde yazılı olduğunu, yani bizim ne zaman yaşlanacağımızın belli olduğunu ileri sürmektedirler. Bu bilim adamlarına göre, erken dönemdeki büyüme ve gelişmenin bir program izlemesi gibi, olgunluk, yaşlanma ve ölüm de bir program izlemektedir (Jazwinski 1996).

1.8.4. Hücre yaşlanması teorisi

Bu teoriye göre, hücre çoğalmasını kontrol eden genler klonal yaşlanmanın nedenlerindendir. Kromozom uçlarında bulunan telomer bölgesindeki DNA kayıpları hücre yaşlanmasının bir nedenidir. Yaşla birlikte gelişen telomer kısalma fenomeni, hücrelerin büyüme potansiyelleri için kurulu bir saat gibi işlemektedir. Yaşla birlikte telomerlerin boyu, özellikle lenfositlerde kısalırken, kök hücrelerde bir farklılık olmamaktadır (Hemann *et al.* 2001).

1.8.5. İmmünolojik teori

Bu teoriye göre, yaşlanmanın nedeni, yaş ile birlikte bazı hormonların miktarındaki azalma veya bağışıklık sistemindeki zayıflamadır. Bu teorinin esası, T- lenfositlerin kalite ve miktarca zayıflamasına dayanmaktadır. Bu azalma timüs bezinin işlevlerindeki azalmayla (bozulmayla) ilgilidir. Hücresel bağışıklık için çok önemli bir görevi olan timüs bezinin ergenlikten sonra fonksiyonlarında önemli oranda azalma olması, yaşlanmada timüs bezinin önemli bir görevi olduğunu düşündürmektedir. Yaşlanma ile birlikte, vücudumuzun hastalıklarla savaşan bağışıklık sisteminin fonksiyonları azalmakta, virüs, bakteri ya da diğer hastalık yapıcı etkenlere giriş yolu açılmaktadır. Ayrıca, yaşlanma ile beraber vücut kendi dokuları ile yabancı maddeler arasındaki farkı tanıma yeteneğini kaybetmeye başlar. Bu nedenle, immün sistem, eskiden istila eden organizma ile savaşırken, yaşlanmayla beraber kendi vücuduna saldırıp hastalık oluşturmaktadır (Walford 1980).

1.8.6. Endokrin teori

Bu teoriye göre, endokrin bezlerin hormon salgılamalarındaki düzensizlik veya yetersizlik yaşlanmayı başlatmaktadır. Pineal bezden salgılanan, uyku-uyanıklık döneminin düzenlenmesinde önemli rolü olan “melatonin” hormonunun yaşlanmanın nedeni olduğunu söyleyenlerin (Reiter 1994) yanı sıra, böbrek üstü bezinden salgılanan “dehidroepiandrosteron” (DHEA)’un azalmasının yaşlanma nedeni olduğunu söyleyenler de (Barrou *et al.* 1997) bulunmaktadır. Bu nedenle, DHEA preparatları ve melatonin hapları, yaşlanmayı geciktirici kimyevî maddeler olarak pazarlanmakta ve tamamlayıcı tıpta kullanılan maddeler arasında yerini almış bulunmaktadır. Bununla birlikte, over foliküllerinin ve oositlerin kısıtlı depolarının bitmesi ile meydana gelen menopoz olayı da endokrin teoriye örnek olarak verilmektedir.

1.8.7. Nöroendokrin teori

Bu teoriye göre yaşlanma, vücudun kimyasalları engelleme ve dışarı atma (negative feedback mechanism) mekanizmasının hassasiyetinin azalması sonucunda oluşmaktadır. Bu teorinin en önemli özelliği, hipotalamo-hipofizer aksın büyümenin düzenlenmesinde ve yaşlanmanın temel mekanizmalarında yer alıyor olmasıdır. Özellikle kadınlarda üretkenlik sona erince bu aksın fonksiyonlarında da hızlı bir azalma olmaktadır. Bu teori hipofizektomi (hipofiz bezinin çıkartılması) yapılmış farelerde de test edilmiş ve doğrulanmıştır (Mobbs 1996).

Drosophila genetiğinin yaşlanma genetiği açısından en çok ilgilendiği alan popülasyon ya da evrimsel genetik. Bu alandaki çalışmalarda, özellikle yaşlanmanın biyolojisi üzerine öne sürülen iki teori dikkat çekmektedir. Bunlardan birincisi, mutasyon birikimi teorisi (Medawar 1952), ikincisi ise antagonistik pleiotropi teorisidir (Williams 1957). Yaşlanmanın genetiği üzerine ileri sürülen hem antagonistik pleiotropi, hem de mutasyon birikimi teorileri artan yaşla doğal seleksiyon baskısının azaldığı gerçeğine dayanmaktadır (Haldane 1941; Medawar 1952).

1.8.8. Mutasyon birikimi teorisi

Bu teoriye göre, genç yaşlardaki zayıf doğal seleksiyonlar, tekrarlanan zararlı mutasyonların etkisiyle hayatta kalış ve üremeyi olumsuz yönde etkilemektedir (Medawar 1952; Charlesworth 1994).

Yaşlanmanın evrimsel teorileri için anahtar nokta, doğal seçim gücünün artan yaşla birlikte azaldığıdır. Genç organizmada ifade edilen negatif etkili bir mutasyon, tüm üreme periyodunu etkileyecektir, dolayısıyla mutasyonun etkisine karşı seleksiyon güçlü olacaktır. Ancak daha ileri yaşlarda ifade edilen negatif etkili bir mutasyon erken üreme periyodunu etkilemeyecek böylece geç ortaya çıkan bir mutasyon üzerine seleksiyonun etkisi daha zayıf olacaktır (Partridge and Fowler 1992; Partridge and Barton 1993; Tower 1996; Zwaan 1999; Kirkwood 2002).

Yaşla birlikte devamlı artan genetik varyansın en büyük nedeni, mutasyon birikimi olabilir. Bu birikim, artan yaşla birlikte doğal seleksiyon baskısını azaltırken, zararlı mutasyonların elemine edilme ya da frekanslarını düşürme olasılığını azaltmakta ya da yok etmektedir (Rose 1999). Böylece oluşan mutasyon birikimi genetik varyansı arttırmaktadır. Bu yüzden, yaşlanma ile genetik varyansın artması üzerinde mutasyon birikiminin önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Tatar *et al.* 1996). Aynı şekilde, *Drosophila*'da mortalite de genetik varyansın sürekliliği ile ilişkilendirilmekte ve bu da yaşlanma mekanizması için geçerli olan mutasyon birikimi teorisi ile desteklenmektedir (Hughes and Charlesworth 1994).

1.8.9. Antagonistik pleiotropi teorisi

Bu teori, viabilite (= yaşayabilirlik, canlılık) ve fekunditeyi (= yumurta üretimi) düzenleyen allellerin ilerleyen yaşlarda ömür uzunluğu üzerinde negatif bir etkiye sahip olduklarını ileri sürmektedir (Williams 1957; Rose 1985). Diğer bir ifadeyle, ömür uzunluğunun gen allellerinin genç ve ileri yaşlardaki pleiotropik etkisi dolayısıyla ortaya çıkabileceği, erken yaşlarda yararlı etkisi olan genlerin sonraki dönemlerde zararlı etkilerinin görülebileceği ileri sürülmektedir. Partridge (2001)'e göre, antagonistik pleiotropinin yaşlanma üzerine etkisi mutasyon birikiminden daha fazladır.

Yukarıda açıklanan teorilerin hiç birisi, tek başına yaşlanmayı açıklamak için yeterli değildir. Tüm bu teorilerin yanında, yaşlanmayı ve ömür uzunluğunu etkileyecek başka faktörler de mevcuttur. Ömür uzunluğunu etkileyen bu faktörler Lints and Lints (1971) tarafından iç (anasal yaş, yumurta üretimi, eşey ve genetik yapı) ve dış (sıcaklık, beslenme, popülasyon yoğunluğu, ışık, nem ve radyasyon) faktörler olmak üzere, iki sınıfa ayrılarak incelenmiştir.

1.9. Ömür Uzunluğunu Etkileyen Faktörler

1.9.1. İç faktörler

1.9.1.a. Anasal yaş

Anasal yaş ile ilgili ilk çalışmalar Lansing tarafından *Philodina citrina* (Philodinidae) türü ile yapılmıştır. Lansing (1947, 1948) rotiferler ile yaptığı çalışmalarda, yaşlı analardan gelişen kuşakların gelişim hızının dölden döle birikimli bir etki gösterdiğini ve ömür uzunluğunun giderek azaldığını belirlemiştir. Bu azalmaya da “Lansing etkisi” demiştir (Lansing 1952). Hercus and Hoffman (2000) tarafından yapılan bir başka çalışmada, anasal yaşın yaşayabilirlik üzerine olan etkisi *D. serrata*’da araştırılmış ve yavru dölün yaşayabilirliğinin artan anasal yaş ile azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada, farklı çevrelerin ömür uzunluğu üzerine etkisi de incelenmiş ve genç annelerin yavru dölllerinin çevresel strese (besinsel kısıtlama ve soğuk uygulaması) yaşlı annelerinkinden daha dayanıklı olduğu ve daha uzun yaşadığı belirlenmiştir. Bu çalışmaların aksine Yılmaz *et al.* (2008) tarafından *D. melanogaster* ile yapılan bir çalışmada da annenin yaşı ile yavru dölün ömür uzunluğu arasında bir ilişkinin olmadığı yani tipik bir Lansing etkisinin gözlenmediği vurgulanmıştır.

1.9.1.b. Yumurta üretimi (fekundite)

Canlıda ömür uzunluğunu etkileyen faktörlerin başında yumurta üretimi gelmektedir. Yapılan çalışmalar ile de bu durum gösterilmiştir. Örneğin, Maynard-Smith (1958), ovaryumları indirgenmiş mutant dişilerin üreme yapılarının eksikliğine bağlı olarak ömür uzunluğunun arttığını bulmuştur. Pearl *et al.* (1927)’a göre, yumurtlama oranı artan dişilerde ömür uzunluğu azalmaktadır. Üreme ve ömür uzunluğu arasındaki bu ilişki, antagonistik pleiotropi teorisini de desteklemektedir (Finch 1990). Yapılan diğer deneylerde, yüksek yumurta üretimi olan çiftleşmiş dişilerin, yumurta üretimi düşük çiftleşmemiş dişilerden daha kısa ömürlü oldukları görülmüştür (Gowen and Johanson

1946). Tatar and Promislow (1997) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise yüksek oranlarda yumurta üretiminin dişilerin hayatta kalış oranını düşürdüğü belirtilmektedir. Sgro and Partridge (1999)'e göre ise *D. melanogaster*'de yumurta üretiminde meydana gelen düşüş, dişilerin mortalite oranını ve mortalite hızını da düşürmektedir. Tatar *et al.* (1993), bir arı türü olan *Callosobruchus maculatus* dişilerinde çiftleşme ve yumurta üretiminin artışıyla birlikte yaşa özgü mortalite oranının ve duyarlılığın hızlandığını belirlemişlerdir.

1.9.1.c. Eşey

Drosophila'da erkek ve dişi bireyler farklı ömür uzunluklarına sahiptirler. Eşey ile ömür uzunluğunun etkileşimini araştıran çalışmalarda, genellikle *Drosophila* erkeklerinin dişilere göre daha kısa ömürlü oldukları görülmüştür. Iliadi *et al.* (2009)'un yaptığı bir çalışmada, *D. melanogaster*'in Oregon R soyu dişilerinin erkeklerine göre daha uzun ömürlü olduğu gözlenmiştir. Ancak çeşitli *Drosophila* soylarıyla yapılan araştırmaların bu genellemeyi zayıflattığı da bilinmektedir. Ünlü (1991) tarafından yapılan bir çalışmada, Oregon R soyu erkeklerinin dişilerden daha uzun yaşadığı, *vermillion* ve *miniature* mutantlarında da dişilerin erkeklerden daha uzun yaşadığı belirlenmiştir. *D. melanogaster*'in erkek ve dişilerinde DNA, RNA ve protein seviyeleri tayin edildiğinde, dişilerde bu moleküllerin erkeklere oranla çok daha fazla olduğu Samis *et al.* (1971) tarafından bildirilmiştir.

1.9.1.d. Genetik yapı

Hücreyi ve dolayısıyla organizmayı yöneten molekül olan DNA üzerindeki genler ve bu genlerdeki bazı değişimler ömür uzunluğu üzerinde etkili olmaktadır. Bu durumda, organizmanın değişik soylarında görülen ergin ömür uzunluğundaki çok belirgin farklar genetik etkenlere bağlanabilir (Bozcuk 1978). Genlerin ömür uzunluğu üzerindeki etkisini araştırmaya yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Lin *et al.* (1998)'un yaptığı bir çalışmada, çeşitli streslere dayanıklı hale getirilmiş

Drosophila'nın *methuselah* (*mth*) mutantında ömür uzunluğunun %35 oranında arttığı gözlenmiştir. Rogina *et al.* (2002) tarafından *D. melanogaster* ile yapılan bir başka çalışmada ise, tek bir gendeki bağımsız beş P-elementinde meydana gelen insersiyon mutasyonunun, fertilite ve fiziksel aktivitede herhangi bir azalma olmaksızın ortalama ergin ömür uzunluğunu %40-80 oranında artırdığı görülmüştür. “*Chico*” geninde meydana gelen bir mutasyonun da *Drosophila*'nın ortalama ömür uzunluğunu %48, maksimum ömür uzunluğunu ise %41 oranında artırdığı saptanmıştır (Clancy *et al.* 2001). Orr and Sohal (1992) tarafından *Drosophila* ile yapılan bir başka çalışmada, reaktif oksijen türevlerini (ROS) ortadan kaldıran süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimlerini kodlayan genlerin aktarıldığı transgenik bireylerde ömür uzunluğunun arttığı belirlenmiştir. Bir nematod olan *Caenorhabditis elegans* üzerinde yapılan araştırmalarda, *age-1*, *age-2*, *gro-1*, *daf-23*, *daf-2*, *clk-1* gibi bazı genlerin, ömür uzunluğunu önemli oranda artırdığı bulunmuştur. Örneğin; *age-2* mutasyonunun ortalama ömür uzunluğunu %17, maksimum ömür uzunluğunu ise %21 oranında artırdığı, *age-1* ve *age-2* mutasyonunu aynı anda taşıyan bireylerin ise normal bireylere göre iki kat daha uzun yaşadıkları belirlenmiştir (Yang and Wilson 1999).

1.9.2. Dış (Çevresel) faktörler

1.9.2.a. Beslenme

Canlılar için beslenme yaşamsal faaliyetler için hayati derecede önemlidir. Bunun sonucu olarak da besin çeşidinin farklı olması canlıların ömür uzunluğunu etkilemektedir. Yapılan birçok çalışma ile de bu etki kanıtlanmıştır. Örneğin, sadece sukroz+agar'la beslenen *D. subobscura* popülasyonunun standart ortamda beslenenlerden yaklaşık %50 daha kısa ortalama ömür uzunluğuna sahip olduğu bulunmuştur (Bozcuk 1970). Chippindale *et al.* (1993) ise yaptığı bir çalışmada, *Drosophila* besiyerinde maya miktarını azaltarak besinsel kısıtlama uygulamış ve besinsel kısıtlamaya maruz kalan bireylerin kontrol gruplarına göre daha uzun ömürlü olduğunu belirlemiştir. Benzer bir çalışmada, *Drosophila*'nın besi ortamındaki maya

miktarı değiştirilmiş (%1, %2, %4, %8, %16) ve besi ortamındaki maya miktarı arttıkça ortalama ömür uzunluğunun azaldığı bulunmuştur (Mair *et al.* 2005). Sakal likeni olarak bilinen *Usnea longissima*'nın su ekstraktları *D. melanogaster*'in erkek ve dişi popülasyonlarına uygulandığı zaman düşük dozda (0,5 ml) ekstraktın bireylerin ömür uzunluğunda artışa, yüksek dozda (2,5 ml) ekstraktın ise ömür uzunluğunda azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir (Uysal *et al.* 2009). Başka bir liken türü olan ciğer likeni (*Lobaria pulmonaria*)'nin metanol, kloroform ve su ekstraktlarının *D. melanogaster*'de ömür uzunluğu üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, tüm ekstraktların konsantrasyon artışına paralel olarak ömür uzunluğunu artırdığı, ancak metanol ekstraktlarının diğerlerine göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Uysal vd 2009).

1.9.2.b. Radyasyon

Böcekler genel olarak radyasyona oldukça dayanıklı canlılardır. Örneğin; *D. melanogaster*'de ergin sineklerin somatik hücrelerinin bölünerek yenilenmemesi (Bozcuk 1972) radyasyona dayanıklılıklarını artıran nedenlerden birisidir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda, yüksek dozdaki radyasyonun somatik mutasyon birikimine neden olarak ömür uzunluğunu kısalttığı, düşük dozdaki radyasyonun ise ömrü uzatıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ömür uzunluğundaki bu artış, muhtemelen bazı enfeksiyonların radyasyon etkisiyle azalması ya da sineğin çevresel direncinin artması sonucudur (Ashburner and Wright 1978). Dalgıç vd (2002) tarafından yapılan başka bir çalışmada, mikrodalga frekansındaki elektromanyetik radyasyonun *D. melanogaster*'in bazı mutant soylarında ömür uzunluğuna etkisi araştırılmış ve sonuçta özellikle mutant dişilerin ömür uzunluğunda azalma görülürken, erkeklerin ömür uzunluğunda artış tespit edilmiştir.

1.9.2.c. Popülasyon yoğunluğu

Popülasyon yoğunluğunun etkileri *D. melanogaster*'in ergin bireylerinin aksine daha çok larval dönemdeki bireyler üzerinde çalışılmıştır. Popülasyon yoğunluğundaki

artıştan kaynaklanan larva büyümesindeki gecikme, ergin bireylerde ömür uzunluğunu artırıcı bir etkiye sebep olmaktadır (Miller and Thomas 1958). Örneğin standart bir üreme tüpündeki yumurta sayısı 7'den 480'e yükseltildiğinde ortalama ergin ömrünün %60 oranında arttığı kaydedilmiştir. Popülasyon yoğunluğunun artışına bağlı olarak *D. melanogaster*'in ergin bireylerinin gelişimleri daha geç ve vücut büyüklükleri daha küçük olduğu için bireylerin normal bireylere göre daha uzun yaşadıkları belirlenmiştir (Lints 1963). Bu çalışmaların aksine Graves and Mueller (1993) yaptıkları çalışmada, artan popülasyon yoğunluğunun ortamdaki besin miktarını azaltacağını bunun sonucunda ise fiziksel çevrenin değişeceğini ve hastalık gibi birçok faktörü etkileyeceğinden ömür uzunluğunun azalacağını belirtmişlerdir.

1.9.2.d. Işık

Fotoperiyodun *D. melanogaster*'in yumurta ve pupadan çıkış süresinde (Qiu and Hardin 1996), metabolik hızında (Lanciani *et al.* 1991) ve ömür uzunluğunda (Sheeba *et al.* 2000) etkili olduğu tespit edilmiştir. *D. melanogaster* ile yapılan çalışmalarda, sabit sıcaklıkta, aynı besin tipiyle beslenen, fakat farklı fotoperiyot şartlarına maruz kalan bireylerde, metabolik hızın değişken olduğu, genel olarak kısa gün şartlarına maruz kalanlarda metabolik hızın, uzun gün şartlarına maruz kalanlardan daha yüksek olduğu, dolayısıyla kısa gün şartlarında gelişmenin daha hızlı gerçekleştiği ifade edilmiştir (Lanciani *et al.* 1991). Farklı *Drosophila* türleri ile yapılan çalışmalarda, sürekli ışıklı ortamın ergin ömür uzunluğunu kısalttığı (Allemand *et al.* 1973; Klarsfeld and Rouyer 1998), buna karşın sürekli karanlık ortamda yaşatılan aynı türün erkeklerinde %20, dişilerinde ise %43'e varan oranlarda ömür uzunluğunun arttığı gözlenmiştir (Allemand *et al.* 1973; Bağcı ve Bozcuk 1991).

1.9.2.e. Sıcaklık

Böcekler soğukkanlı (Poikilothermal) canlılar olduklarından, çevresel sıcaklıktaki yükselme, onların metabolik aktivitesini, solunum hızını ve serbest radikal oluşumunu

artırarak hücrel hasara ve ömür uzunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Yani yaşamaya izin veren sıcaklık sınırları dışındaki sıcaklık artışı, canlıda ısı üretiminde ve oksijen harcanmasında artış meydana getirerek ömür uzunluğunu kısaltmaktadır (Setsini *et al.* 1991). Maynard-Smith (1958) tarafından yapılan bir çalışmada, farklı sıcaklıkların (20, 25, 30.5 ve 33°C) *D. subobscura*'nın ömür uzunluğu üzerine etkileri araştırılmış ve sıcaklık arttıkça ömür uzunluğunun azaldığı saptanmıştır. Setsini *et al.* (1991) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, *D. melanogaster*'in ömür uzunluğu 19, 24 ve 29°C de çalışılmış ve ömür uzunluğunun sıcaklıkla ters orantılı olduğu belirlenmiştir. Yine Bağcı vd (1990) tarafından *D. melanogaster* ile yapılan bir çalışmada da minimum sıcaklık dalgalanmalarının ömür uzunluğu üzerine etkisi araştırılmıştır. Bunun için besiyerine transfer sırasında etüvde tutulan ve dışarı çıkarılan bireylerin ömür uzunlukları karşılaştırıldığında, transfer sırasında 28°C'de ki etüvden 10 dakika için 20-22°C'ye çıkarılan bireylerin daha uzun yaşadığı gözlenmiştir. Ayar *et al.* (2009) tarafından soğuk şokunun (-3°C'de) *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl ve *vestigial* mutant soylarında ömür uzunluğu üzerine etkisi araştırılmış ve sonuç olarak hem Oregon R yabanıl hem de *vestigial* mutant soylarının dişi ve erkek gruplarında artan uygulama sürelerine (1, 2 ve 3 saat) paralel olarak ortalama ömür uzunluklarının kısaldığını bildirmiştir. Aynı yazarlar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl ve *vestigial* mutant soylarına bu kez sıcak şoku uygulanmış (39°C'de) ve her iki türde de artan uygulama sürelerine (1, 2 ve 3 saat) paralel olarak ortalama ömür uzunluklarının yine kısaldığını gözlemiştir (Ayar *et al.* 2012).

Günümüz dünyasının en önemli sorunlarından birisi de hızla artan dünya nüfusedir. Dünya nüfusunun gittikçe artmasına karşın dünyanın yüzölçümü değişmediği gibi ekilebilir alanların miktarı da hızla azalmaktadır. Hatta erozyon, sit alanı iken rant sebebiyle imara açılan yerleşim yerleri ve yeni fabrikaların kurulması gibi nedenlerle tarıma elverişli alanlar her yıl yaklaşık %2 oranında (Anonim 2016d) azalmaktadır. Diğer taraftan, FAO (Dağ vd. 2000)'nun raporlarına göre, hali hazırdaki dünya nüfusunun %40'ı yeterli derecede beslenememekte, hatta açlığa bağlı nedenlerle her yıl 20 milyon insan ölmektedir. Bu istenmeyen ve açlığa dayalı ölümlerin önlenmesi

için de yine FAO'nun raporlarına göre, her yıl başta tahıl olmak üzere 15-20 milyon ton gıda maddesi gerekmektedir. Dünyanın yüzölçümünün belli olması ve ekilebilir tarım arazilerinin her geçen gün azalması bu ihtiyacı karşılayacak üretim için yeterli olmamaktadır. O halde yapılması gereken iş, birim alandan elde edilecek ürün miktarını artırmaktır. Bunun için de modern tarım teknikleri ve girdilerinin kullanılması bir zorunluluktur. Pestisitler de bu girdilerin başında gelmektedir. Bugün pestisit kullanılmadan üretim yapılması halinde, ürün miktarında ortalama %65 oranında kayıp olmaktadır (Tiryaki vd 2010). Bazı hastalık ve zararlılara karşı son yıllarda bulunan dayanıklı türler, ürün miktarını artırmak için yine yeterli olmamıştır. Ayrıca gübreleme, sulama, toprak işleme vb. verimi arttırıcı kültürel yöntemler bazı bitkilerde hastalık ve zararlıların daha da artmasına ve ister istemez ürün kaybına neden olabilmektedir. Ancak ürün kaybı yaşamamak için çeşitli yöntemlerle birlikte pestisit/insektisit kullanımının arazi şartlarında hem hedef hem de hedef olmayan (non-target) organizmaları etkilediği de unutulmamalıdır.

Genetik denemelerde kullanılan ve model organizma olan *Drosophila melanogaster* de hedef olmayan organizmalardan birisidir. Bu tür de ister istemez herhangi bir pestisit/insektisit etkileşiminden diğer organizmalar kadar etkilenebilmektedir. Sunulan bu çalışmada, pestisitlerin bir grubu olan permetrin, bifentrin, dimetoat ve klorfenson insektisitlerinin, *Drosophila melanogaster*'in yabanıl ve mutant soylarında ömür uzunluğunu etkileyici bir parametre olup olmadığı incelenmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

"Zehir" (ağı) kavramı toksikolojide oldukça eski bir geçmişe sahiptir. İlk çağda arkeolojik araştırmalar, insanların çeşitli bitkisel, hayvansal ve mineral kaynaklı zehirleri bildiklerini göstermektedir. Örneğin bazı yerliler düşmanlarına karşı kendilerini korumak için zehirli glikozitleri içeren *Strophantus hispidus* ve *Strophantus kombe* (kalp sarmaşığı) tohumlarının ekstrelerini ok zehiri olarak kullanmışlardır. Tarihin her döneminde zehir, insanların kendilerine zarar veren düşmanlarından korunmak ve onları yok etmek için başvurdukları bir savaş aracı olmuştur. Zehir bilimi hakkında Mısır papirusları, tarihin en eski yazılı kaynaklarını oluşturmaktadır. Örneğin; hekimlikle ilgili en eski yazılı kaynak olan Ebers papirüsü (M.Ö. 1552) birçok zehir hakkında bilgi vermekte ve 875 reçete içermektedir. Günümüzde ilaç olarak yararlanılan ve degam otundan (*Ricinus communis*) elde edilen hint yağı Ebers papirusunda yer almaktadır. Ayrıca bu papirusta baldıran (*Conium maculatum*), akonit (*Aconitum napellus*), belladonna ve opium alkaloidleri, kurşun, antimon ve bakır gibi toksik maddelerin elde edilmesine, böcek ve yılan zehirleri yani "venomların" da ilk çağlardan beri varlığına dair bilgiler de bulunmaktadır (Vural 2005).

ilk çağlarda Yunanlılar arseniği (kırmızı zırnık: As_2S_5 ve sarı zırnık: As_2S_3 şeklinde), civa, antimon, altın, kurşun ve bakırı tanıyorlar ve kısmen de olsa özelliklerini biliyorlardı. Zehirlenme durumlarında kusmayı sağlamak ve emilimi önlemek için sıcak yağı "antidot" olarak öneriyorlardı. Resmi devlet zehiri (state poison) olarak baldıran, bitkisel kaynaklı zehirlerden kabul edilmişti ayrıca suçlulara ölüm cezası verilirken de yine baldıran kullanılıyordu. Hatta Sokrates'in de (M.Ö. 470-399) "baldıranla ölüm" cezasına çarptırılmış olduğu tıp tarihi kitaplarında bildirilmektedir. Zehirle intihar olaylarına eski çağlarda da rastlanılmaktadır. Demosthenes kaleminde saklamış olduğu zehirle hayatına son verirken (M.Ö. 385-322), Kleopatra'nın ise zehirli yılan ile intihar etmesi (M.Ö. 69-30) bu tür olaylara sadece iki örnektir. Zehir olarak birçok maddenin kullanıldığına dair eserleri eski Yunan literatürü ve mitolojisinde bulmak da mümkündür.

Zehirlenmelerin gerçek tedavisi konusuna ilk bakış yine bu tarihlerde başlamıştır. Eski çağın en tanınmış botanikçisi Aristo'nun öğrencisi olan Theophrastus (M.Ö. 307-256) birçok zehirli bitkinin tarihini "De Historia Plantarum" isimli kitabında yazmıştır. "De Universa Medica" isimli kitabın yazarı imparator Neron'un doktoru olan Dioscorides (M.S. 40) antidotları ve zehirleri inceleyerek, ilk defa zehirleri günümüz için de geçerli olan hayvansal, bitkisel ve mineral kaynaklı olarak üç sınıfa ayırmıştır. Pontus kralı Mithridates (M.Ö. 132-163), mahkûmlar üzerinde yaptığı çalışmalara dayanarak "her türlü venom ve zehirli maddeye" karşı kullanılan ve bazı kaynaklara göre 54, bazı kaynaklara göre de 36 drogdan oluşan ilaç formülünü vermiştir. Kodekslerde bu antidot uzun süre, "Mithridates Antidotes" ismi ile anılmıştır. M. Antidotes, ilk defa deneysel olarak aynı zehirin gittikçe artan konsantrasyonuna karşı insanların bağışıklık kazanabileceğini gösteren bir araştırmacı olması ile de önemlidir. Kendisi de zehirlenmeden korktuğu için, düzenli olarak kendi hazırladığı antidotu kullanmıştır. Düşmanlar tarafından esir alındığında kendisini zehirle öldürme girişimi, kazandığı bağışıklık sebebiyle sonuç vermemiş ve bu nedenle askerlerine kendisini kılıçla öldürmelerini emretmiştir (Vural 2005).

Doğunun en büyük hekimi olarak kabul edilen Türk Bilgini İbn-i Sina (Arapça'da Abu Ali al-Hüseyn İbn Abdallah İbn Sina, Batı'da Avicenna olarak anılmakta olup M.S. 980-1037 yılları arasında yaşamıştır) yazdığı "Kitap al Kanun Fit Tıbb" isimli ünlü kitabının ikinci ve dördüncü cildinde ilaçlar ve zehirlerin antidotlarına da yer vermiş, As_2O_3 (Arsenik trioksit)'in özelliklerinden bahsetmiştir. Ani ölümü ise çok miktarda opium içeren bir ilacı almasına bağlanmaktadır.

Paracelsus (M.S. 1493-1541), rönesans devri bilginlerinden olan bilim ve felsefe arasında yer alan bir ekolün temsilcisiydi. Paracelsus'un o zamandan günümüze yansıyan birçok görüşü bugünkü toksikoloji disiplininin konuları içerisinde yer almaktadır. "Bütün maddeler zehirdir, zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Zehirle devayı (ilacı) birbirinden ayıran onun dozudur" şeklindeki görüşü ile ilk kez biyolojik etkide doz ve cevap arasındaki ilişkinin önemini vurgulamıştır.

XX. yüzyılda toksikoloji hızlı bir gelişme göstermiştir. Özellikle I. Dünya Savaşı yıllarından sonra toksikoloji biliminin alanını genişleten bilim olaylarını kronolojik olarak şöyle sıralayabiliriz;

1920'li yıllardan sonra organik halojenli bileşiklerin insektisit olarak kullanımları, 1930'lı yıllarda farmasötik endüstrideki büyük atılım, 1940-1946 arasında organik fosfat esterlerinin savaş gazı ve böcek öldürücü olarak üretimleri, radyoaktif elementlerin kullanımı toksikolojik araştırmaları hızlandırmıştır. Akut ve kronik toksisite, nörotoksisite, selektif toksisite, radyoaktivitenin internal etkileri gibi toksisiteye sebep olan mekanizmalar araştırılmaya başlanmıştır. 1940'lı yıllardan sonra toksik etkilerin moleküler düzeyde araştırılması ile kimyasal karsinogenlerin mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Yine yapılan bu araştırmalar ile karsinogenlerin aktif ara metabolitlerinin önemi ve endoplazmik retikulumda karmaşık fonksiyonlu oksidazların keşfi gerçekleşmiştir. Daha sonra sitokrom P-450 proteinlerinin bulunuşu ile ksenobiyotiklerin biyotransformasyon ve detoksifikasyon mekanizmaları önem kazanmıştır. Ayrıca çeşitli ilaç ve kimyasal maddelerin kan ve idrarda ayrı ayrı incelenmeleri, kan düzeyi ile biyolojik etki (doz-cevap) arasındaki ilişkinin araştırılmasını da sağlamıştır (Vural 2005).

Türkiye’de insektisit ve akarisitlere direnç ile ilgili çalışmalar, 1960’lı yıllarda sentetik organik pestisitlerin kullanımının yaygınlaşmasının hemen ardından başlamıştır. Direnç üzerine konuyu aydınlatan ülkemizdeki ilk yayınlar, yurtdışında yapılan çalışmaları rapor eden derlemeler şeklinde olmuştur (Düzgüneş 1953; Alkan 1960) ve ülkemizde bu konu ile ilgili toplam 30 araştırma yapılmıştır (Durmuşoğlu 2004). Organik fosfatlı ve klorlandırılmış hidrokarbonlu insektisitler bu konuyla ilgili en çok araştırma yapılan pestisit grubu olmuştur. Yapılan araştırmaların 26 tanesinde direnç gözlenmezken, yalnızca 4 araştırmada direnç bildirilmiştir. Ancak bu tip çalışmaların çerçevesi dar tutulmuş, en çok halk ve çevre sağlığı kapsamında kullanılan insektisitlere karşı sivrisinek, kırmızı örümcek ve karasinek türleri için ve onlara karşı kullanılan ilaçlar bakımından değerlendirilmiştir. (Şişli *et al.* 1983; Kence ve Kence 1985; Kasap *et al.* 1999). Patates böceği, pamuk yaprak kurdu, bambul (kurtçuk evresindeyken ekinlerin

kökünü, erginleşince de başakları, tanelerin özünü kemiren, kahverengi, kınkanatlı böcek) ve kımıl üzerinde oldukça fazla çalışılan diğer zararlılar olmuştur.

1970 ile 1980 yılları arasında insektisit ve akarisitlerle ilgili 16 çalışma yapılmış olup bunlardan yalnızca bir tanesinde şeftali yaprak bitinin paration etil'e (Zümreoğlu 1978) ve bir diğerinde de pamuk yaprak kurdunun monokrotofos'a (Öden vd 1975) direnç kazandığı bildirilmiştir.

Literatür kayıtlarına göre, 1981-1990 yılları arasında insektisitlerle ilgili yapılan çalışmalar sadece 7 tanedir. Bunlardan 5 tanesi sivrisinek ve karasinek diğer ikisi de kırmızı örümcekler ile yapılmıştır. Sadece Şişli *et al.* (1983) tarafından yapılan çalışmada karasineğin malation'a karşı dirençli olduğu diğerlerinde ise böyle bir insektisit direncinin olmadığı bildirilmiştir.

1991-2000 yılları arasında yapılan 7 çalışma ile de patates böceği ve sivrisineklerin organik fosforlu ve sentetik piretroidli insektisitlere dayanıklılığı incelenmiş ve tek bir araştırma sonucunda patates böceğinde deltametrin'e karşı duyarlılık azalışı bildirilmiştir (Erdoğan ve Gürkan 1997).

Genotoksikoloji testlerinde mutajenik etkisi sıklıkla araştırılan pestisitler, tarımda zararlı hayvanlara, yabancı otlara ve hastalıklara karşı geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Aynı zamanda hayvansal üretim sürecinde onları etkileyebilecek birçok iç ve dış parazite karşı ve halk sağlığını korumak için karasinek, sivrisinek ve ev böceklerine karşı da kullanılmaktadırlar. Pestisitler, farklı alt grupları ile farklı türlere özgü olarak üretilmişlerdir (Greene and Pohanish 2005; Yıldız vd 2005). Bu alt gruplardan sentetik insektisitler, insan eliyle üretilen ekolojik zararlı kimyasallardır. Bunların potansiyel sinerjist ve antagonistik etkileri insanlarda henüz tam olarak belirlenememiştir (Demsia *et al.* 2007).

Insektisitlerin bir grubu olan ve çeşitli çalışmalarda kullanılan piretroidler, memelilerde toksik olarak kabul edilmezler. Bu grup insektisitler için insanlarda letal oral doz 70 kg

insan için 50 g olarak belirlenmiştir. Ancak kapalı ortamlarda kullanılmaları durumunda insanlar üzerindeki toksik etkilerinin daha yüksek olacağı da Vural (2005) tarafından bildirilmiştir. Bir diğer insektisit grubu olan neonikotinoidler de, organofosfat, karbamat ve piretroid insektisitlere karşı zararlı direncinin gelişmesi nedeniyle, direnç geliştiren birçok önemli zararlının kontrol edilmesinde etkilidir. 2008 yılında da bu yeni insektisit grubunun dünya insektisit piyasasının %24'ünü oluşturduğu Jeschke *et al.* (2011) tarafından bildirilmiştir.

Çeşitli insektisitlerin canlılar üzerinde oluşturduğu etkilere dair çalışmalardan bazıları kronolojik olarak şöyledir;

Sipermetrinin fare kemik iliği hücrelerinde *in vivo* etkilerini araştıran bir çalışma sonucunda, hem kromozomal aberasyon hem de mikronükleus (MN) değerlerinin kontrole göre önemli derecede arttığı ayrıca sipermetrinin anormal sperm miktarını da önemli derecede artırdığı gözlemlenmiştir (Bhunya and Pati 1988).

Beckage *et al.* (1988), bir Hymenopter olan *Cotesia congregata* (yaban arısı) üzerindeki çalışmalarında, azadiraktinin 10 µg dozunu 4. evre larvaya uyguladıklarında, deri değiştirmenin baskılandığını ve %100 ölüm sonucunun görüldüğünü bildirmişlerdir.

Robert and Olson (1989) tarafından subletal dozda metopren ve malation, Diptera takımına ait sivrisineklerden *Culex quinquefasciatus*'un 4. evredeki dişi larvalarına uygulanmış ve ömür uzunluğunun ergin böceklerde kısaldığı ayrıca yumurta verimi ve açılımının da azaldığı belirlenmiştir.

Dolara *et al.* (1992) tarafından yapılan bir çalışmada, 3 farklı insektisit ile bir çeşit fungusitin sitogenetik etkileri araştırılmıştır. Organofosfatlı insektisitlerden dimetoat, ometoat ve deltametrin ile benomil fungusiti doz artışına bağlı olarak insan lenfositlerinde *invitro* koşullarda kardeş kromatit değişimi (KKD) frekansını artırmıştır. Bu dört pestisit karışımı da ayrı bir deney grubu olarak %43 dimetoat +%43 ometoat +%12 deltametrin ve %1,2 benomil olmak üzere hazırlanmış ve yine doz artışına paralel

olarak KKD frekansını artırmıştır ($p<0,01$). Bu iki deney grubu birbiriyle karşılaştırıldığı zaman pestisitlerin karışım halinde verilmesi ile gözlenen KKD frekansındaki artış dört pestisit ayrı ayrı verilmesi ile gözlenen KKD artışından çok daha fazla olmuş ve bu iki durum arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur. (Dolara *et al.* 1992).

Surralles *et al.* (1995) tarafından, beş farklı piretroid insektisit olan sipermetrin, deltametrin, fenpropatrin, fenvelerat ve PER'in, *in vitro* tam kan ve lenfosit kültüründe MN oranını artırdığı ancak bu artışın istatistiksel olarak zayıf genotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir.

Özmen and Elcuman (1998), endosülfan, dimetoat ve karbarilin düşük dozlarını Swiss albino erkek sıçanlara 3,5 ay süreyle ikili ve üçlü kombinasyon şeklinde uygulamışlardır. Deney sonunda bütün gruplardaki sıçanların serum kalsiyum seviyeleri belirlenmiş, aynı zamanda kalp kası dokusunda kalsifikasyon varlığı histokimyasal olarak incelenmiştir. Dokularda kalsiyum depolanması işlemine kalsifikasyon denmektedir. Bu işlem normal şartlar altında sadece kemik dokusunda olmaktadır. Çünkü kemik dokusu sürekli kalsiyuma ihtiyaç duyan sert ve insanın temel organlarını koruyan önemli bir dokudur. Ancak yaşın ilerlemesiyle birlikte bu dokularda da bozulmalar meydana gelmektedir. Kalsifikasyon olayı kıkırdak, epifiz ve atardamarlarda da görülmektedir. Bu organlarda kalsifikasyonun görülmesi oldukça sakıncalıdır. Çünkü kalsiyum depolanması bir yerde yoğunlaşırsa o dokunun sertliği artar. Oysa bu yerlerin sürekli esnek kalması lazımdır. Sertleştiği zaman işlevlerini yerine getiremezler (Anonim 2016e). Bu çalışmada endosülfan+karbaril ve dimetoat+karbarilin yüksek dozda uygulandığı gruplardaki sıçanların serum kalsiyum miktarları kontrollerle kıyaslandığında ciddi derecede düşük bulunmuştur. Tighe and Davies (1984), serum kalsiyum seviyesinde yükselme olduğunda çeşitli dokularda kalsifikasyon meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Özmen and Elcuman (1998) tarafından yapılan bu çalışmada bütün deney gruplarında histokimyasal inceleme sıçanların kalp kası dokusunda yapılmış ve kalsifikasyona rastlanmamıştır.

Sipermetrinin 1/10, 1/25 ve 1/50 LD₅₀ konsantrasyonlarının 28 gün boyunca oral yolla uygulanması sonucu erkek winstar sıçanların kemik iliği hücrelerinin kromozomlarında sayısal ve yapısal değişiklikler araştırılmış ve en yüksek iki dozda kromozomal sayı değişikliklerinin olduğu gözlenmiştir (Institoris *et al.* 1999).

Osaba *et al.* (1999), piretroid ailesinden alletrin, klorlu hidrokarbonlulardan dieldrin ve endrin ile organofosfatlardan dimetoat ve malation insektisitlerinin genotoksik etkilerini araştırmış ve yüksek bioaktivasyona sahip *Drosophila* ırklarının çaprazlanmasıyla yapılan SMART sonucunda beş insektisiti de negatif genotoksik etkili bulmuşlardır.

Das and Mukherjee (2000), sazan balığına (*Labeo rohita*) 15, 30 ve 45 gün süre ile spermetrin uygulanması sonucunda, canlının beyin dokusunda uygulama süresine bağlı olarak AChE enzim aktivitesinin azaldığını gözlemişlerdir.

Organofosfatlı bileşiklere maruz kalmanın, KKD gibi sitogenetik hasarla sonuçlandığı Padmavathi ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir (Padmavathi *et al.* 2000).

Gökalp *et al.* (2003), bir çeşit organofosfatlı insektisit olan fention'un rat pankreasındaki toksik etkileri ve fention'un olası toksik etkilerinin vitamin E ve C kombinasyonu ile önlenip önlenemeyeceğini araştırmışlardır. Çalışma grupları kontrol grubu, fention verilen (LD50'nin %25'i) grup ve fention+vitamin E ve C verilen grup olarak düzenlenmiştir. Fention uygulamasından 24 saat sonra kan örnekleri alınmış ve serumda amilaz ve lipaz aktiviteleri ölçülmüştür. Kontrol grubuyla kıyaslama yapıldığında fention uygulanan grubun lipaz aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı, fention uygulanan grup ile fenthion+vitamin E ve C verilen grup kıyaslandığında ise lipaz aktivitesinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu bulgulardan fention'un bahsedilen dozda ratlara uygulandığında pankreas hasarına neden olduğu ve bunun da vitamin E ve C uygulaması ile önlenebileceği sonucuna varılmıştır. Aynı yazarlara göre, vitamin E ve C antioksidan mekanizma ile pankreas hasarını önleyebilmektedir.

Çeşitli araştırmacılara göre, pestisit zehirlenmeleri sonucu oluşan serbest radikaller tarafından meydana gelen oksidatif stres lipid peroksidasyonunu artırmaktadır (Oruç and Üner 2000; Hazarika *et al.* 2003).

Sayeed *et al.* (2003), yeşil yılanbaşı (*Channa punctatus*) balıkları ile yaptıkları çalışmada deltametrinin 48 saat süresince tek dozunu (0,75 µg/L) uygulayarak böbrek ve karaciğer dokularındaki antioksidan enzim aktivitelerini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda deltametrinin tüm dokularda katalaz aktivitesini artırdığı ve lipid peroksidasyonunu indüklediği gözlenmiştir.

Çakır ve Sarıkaya (2004), bazı organik fosforlu pestisitlerin (metil paration, azametipos, diazinon ve diklorvos) farklı dozlarının *Drosophila melanogaster*'in yaşama yüzdesi üzerine etkisini araştırmışlardır. *D. melanogaster*'in flr3-mwh çaprazı deneylerde kullanılmıştır. Bu amaçla 3. evre larvaların hazır besi ortamına 5 ml test solüsyonu eklenmiş ve larvalar bu besi yerinde kronik olarak beslenmiştir. Bu çalışmada kullanılan organik fosfatlı insektisitlerden toksik etkisi en yüksek insektisit olan diazinonun 5 ppm'lik konsantrasyonda yaşam yüzdesi %21 olarak bulunmuştur. Deney süresince kullanılan insektisitlerin toksisitesi yüksek olandan düşük olana doğru diazinon>diklorvos>metil paration>azametipos şeklinde sıralanmış ve kullanılan tüm insektisitler için konsantrasyonun giderek artışı ile yaşam yüzdesinin azaldığı tespit edilmiştir.

Aktuğ ve Kasap (2004), Van ve çevresindeki elma bahçelerinde sıklıkla kullanılan bazı tarımsal savaş ilaçlarının avcı böcek *Stethorus punctillum* Weise (Col.: Coccinellidae) üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla fluvalinat, paration-metil, diklorvos, bifentrin, propargit, metidation gibi çok sayıda insektisitlerin etkileri *S. punctillum*'un larva ve erginleri üzerinde ayrı ayrı denenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, *S. punctillum*'un larva ve erginlerine malation, diklorvos ve metidationun toksik etkileri fluvalinat, bromoprofilat, bakır oksiklorür ve gliyohosat gibi insektistlere göre daha etkili bulunmuştur. Paration-metil ve propargit insektisitlerinin de *S. punctillum* larva ve erginleri üzerinde oldukça toksik etkili olduğu bu çalışmada gözlenmiştir.

Oruç *et al.* (2004), tatlısu çipurasında (*Oreochromis niloticus*) ve sazanlarla (*Cyprinus carpio*) yaptıkları çalışmalarında 96 saat boyunca her iki balık türüne diklorofenoksiasetik asit (2,4-D) ve azinfosmetil uygulayarak farklı dokulardaki süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz enzim aktivitelerini böbrek, beyin ve solungaçta araştırmışlar ve her iki balık türünün enzim aktivitelerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Bostanian and Akalach (2006), dimetoatın *Orius laevigatus* (Hemiptera: Anthocoridae) erginlerine 48 saat boyunca uygulandığında onların larvalarında %100 oranında toksisiteye sebep olduğunu gözlemişlerdir.

Budak (2005)'in yaptığı bir araştırmada, piretroid insektisitlerden permetrinin *D. melanogaster*'de toksik ve genotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Erkek farelerle yapılan başka bir çalışmada da, Prasanthi and Rajini (2005) tarafından bir çeşit piretroid insektisit olan fenvaleratın oksidatif hasara neden olduğu tespit edilmiştir.

Patel *et al.* (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, sipermetrinin genotoksik etkileri farelerin beyin, böbrek, karaciğer ve dalak gibi çeşitli organlarında comet testi ile belirlenmiştir. Yapılan çalışmada, swiss albino erkek farelere beş gün boyunca 12,5; 25; 50; 100 ve 200 mg/kg dozlarda sipermetrin verilmiş ve doza bağlı olarak bütün organlarda DNA hasarında artış gözlenmiştir. En fazla DNA hasarı beyinde gözlenirken bunu sırasıyla dalak, böbrek, kemik iliği, karaciğer ve lenfositler izlemiştir.

Bostanian and Akalach (2006), dimetoatın *Phytoseiulus persimilis* (Acarina: Phytoseiidae)'in ergin öncesi döneminde %100, *Amblyseius fallacis* (Acarina: Phytoseiidae) için %94 ve *Orius insidiosus* (Hemiptera: Anthocoridae)'un ergin öncesi döneminde ise %98 oranında yüksek etki derecesine sahip olduğunu gözlemişlerdir.

Yine dimetoat Hautier *et al.* (2006)'a göre, *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconida) erginleri ile *Adalia bipunctata* L. (Coleoptera; Coccinellidae) ve *Episyrphus balteatus* (De Geer) (Diptera; Syrphidae) larvalarında yüksek düzeyde toksik etkili bulunmuştur.

Topakçı and Göçmen (2008) tarafından yapılan bir çalışmada azadiraktin'in pamuk kırmızı örümceği *Tetranychus cinnabarinus* bireylerinin çoğalma yeteneği üzerine etkili olduğu ve azadiraktine maruz kalan ergin bireylerin 7 gün boyunca bırakmış olduğu toplam yumurta sayısının kontrole göre doz artışına bağlı olarak azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra ergin bireyler üzerine olan uzaklaştırıcı etkisinin en az 48 saat devam ettiği ve bu etkinin %90 düzeyinde seyrettiği tespit edilmiştir.

Yine Wakil *et al.* (2008) yaptıkları çalışmada, %5 azadiraktin ile 72 saat beslenen *Helicoverpa armigera* (yeşil kurt) larvalarında 2. larval evrede %50, 4. larval evrede ise %40 oranında ölüm meydana geldiğini gözlemişlerdir.

Muscidifurax raptor (Hymenoptera: Pteromalidae) ile yapılan bir çalışmada ise ergin parazitoidlerin yine azadiraktin içeren besi yerinde beslenmesi sonucu ömür uzunluklarının erkek bireylerde %25,1 dişi bireylerde ise %15,7 oranında kısaldığı belirlenmiştir (Ruiu *et al.* 2008).

Karataş and Bahçeci (2008), yaptıkları araştırmada sipermetrinin, *D. melanogaster*'in ergin bireylerinin morfolojik özellikleri ve eşey oranı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sipermetrin *D. melanogaster*'e beslenme yoluyla uygulanmıştır. Ergin bireylerin özellikle üçüncü toraks segmentinde bulunan üyelerinde ve kanatlarında anormallik gözlenmiştir. Anormallikler hem F1 hem de F2 neslinde gözlenmiştir. F1 neslinde fenotipik anormallik oranı kontrol grubunda %1,77 iken bu oran deney gruplarında %3,99 olarak bulunmuştur. Ancak F2 neslinde fenotipik anormallik oranının deney gruplarında F1 nesline göre daha düşük olduğu (%0,96) belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar sipermetrine karşı direnç geliştiğini göstermektedir. Aynı yazarlara göre, dişiler sipermetrine karşı erkek bireylerden daha hassastırlar.

Scollon *et al.* (2009), içinde permetrin ve bifentrininin de bulunduğu çeşitli piretroid insektisitlerle yaptıkları metabolizma çalışmasında, her iki insektisit de insan ve sıçan hepatik mikrozomlarında oksidasyona neden olduklarını gözlemişlerdir.

Sevinç vd (2010), bazı tarımsal savaş ilaçlarının toksik etkilerini avcı böcek *Chilocorus nigritus* (Coleoptera: Coccinellidae)'da araştırmışlardır. Bu amaçla *C. nigritus*'un pupadan yeni çıkan erginlerine, azinfos metil, methidation, deltametrin, klorifos-etil ve propargit sırasıyla 100, 200, 100, 100 ve 200 ml dozlar halinde kullanılmıştır. Bu sonuçlara göre, *C. nigritus* erginlerinde deltametrin ve methidation yüksek oranda ölüme sebebiyet vermiş diğer ilaçlar ise az ve orta derecede etkili bulunmuştur.

Özbek (2010)'e göre, arıların insektisitlerden etkilenmelerinde vücut büyüklüğü ve yaş birer iç faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Arılar, vücut yüzeyinin ağırlığa oranla fazla olması nedeniyle ilaçlardan daha çok zarar görmektedirler.

Piretroid insektisitlerin, memelilerde toksik etkilerinin düşük olmasına rağmen, yapılan deneysel çalışmalarda ratlarda burun mukozası, akciğer, karaciğer, lenfoid dokular, timus gibi dokular üzerinde patolojik değişikliklere ve kanda oksidatif stresi işaret eden enzim düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Doğruman vd 2000; Ünal vd 2009).

Sankar *et al.* (2010)'un piretroid insektisitlerden sipermetrinle yaptıkları MN testinde de rat kemik iliği hücrelerinde bazı kromozomların tamamı veya fragmentlerinin çekirdek bölünmesi sonrası çekirdek dışında kalarak MN'leri oluşturduğu belirlenmiştir.

Kocaman ve Topaktaş (2010) yine sipermetrinin, insan periferik lenfositlerinde de MN, KKD ve kromozomal aberasyonlara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Berköz vd (2010), bir çeşit piretroid insektisit olan deltametrinin ise albino Wistar sıçanlarında lipit peroksidasyonunu indüklediğini göstermiştir.

Yine bir piretroid olan fastak ile yapılan bir çalışmada, *Odontophrynus cordobae* ve *Rhinella arenarum* kurbağa iribaşlarının eritrositlerinde, klastojenik etki ile mitotik sürecin bozulduğu tespit edilmiştir (Bosch *et al.* 2011).

Bunun yanı sıra fastak nükleer hasarlara, reaktif oksijen ve azot türevlerinin hücre içinde birikimlerine de neden olmaktadır (Altuntas and Delibas 2002).

Memmi and Atlı (2011) yaptıkları çalışmada, meyve sineği *D. melanogaster*'de malation direnci ve yumurta verimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Daha önce yapılan çalışmalar (Saad *et al.* 1994, Flores *et al.* 2006) insektisit direncinin böceklerde üreme öğeleri ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Bu ilişkiyi araştırmak amacıyla, *D. melanogaster*'in iki doğal ve iki estera mutan popülasyonu dişilerinde yumurta verimi ve malationa karşı direnç düzeyleri belirlenmiştir. Ancak Memmi and Atlı (2011)'nın yapmış oldukları çalışmada, daha önce yapılan çalışmaların aksine popülasyonlarda malation direncinin artışına paralel olarak yumurta veriminin de arttığı gözlenmiştir.

Karataş *et al.* (2012) *Drosophila melanogaster*' in tükruk bezi politen kromozomlarının, puflaşma aktivitesi üzerine etkilerini organik fosforlu bir insektisit olan diazinon kullanarak araştırmışlardır. F1 nesli diazinon uygulanan ergin bireylerden elde edilmiştir. F1 neslinde üçüncü evre larvaların tükruk bezi politen kromozomları incelenmiştir. Puf bölgeleri, politen kromozomlarda bulunur ve aktif RNA sentezi yapılan bölgelerdir. Aynı zamanda interfaz nükleusu ile ilgili bilgi verir. Diazinon uygulamasından sonra politen kromozomların puflaşma modelinde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıklar aktif olan bazı bölgelerin geri çekilmesi ya da bazı bant bölgelerinin aktifleşmesi şeklindedir.

Çoğun *et al.* (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, dimetoat'ın *Oreochromis niloticus* (Nil tilapyası) balıkları üzerinde kan ve karaciğer dokusunda aspartataminotransferaz (AST) ve alenin aminotransferaz (ALT) enzim düzeylerinde meydana getirdiği akut

toksosite etkisi araştırılmıştır. *O. niloticus*, dimetoat'ın subletal konsantrasyonlarına (0.4, 4.0 ve 8.0 mg/L) 24, 48 ve 96 saat maruz bırakılmıştır. Daha sonra disekte edilen balıkların kan ve karaciğer dokusundaki ALT ve AST düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmiştir. Dimetoat, artan derişimlere ve süreye bağılı olarak *O. niloticus* kan ve karaciğer dokusunda AST ve ALT düzeylerini artırmış ve bu artış *O. niloticus* kanında ALT ve AST de yaklaşık olarak 2 kat olmuş ve dimetoat'n değışik konsantrasyonlarında letal etki de gözlenmiştir.

Uysal and Kızılet (2013), somatik mutasyon rekombinasyon testi (SMART) ile neonikotinoid insektisitlerden imidaklorpid ve asetamiprid'in en düşük ve en yüksek uygulama gruplarında (0,5-2,0 ppm) her iki insektisit de konsantrasyon artışına paralel olarak toplam klon ve mwh klon sayılarını artırdığını gözlemişlerdir. Ancak her iki insektisit yalnızca en yüksek uygulama grubu olan 2 ppm için sonuçlar anlamlı bulunmuştur.

Yine Kızılet and Uysal (2013) tarafından, 3.nesil piretroid insektisit olan bifentrinin 4, 5, 6 ve 7 ppm'lik uygulama dozları *D. melanogaster*'in larvalarına uygulanarak SMART testi yapılmıştır. Tüm dozlarda çeşitli klonlar için artış olmasına rağmen 7 ppm'lik uygulama dozu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Aynı yazarlar tarafından yapılan bir başka çalışmada bifentrinin *in vitro* etkilerini belirlemek için 50, 100, 250, 500 ppm'lik uygulama dozları ile insan periferall lenfositlerinde KKD değışim oranı incelenmiş ve kontrol grubuna göre tüm uygulama gruplarında artış gözlenmiştir (Kızılet and Uysal 2013).

Demir *et al.* (2014), yaptıkları çalışmada *D. melanogaster*'de SMART ile dört sentetik piretroitin (sipermetrin, sifenotrin, deltametrin, permetrin) tek ve onların piperonil butoksid (PBO)'in farklı oranları ile kombinasyonlarının genotoksik etkilerini çalışmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, dört sentetik piretroit karışımı negatif kontrol ile karşılaştırıldığında tek başlarına ve PBO ile birlikte uygulandığında genotoksik bulunmamıştır. Buna ek olarak, PBO'nun tek başına kullanıldığı 1, 5 ve 25 ppm

konsantrasyonları negatif sonuçlar gösterirken 50 ppm uygulama ile pozitif sonuç elde edilmiştir.

Bengochea *et al.* (2014), dimetoat uygulanan *Chrysoperia carnea* (Neuroptera: Chrysopidae) erginlerinde 72 saat sonunda ölüm oranının %91,7 olduğunu belirlemişlerdir.

Kasımoğlu and Uysal (2015) yaptıkları bir çalışmada, *in vitro* şartlarda insan lenfosit hücrelerine uygulanan sipermetrin ve fenvalerat insektisitlerinin genotoksik hasara sebep olduğunu gözlemişlerdir.

Yine Uysal *et al.* (2015) tarafından yapılan çalışmada, neonikotinoid insektisitlerden imidakloprid ve asetamiprid'in, *Drosophila melanogaster*'in maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine kronik etkileri araştırılmıştır. *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyuna ait erkek ve dişi bireyler 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 ppm'lik uygulama gruplarında kronik olarak insektisitlere maruz bırakılmıştır. Hem dişi hem de erkek popülasyonlarda yaşam yüzdesinin azalması insektisitlerin artan konsantrasyonundan kaynaklandığını göstermiştir.

Predatör böcek *Nesidiocoris tenuis*'e (Hemiptera: Miroidea) pestisit ve yararlı organizmalar standartlarına göre laboratuvar şartlarında Portakaldallı ve Satar (2015) tarafından yürütülen bir çalışmada emamektin benzoat, kresoksim-metil+boskalid, abamektin ve dimetoat gibi toplam 4 bitki koruma ürünü uygulanmış ve yan etkileri araştırılmıştır. Emamektin ve benzoat (%74,4-78,5) orta düzeyde zararlı olmuş, abamektin (%100) ve dimetoat (%100) ise yüksek düzeyde zararlı bulunmuştur. Çalışmalarda kullanılan dimetoat'ın ayrıca *N. tenuis*'un 1 ve 2. dönem nimflerine toksik olduğu ve uygulamadan 24 saat sonra tüm bireyleri öldürdüğü belirlenmiştir.

Uysal and Kızılet (2015) yaptıkları bir çalışmada, *D. melanogaster*'de klorfenon insektisitinin 10 ppm uygulama dozu ile somatik mutasyon artışına sebep olduğunu gözlemişlerdir.

Tütün beyazsineğine karşı biyolojik mücadelede etkin olarak kullanılan parazitoitler içinde *Eretmocerus mundus* Mercet (Hymenoptera: Aphelinidae) önemli bir yer almaktadır. *E. mundus* ile yapılan biyolojik mücadelede, bu parazitoite zarar vermeyen veya minimum düzeyde zarar veren pestisitler tercih edilmelidir. Bu kapsamda, IOBC (Uluslararası Biyolojik Kontrol Organizasyonu) standartlarına göre laboratuvar koşullarında yürütülen bir çalışmada, Portakaldallı and Satar (2015), *E. mundus*'un pupa ve ergin bireylerine spinosad, priproksfen, abamektin, emamektin benzoat, bakıroksiklorür, kresoksim-metil+boskalid, dimetoat ve propineb+siymoksanil olmak üzere 8 bitki koruma ürününün yan etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, spinosad, abamektin ve dimetoat aktif maddeli pestisitlerin *E. mundus*'un erginlerine ve pupalarına yüksek düzeyde, emamektin benzoat içeren pestisit ise orta düzeyde zararlı olduğu belirlenmiştir. Propineb+siymoksanil, pyriproksfen, kresoksim-metil+boskalid ve bakıroksiklorür'ün ise laboratuvar koşullarında zararsız olduğu tespit edilmiştir. İnsektisitlerden, abamektin, dimetoat ve spinosad'ın ergin ve pupa üzerindeki etkilerinin laboratuvar sonuçlarına göre, %67-100 oranında zararlı olduğu ve entegre mücadele yapılan seralarda kullanılmasından kaçınılması gerektiği belirlenmiştir.

Kasımoğlu (2016)'nın yaptığı bir çalışmada da beş farklı insektisit in genotoksik etkileri insan periferik lenfosit hücrelerinde mikronükleus (MN) ve kardeş kromatit değişimi (KKD) testleri kullanılarak araştırılmıştır. MN ve KKD testlerinde kullanılan profenofos, sipermetrin, fenvalerat, lufenuron ve tetradifon insektisitleri doz artışına bağlı olarak mutasyon frekansını artırmış ve negatif kontrol grubuna göre gözlenen bu artışlar tetradifon hariç diğer tüm insektisitlerde pozitif etkili bulunmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada da 1. nesil piretroidlerden olan permetrinin 50 ve 500 ppm arasındaki dozları kullanılarak kardeş kromatid değişim frekansı incelenmiş ve elde edilen sonuçlara göre KKD frekansında artış meydana geldiği ve bu artışın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Kızılet and Uysal 2016).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan organizma

Deneysel çalışmalarımızda kullanılan *Drosophila melanogaster*'in Oregon R soyu, (Diptera: Drosophilidae) uzun kanatlı, kahverengi vücutlu, yuvarlak-kırmızı gözlü ve herhangi bir mutant karakter taşımayan yabanıl tip bireylerden meydana gelmektedir (Şekil 3.1). *Vestigial* mutanlığı (kurtuk kanat) ise yine kahverengi vücutlu, yuvarlak-kırmızı gözlü, ancak kanatları ve denge organları küçülmüş mutanlık soydur (Şekil 3.2). Bu soylar, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarı'nda uzun yıllardan beri kendileştirilmiş ve genetik olarak ileri derecede homojen bir laboratuvar stoğudur. *D. melanogaster*, ABD'nin Oregon eyaletinden köken alarak, ilk kez 1910 yılında Thomas Hunt Morgan tarafından genetik araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Halk arasında meyve sineği veya sirke sineği olarak bilinen *D. melanogaster*, genetik çalışmalarda en çok kullanılan model organizmalardandır.



Şekil 3.1. *D. melanogaster*'in Oregon R soyu (yabanıl tip) erkek ve dişi bireyleri
*D: Denge Organı



Şekil 3.2. *D. melanogaster*'in *vestigial* mutant soyuna ait erkek ve dişi bireyler

*Oklar mutant kanat tipini göstermektedir

Drosophila'da da bütün böceklerde olduğu gibi, vücut kaput (baş), toraks (göğüs) ve abdomen (karın) olmak üzere üç kısma ayrılır. Baş ve toraks kısmı büyük sert kıllar (makroseta) ve ufak yumuşak kıllar (mikroseta) ile örtülüdür. Makro ve mikrosetalar duyu organı olarak görev yaparlar. Sayı ve şekilleri kalıtsal olarak değişebilir. Başın iki yanında birer bileşik (petek) göz, tepe kısmında üç basit göz (ocel) bulunur. Baş bölgesinde absorbtif uçlu emici bir ağız ve 1 çift arista tipi anten bulunmaktadır. Toraksta önden arkaya doğru protoraks, mesotoraks ve metatoraks olmak üzere 3 segment vardır ve her segmentten bir çift bacak çıkar. Bacaklar vücuda bağlandıkları yerden itibaren koksa, trohanter, femur, tibia ve tarsus olarak isimlendirilen 5 segmentten meydana gelir. İkinci toraks segmentinde bir çift kanat ve 3. toraks segmentinde de bir çift halter organı bulunmaktadır. Abdomen erkek ve dişi bireylerde farklılıklar gösterir. Erkeklerde kısa ve yuvarlak olan abdomen dişi bireylerde ucu uzun ve sivri olarak sonlanır. Ayrıca, dişilerin yaşlanmasıyla abdomenleri yumurtalarla dolar ve buna bağlı olarak genişler.

Yabanıl ve birçok mutant bireyin abdomen segmentlerinde bulunan koyu renkli çizgiler, erkek ve dişilerin ayrımında kullanılan önemli bir kriterdir. Erkek bireylerde abdomenin son segmentleri siyahtır. Dişide ise bu açık ve koyu çizgiler, abdomenin uç kısmına kadar devam eder. Dişinin abdomeninde 7, erkeğin abdomeninde ise 5 tane görülebilir segment mevcuttur. Erkek ve dişi ayrımındaki en önemli kriterlerden birisi de erkeklerde birinci çift bacağın birinci tarsus segmenti üzerinde siyah ve kalın bir kıl demetinden oluşan eşey tarağı (metatarsal tarak) bulunmasıdır (Şekil 3.3). Dişilerde bu oluşuma rastlanmaz (Uysal vd 2006).



Şekil 3.3. *D. melanogaster*'in erkek bireylerinde bulunan eşey tarağı

Çeşitli kalıtım mekanizmalarının çalışılmasında ve anlaşılmasında, meyve sineklerinin kullanılmasının nedenlerini ve *Drosophila*'yı diğer organizmalara göre üstün kılan özellikleri şöyle sıralayabiliriz (Uysal vd 2006).

Genetik denemelerde kullanılan organizmalarda, belirgin bazı farklılıklar (varyasyonlar) görülmelidir. *Drosophila* çok çeşitli doğal ya da yapay varyasyonların gözlenebildiği bir organizmadır. Bu varyasyonları taşıyan mutant bireylerde göz rengi, göz şekli, kıl tipi, vücut rengi, kanat şekli açısından farklı fenotipik özellikleri görebilmek mümkündür. Bu tip zıt karakterleri çıplak gözle ya da binoküler mikroskop altında incelemek oldukça kolaydır. *Drosophila*'nın genetik denemelerde kullanılmasının bir diğer sebebi de hayat

devrinin çok kısa olmasıdır. Yumurtadan çıktıktan sonra yaklaşık 9-10 gün içinde erginleşir ve yeniden üremeye başlar. Yabanıl ve mutant *Drosophila* türleri ile yapılan bir çaprazlama sonucunda, bir dişi birey günde 40-50 yumurta bırakır. Bu, 10 günlük bir sayım sonucunda toplam 400-500 birey demektir. Böylece tekerrürlü çalışmalar ile bir defada oldukça fazla sayıda yavru birey elde edilir. Tek bir nesilde elde edilen birey sayısının fazla olması, onun genetiksel özellikleriyle ilgili bilginin doğru tespit edilmesi ve sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir. Model organizma olarak kullanılan bir *Drosophila* popülasyonu laboratuvarında kolayca yetiştirilebilir ve besinleri ucuzdur. Kolayca temin edilebilecek malzemeler kullanılarak hazırlanan besin ortamları, araştırmacıya fazla bir maddi külfet getirmez. Araştırmacının kontrolü altında belli özellikleri taşıyan organizmaların çaprazlanması olarak tanımlanan kontrollü çaprazlama, genetik denemelerde kullanılan çalışma yöntemlerinden biridir. Eğer çiftleşmeler kontrol edilebiliyorsa, bir organizmanın genetiğinin incelenmesi çok daha kolaydır. Çaprazlamanın özelliğine bağlı olarak özel ata soylar seçilip eşleşmeleri sağlanır ve elde edilen yavru bireylerin kayıtları birkaç nesil dikkatle kaydedilip, çıkan sonuçlara göre ilgilenilen özelliğin kalıtımı hakkında bir sonuca varılabilir. *Drosophila* kontrollü çaprazlama yapılabilen en uygun model organizmalardan birisidir. *Drosophila*'nın diğer bir avantajı, mitotik kromozomlardan kolayca ayırt edilebilen ve özellikle 3.evre larvaların tükrük bezi hücrelerinde görülebilen dev kromozomları (= politen kromozom) taşımasıdır. Bu kromozomlar, sitogenetik olarak, kromozom haritaları ve kromozom fonksiyon analizlerinin yapılmasını sağlar. Son olarak *Drosophila*'lar özel düzenekler kullanılarak eterle kolayca bayıltıldıklarından, üzerlerinde çeşitli incelemeler yapılabilir.

Yukarıda belirtilen tüm bu özellikler bakımından *Drosophila*, genetik araştırmalar için ideal bir model organizmadır.

3.1.2. *Drosophila melanogaster*'in sistematiki

Üst alem (Superregnum=Domain): Ökaryotlar (Eukarya).

Alem (Regnum): Hayvanlar alemi (Animalia).

Şube (Phylum): Eklem bacaklılar (Arthropoda). Kitinden yapılmış bir dış iskeletleri vardır ve üyeleri eklemlidir.

Alt şube (Subphylum): Mandibulata-Antennata. Bu alt şubeye dahil olan hayvanlar antenli olup mandibulları iyi gelişmiş ve kuvvetlidir. İç kısmında sert dişler bulunur.

Sınıf (Classis): Böcekler- Altı bacaklılar (Insecta-Hexapoda). Vücut; baş, göğüs ve abdomen olmak üzere üç kısma ayrılır. Başta bir çift anten ve bir çift bileşik göz bulunur. Toraks bölgesinin üç segmentli olması ve her göğüs segmentinde bir çift bacağın bulunması ile tanınırlar. İkinci (mesotoraks) ve üçüncü (metatoraks) göğüs segmentlerinden birer çift kanat çıkar. Abdomen 11 segmentten oluşur. Bu segmentler üye taşımaz.

Alt sınıf (Subclassis): Kanatlı böcekler (Pterygota). Mesotoraks ve metatoraksta hareketli kanatlar taşırlar.

Üst takım (Superordo): Uzun kanatlılar (Mecopteroidea-Panorpoidea). Arka kanatları körelme eğilimi gösterir.

Takım (Ordo): İki kanatlılar (Diptera). Göğüs bölgesinden bir çift kanat çıkar. Metatorakstaki ikinci çift kanatlar halter adı verilen topuz şeklinde bir denge organına dönüşmüştür (Şekil 3.1).

Alt takım (Subordo): Sinekler-Kısa antenliler (Brachycera). Larvada ağız çengelleri bulunur. Pupa, üçüncü larva evresinden kalma bir deri ile sarılır. Antenleri çok kısadır ve birbirinden farklı şekilleri olan segmentlerin birleşmesiyle meydana gelmiştir. Üçüncü anten segmenti ya sadece uç kılı taşır (arista) ya da bu segmenti izleyen anten segmentleri birbiriyle kaynaşarak kamçı oluşturur.

Familya (Familia): Sirke sinekleri-Meyve sinekleri (Drosophilidae). Çürümekte olan meyvelerin ve bazı tatlı sıvıların (meyve suyu, şarap, sirke, bira vs.) kokusuna pozitif kemotaksi gösterirler. Ayrıca, bitki öz suları, dışkılar ve mantarlar içinde de gelişebilirler.

Cins (Genus): *Drosophila*. Oldukça küçüktürler. Büyüklükleri *Musca domestica* (kara sinek/ev sineği)'nin 1/3'ü kadardır. Bu cinse ait yaklaşık 750 tür bilinmektedir.

Tür (Species): *Drosophila melanogaster*

3.1.3. *Drosophila melanogaster*'in yaşam döngüsü

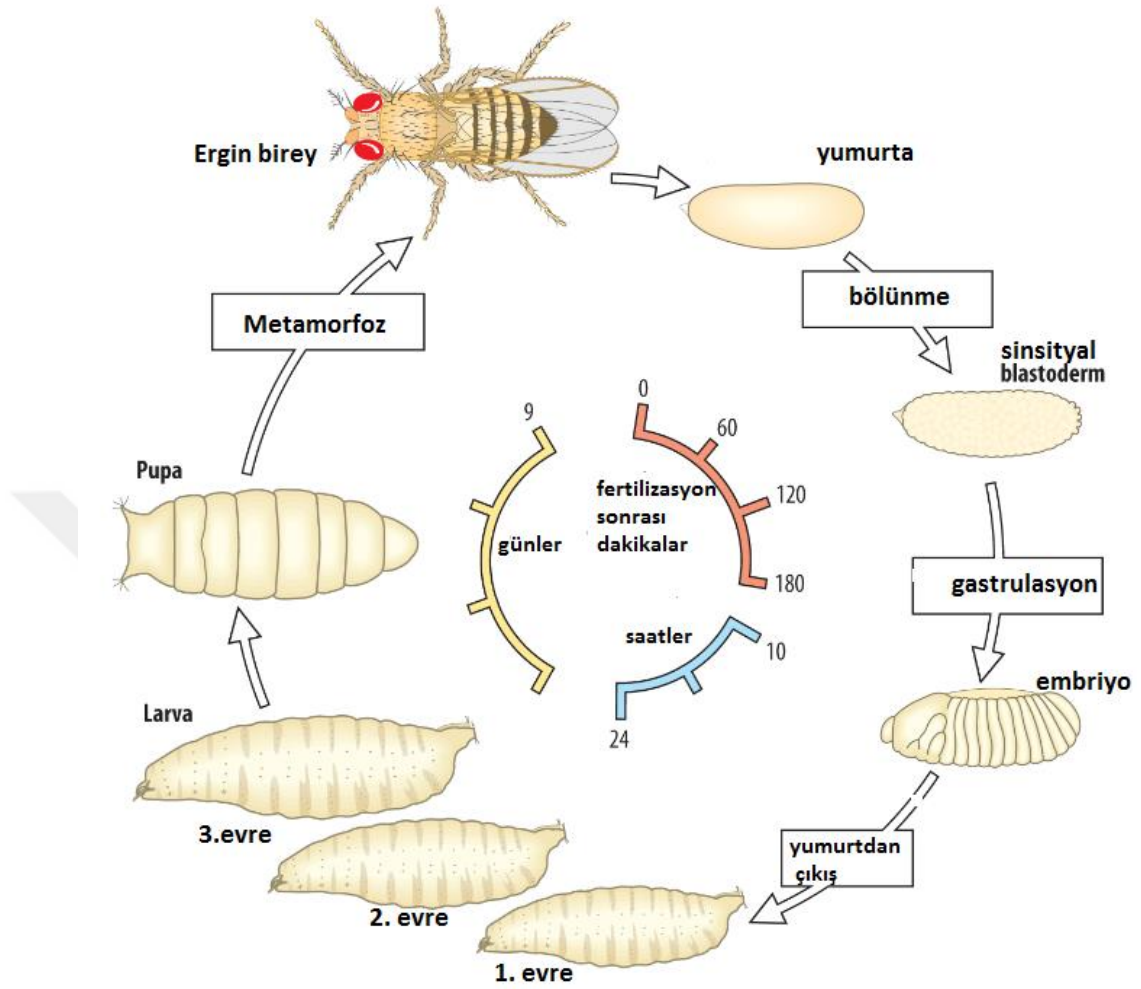
Drosophila'da gelişme iki periyotta olur. Birincisi yumurtanın döllenmesiyle başlar ve genç larvanın yumurtadan çıkmasına kadar devam eder. Buna embriyonik periyot denir. İkincisi ise genç larvanın yumurtadan çıktığı andan itibaren başlayarak, sineğin ergin hale gelinceye kadar geçirdiği süredir. Buna da postembriyonik periyot denir. Gelişim tek bir döllenmiş yumurtayla başlar ve farklı gelişimsel sonları olan hücreleri ortaya çıkarır. Olgun bir yumurtanın içinde, döllenmesinden önce özel moleküler gradyanlar kurulur. Kuyruk ucu, polar sitoplazma denen bir bölgenin varlığı ile gösterilir. Döllenmeden sonra iki çekirdek, yumurtanın yaklaşık ortasında yer alır. İki çekirdek 2N zigot çekirdeğini oluşturmak için kaynaşır. İlk dokuz bölünme boyunca yalnızca çekirdekler ortak bir sitoplazma içinde bölünür ve böylece *sinsitium* denilen çok çekirdekli yapı oluşturulur. Arkasından geri kalan çekirdekler göçer ve yumurta yüzeyinde bir katman oluşturmak üzere bölünerek *sinsitial blastomer*'i meydana

getirir. Sonraki dört bölünme arkasından çekirdeklerin çevresinde zarlar oluşur ve somatik hücreler meydana getirilir.

D. melanogaster'de tam başkalaşım (holometabol) görülmektedir. Gelişim evreleri post embriyonik dönemde; yumurta, larva, pupa ve ergin şeklindedir (Şekil 3.4). *Drosophila* cinsine ait bireyler ergin olmadan önce, döllenmiş yumurtadan başlayarak embriyo, üç larva evresi ve pupa evrelerini geçirirler. Döllenmeden yaklaşık 22-24 saat sonra yumurtadan 1. evre larva çıkar. İki deri değişiminden sonra 2 ve 3. larva evreleri, 4. larva evresi olarak da bilinen prepupa ve sonra pupa meydana gelir. Yumurtadan ergin bireyin oluşması için geçen süre, yaklaşık 9-10 gündür.

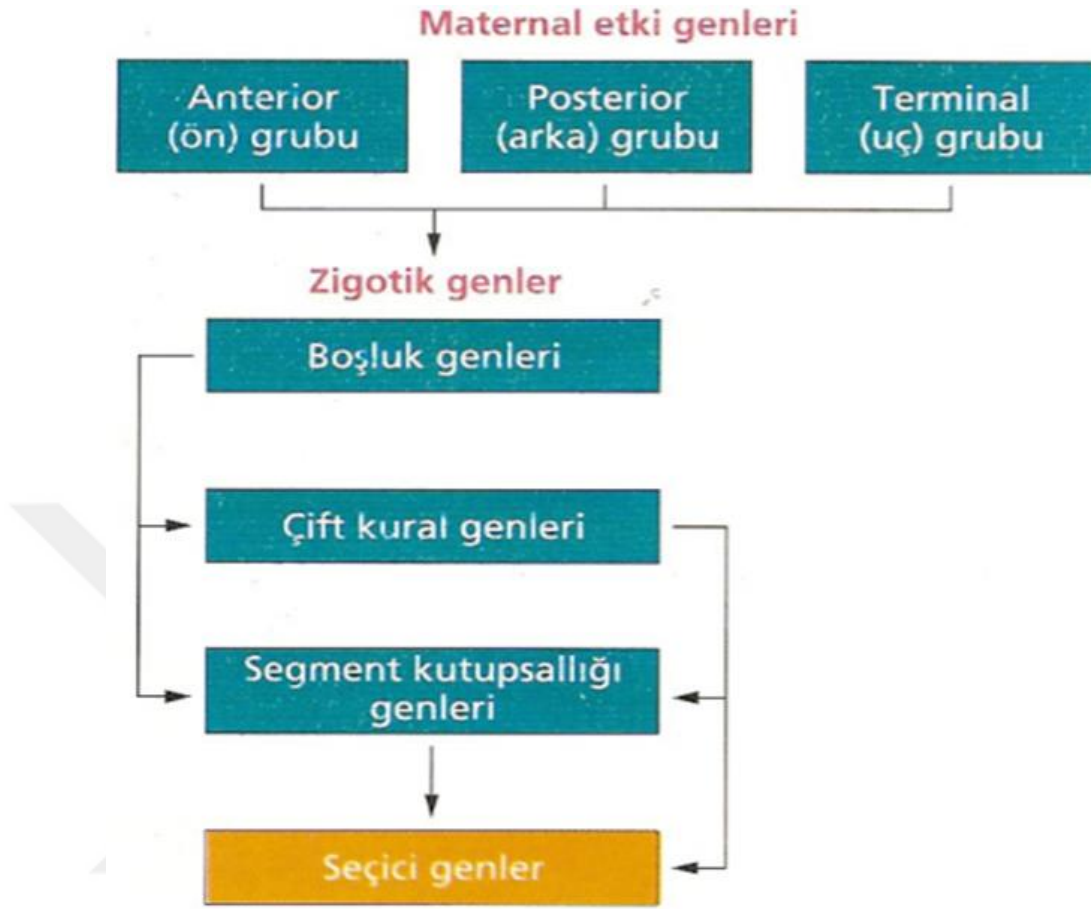
Drosophila'da embriyonik ve postembriyonik gelişimi kontrol eden genler vardır. Bunlar;

- 1) Maternal etkili genler (anneden gelen genler)
- 2) Zigotik genler
- 3) Seçici (selektor) genler olarak isimlendirilirler. Bu genler arasındaki hiyerarşi Şekil 3.5'de verilmiştir.



Şekil 3.4. *D. melanogaster*'in gelişim evreleri

Maternal etkili genler, oogenez sırasında gelişmekte olan yumurta içinde depolanan ürünleri (mRNA ve proteinler) ile embriyonun ön (anterior), arka (posterior) ve uç (terminal) kısmını oluşturan genlerdir. Anterior genlerden en önemlisi bikoid genidir. Bu gendeki bir mutasyon için homozigot olan anneden gelişen embriyoda baş, göğüs bulunmaz ve karın bölgesinin ilk dört segmentinde anormallikler görülür. Embriyonun posterior kısmını oluşturan posterior genler ise 8 tanedir. Bu genler bakımından mutant olan embriyoda da benzeri fenotipik anormallikler meydana gelir. Gövdenin posterior kısmı kısadır ve karın segmentleri oluşmaz. Terminal genler de embriyonun anterior-posterior ekseninin oluşmasını kontrol ederler.



Şekil 3.5. *Drosophila*'nın segmentli vücut yapısını oluşturan genlerin hiyerarşisi

Zigotik genler ise, zigotun kendi gelişimini sağlayan genlerdir. Bunlar boşluk (gap), çift-kural (pair-rule) ve segment polarite genleridir. Embriyoyu birçok segmente bölen, her segmentin polaritesini, büyüklüğünü ve sayısını tayin eden genlere de **segmentasyon genleri** denir. Bu genler segmentlerin ve parasegmentlerin orjinini ve son durumunu belirlerler (Şekil 3.5). Yirmiden fazla segmentasyon gen bölgesi tayin edilmiştir. Bunlar, mutant fenotiplere göre adlandırılır:

1) Boşluk (gap) genlerinin transkripsiyonu ile embriyo, baş, göğüs ve karın olmak üzere geniş bölgelere ayrılır. Bu genlerde mutasyon meydana gelirse embriyonun segmentasyon profilinde büyük boşluklar oluşur ve bir grup komşu segmentin ortadan kalkmasına neden olurlar.

2) Çift-kural (pair-rule) genleri, boşluk genlerinin oluşturduğu geniş bölgeleri yaklaşık bir segment büyüklüğünde parçalara böler. Çift-kural genlerindeki mutasyonlar, iki segmentten birinde segment büyüklüğünce bölgelerin yapıdan çıkmasına neden olur.

3) Segment polarite genlerinde meydana gelebilecek mutasyonlar, yeni oluşacak ve bilateral simetriye sahip bireyin her bir segmentinin homolog kısımlarında bozulmalara yol açar.

D. melanogaster'e ait larva ve ergin bireylerde post embriyonik gelişim esnasında segmentlerin sınırları, segmentasyon genlerinin yani boşluk genleri, çift kural genleri ve segment polarite genlerinin etkisiyle oluşturulurken bu kez seçici (selektor) genler aktive olur. Bu genlerin aktiviteleri ile anten, ağız parçaları, bacak, kanat, göğüs ve karın gibi her bir vücut segmentinin son durumu belirlenir. Seçici genlerin mutantları ise homeotik genler olarak tanımlanmıştır.

Tüm bu genler arasındaki interaksiyonlara bağlı olarak meyve sineğinin döllenmiş yumurta hücresinden segmentli ergin birey meydana gelir. Erginin baş kısmı üç (C1- 3), toraksı üç (T1- 3) ve abdomeni de sekiz segmentlidir (A1- 8). Meyve sineğinin bu üç vücut bölgesi, her biri bir segmentin yarısı ile sonraki segmentin ilk yarısına karşılık gelen toplam 14 para segmente (P1- 14) sahiptir (Lawrence and Hartl 1992).

3.1.4. Çalışmamızda kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmalarımızda kullandığımız 3 farklı insektisit grubuna ait 4 ayrı insektisit, organoklorlulardan klorfenon (CHF cas no: 80-33-1), piretroidlerden permetrin (PER cas no: 52645-53-1) ile bifentrin (BİF cas no: 82657-04-3) ve organofosfatlardan dimetoat (DİM cas no: 60-51-5) Sigma-Aldrich (Munich) firmasından, eterizasyon işlemi için kullanılan dietil eter (cas no: 60-29-7), küf inhibitörü olan propiyonik asit (cas no: 79-09-4) ve besi yeri içeriğinde bulunan agar agar Merck, insektisitlerin çözücü dimetil sülfoksit (DMSO cas no: 67-68-5) de Riedel firmalarından temin edilmiştir.

3.1.5. Kullanılan alet ve cihazlar

Deneysel çalışmalar sırasında aşağıda markaları belirtilmiş olan çeşitli alet, cihaz ve laboratuvar malzemeleri kullanılmıştır.

Hassas terazi	: KERN ABJ 220-4M
Otomatik pipet	: Eppendorf
Saf su cihazı	: GFL 2001-4
No-frost buzdolabı	: Vestel IDEA 465 A NF
Isıtmalı-soğutmalı sıcaklık kabini	: Binder Etüv RE 53
Kuru hava sterilizatörü	: BİNDER ED 115 sterilizatör

Besiyeri hazırlamak için kullanılan laboratuvar malzemeleri: Cam şişe, baget, beher, erlen mayer, cam kroze, petri kabı, kurutma kağıdı, tıkaç ve sünger.

3.2. Yöntem

3.2.1. Besiyeri ortamının hazırlanması

Laboratuvar stok kültürleri Standart *Drosophila* Besiyeri'nde (SDB) tutulmaktadır. SDB hazırlamak için gereken malzemeler Çizelge 3.1'de verilmiştir. Besiyerinin hazırlanması için önce 440 cc saf su temiz bir beherde kaynatılır. Kaynamaya başlayan saf suya 9 g agar ve 60 g şeker ilave edilip bir cam baget yardımıyla iyice karıştırılır. Bir başka beher içindeki 125 cc saf suda 50 g mısır unu ve 19 g bira mayası ezilir. Karıştırılarak ezilen bu karışım, kaynayan şeker-agar karışımına ilave edilerek karıştırmaya devam edilir. Karışım kaynamaya başladıktan sonra karıştırma işlemi 15 dk daha kısık ateşte sürdürülmelidir. Bu safhada karışımın kıvamına dikkat etmek gerekir. Eğer karışım çok sıvı olursa besin ortamı soğuduğu zaman katılaşmayacak ve sinekler besin ortamına yapışacaktır. Karışım çok fazla katılaşırsa hem kültür şişelerine doldurmak hem de sineklerin beslenmesi güçleşecektir. Bu durumlar göz önüne alınarak hazırlanan besin ortamı ateşten indirilir. Karışım biraz soğuduktan sonra küf inhibitörü olarak kullanılan 3-3,5 cc propionik asit ilave edilip hazırlanan besin ortamı henüz

sıcakken steril 250 ml'lik kültür şişelerine dökülür. Son olarak üzerleri temiz kurutma kâğıtlarıyla kapatılarak bir gün oda sıcaklığında soğumaları için bekletilir. Besiyerleri soğuyup katılaştığında kültür şişelerinin ağızları steril sünger veya pamuk-gazlı bezden yapılmış tıkaçlarla kapatılıp kullanılıncaya kadar buzdolabında saklanır.

Çizelge 3.1. Standart *Drosophila* besin (SDB) ortamının içeriği

Malzemenin adı	Kullanım miktarı
Agar agar	9 g
Toz şeker	60 g
Bira mayası	19 g
Mısır unu	50 g
Propionik asit	3,5 mL
Saf su	565 mL

3.2.2. Eterizasyon (bayıltma) yöntemi

Drosophila'lar, negatif geotropik (yerçekiminin tersine), pozitif fototropik (ışığa doğru) ve kemotropik (kimyasal maddelere) yönelim (davranış) gösterdiklerinden çeşitli manipulasyonların yapılabilmesi için eterize edilirler. Deneylerimizde ekonomik oluşu ve çalışma kolaylığı nedeniyle eterizasyon için dietil eter kullanılmış ve bayıltma işlemi için basit bir düzenek hazırlanmıştır. Bu amaçla cam kroze, içinde bir miktar eter bulunan erlen mayer içine yerleştirilmiş ve krozenin ağzı bir petri kabı ile kapatılmıştır. Krozenin tabanında bulunan torf gözeneklidir ve bu sayede eter krozenin içine buharlaşır. Krozenin gövdesinde bulunan sinekler bu şekilde kısa bir süre içinde bayıltılmış olur. Sineklerin bayıldığı görüldüğü andan itibaren hemen sayımlar yapılmalı ve sinekler etere uzun süre maruz bırakılmamalıdır. Eterizasyon işlemi, ana-baba stoklarının kurulması ve uygulama gruplarının oluşturulması için kullanılmıştır. Ömür uzunluğu deneylerindeki transfer işlemleri sırasında ise eterizasyon yapılmamıştır.

3.2.3. Ergin bireylerin toplanması

Deneylerimizde kullandığımız bütün sinekler, *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl ve *vestigial* mutant soyuna ait dişi ve erkek sinekler olup onların toplanabilmesi için SDB içeren 250 ml'lik kültür şişelerinde çaprazlamalar yapılmış ve ön stoklar oluşturulmuştur. Pupadan çıkan aynı yaşlı (1-3 günlük/72±4 saatlik) çiftleşmemiş 100'er dişi ve erkek sinek, her deney grubu ile bunlara ait kontrol grupları için 5 saatte bir olmak üzere 3 gün boyunca ayrı ayrı toplanmış ve deneylerimizde kullanılmak üzere ayrı kültür şişelerinde muhafaza edilmiştir.

3.2.4. İnsektisitler için stok solüsyonların hazırlanışı

Ömür uzunluğu deneylerinde kullanılmak üzere tüm insektisitler, önce %1 DMSO'da çözülmüş ve 60 ppm'lik stok çözeltileri hazırlanmıştır. Stok çözeltiler hazırlanırken insektisitlerin yarılanma ömürleri dikkate alınarak taze hazırlanmalarına ve uzun süreli bekletilmemelerine de özen gösterilmiştir. Daha sonra bu stok çözeltiler kullanılarak uygulama dozları saf su ile seyreltilerek SDB'ye ilave edilmiştir.

3.2.5. Ergin bireylere insektisitlerin uygulanması

Çalışmalarda kullanılacak olan PER, BİF, DİM ve CHF'nin uygulama dozlarını belirlemek için birçok ön çalışma yapılmıştır. Bu ön çalışmalar sonucu PER için 5, 6, 7, 8ppm, BİF için 4, 5, 6, 7ppm, CHF için 2,5; 5,0;7,5;10ppm ve DİM için ise 0,5; 1,0; 1,5; 2,0ppm olmak üzere dört doz belirlenmiştir. PER çalışmasında 5ppm'den düşük dozlarda ömür uzunluğu deneylerinde herhangi bir etki görülmezken, 8ppm'in üstündeki dozlarda ise hem dişi hem erkek bireyler yaşatılamamıştır. Benzeri durum BİF çalışmasında da gözlenmiş ve 4ppm'den düşük dozlar etkili olmazken, 7ppm'in üstündeki dozlarda ilk gün toplu ölümler meydana gelmiştir. Yine DİM ve CHF için kullanılan en düşük dozların altındaki uygulamalar ömür uzunluğunu etkilemezken en yüksek dozların üzerinde yaşayabilen birey elde edilememiştir. Bu nedenle daha düşük ve daha yüksek dozlar çalışılamamıştır.

Ömür uzunluğu deneylerinde PER, BİF, CHF ve DİM ergin bireylere şu şekilde uygulanmıştır; pupadan çıkan aynı yaşlı 1-3 günlük çiftleşmemiş 100'er dişi ve erkek sinek, kontrol ve uygulama grupları için boş kültür şişelerine konularak insektisit uygulamasından 2 saat önce aç bırakılmıştır. Daha sonra farklı dozlarda, SDB + insektisit içeren kültür şişelerine alınmışlardır. Yalnızca SDB içeren kontrol ve insektisit uygulama gruplarının dışında insektisitlerin çözücüsü olan %1 DMSO da negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Deneyler süresince besi yerleri haftada iki kez olmak suretiyle her uygulama grubu için yenilenmiş ve tüm uygulama gruplarında çalışmalar 3 tekerürlü yapılmıştır.

3.2.6. Uygulamaların yapılışı

D. melanogaster'in Oregon R yabanıl ve *vestigial* mutant soylarında 4 farklı insektisit in ömür uzunluğu üzerine etkileri dişi ve erkek popülasyonlarında ayrı ayrı çalışılmıştır. Bu amaçla aynı yaşlı bireyleri elde etmek için, taze besin ortamı içeren kültür şişelerinde çaprazlamalar yapılarak ön stoklar oluşturulmuş ve çaprazlamaların yapıldığı tarihten itibaren pupanın görüldüğü gün ebeveynler ortamdan uzaklaştırılmıştır. 9. günden itibaren pupadan çıkan ergin bireyler, 6 saat sonra çiftleşme yeteneği kazandıklarından ♀♀ ve ♂♂ ayrı ayrı olmak üzere 5 saatte bir toplanmışlardır. Bu şekilde aynı yaşlı ve çiftleşmemiş ♀ ve ♂ sineklerden her bir deney grubu için ortalama 100 birey toplanmıştır (Bölüm 3.2.3).

Daha sonra iki ayrı deney seti oluşturulmuştur. Bunlardan birisi yalnızca SDB ve SDB+%1DMSO içeren negatif kontrol grupları, diğeri ise farklı dozlarda insektisit + SDB içeren uygulama gruplarıdır. Hem kontrol hem de uygulama grupları için çalışmalar eş zamanlı başlatılmıştır. Bölüm 3.2.5'de anlatıldığı gibi virgin bireyler uygulama ortamına alınmadan önce 2 saat aç bırakılmışlardır. Akabinde kontrol ve uygulama gruplarına ait besi yerlerinin bulunduğu kültür ortamlarına alınan ergin bireyler, $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtmalı-soğutmali sıcaklık kabinlerinde tutulmuşlardır. Uygulamalar süresince de bağıl nemin ayarlı olduğu ve sürekli karanlık şartların sağlandığı bu sıcaklık kabinleri kullanılmıştır. Besi yerleri her hafta pazartesi ve

perşembe günleri olmak üzere iki kez tazelenmiştir. Her uygulama grubu için besi yerleri yenilenirken birey sayıları kontrol edilmiş ve ölen bireyler kaydedilerek ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarına ait kültür şişeleri yalnızca aktarımlar sırasında oda sıcaklığına ve aydınlık ortama çıkarılmıştır. Bu rutin işlemlere her bir uygulama ve kontrol grubunda en son birey ölünceye kadar devam edilmiştir.

3.2.7. İstatistiksel yöntemler

Deneylerimizin sonucunda elde edilen sayısal verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 programı ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Deneylerimizde kullandığımız tüm grafikler Microsoft Windows Office-Excel programı kullanılarak çizilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada, permetrin (PER), bifentrin (BİF), klorfenson (CHF) ve dimetoat (DİM) olmak üzere dört farklı insektisit *D. melanogaster*'in yabanıl ve *vestigial* mutant soylarının dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine etkileri karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Bu amaçla deney gruplarına farklı konsantrasyonlarda insektisit uygulanmış ve meydana gelen ömür uzunluğu değişimleri distile su kontrol ve DMSO kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır.

4.1. Permetrin'in Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi

D.melonogaster'in ergin bireylerinde PER'in maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine etkileri hem yabanıl hem de *vestigial* mutant soylarında dişi ve erkek popülasyonları için ayrı ayrı çalışılmıştır. Elde edilen verilere göre, her iki soy için maksimum ve ortalama ömür uzunlukları hesaplanmıştır. Ayrıca bu değerlere bağlı olarak hem dişi hem de erkek bireyler için ömür uzunluğu çizelgeleri (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2) ve hayatta kalış eğrileri (Şekil 4.1 ve 4.2) hazırlanmıştır.

4.1.1. Permetrin'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

PER uygulanmış *D. melanogaster*'in yabanıl dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunlukları hem kontrol grupları hem de deney grupları için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Çizelge 4.1 incelendiği zaman, maksimum ömür uzunluğunun distile su kontrol (grup no.1) ve DMSO negatif kontrol (grup no.2) gruplarında ♀♀ için sırasıyla 78 ve 74 gün, ♂♂ için ise 76 ve 74 gün olduğu görülmektedir. Distile su kontrol ve DMSO kontrol grubu arasındaki fark her iki eşey bakımından da istatistiki olarak önemsizdir ($p>0,05$).

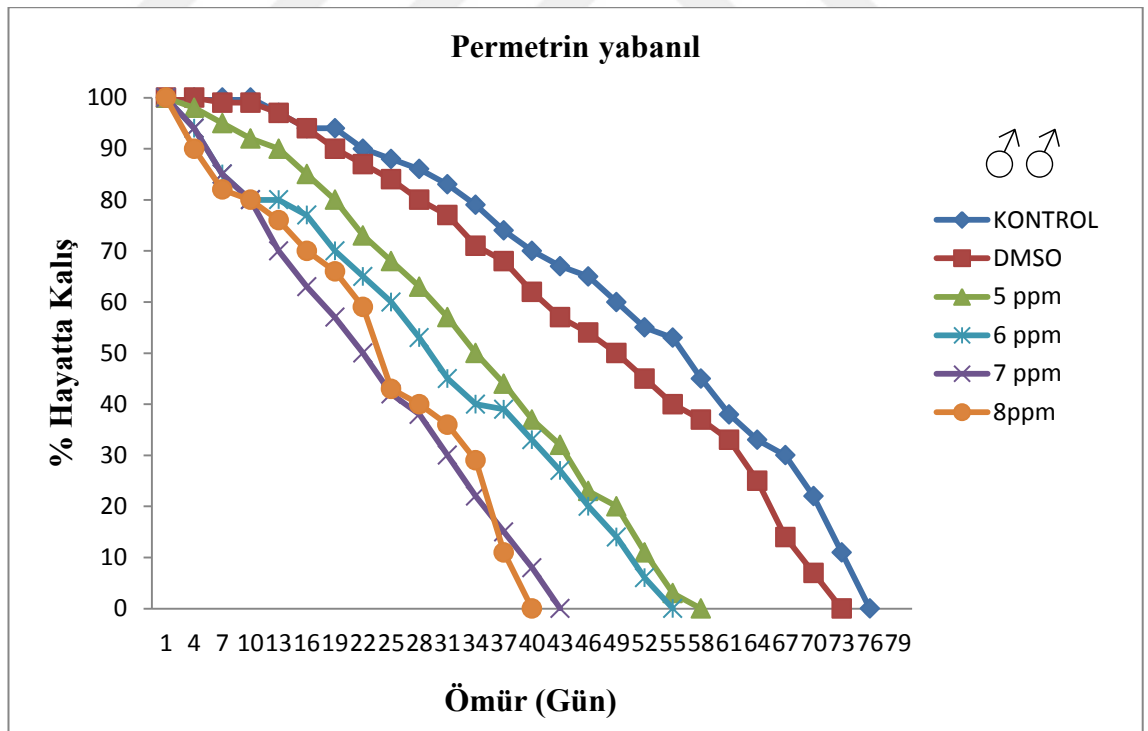
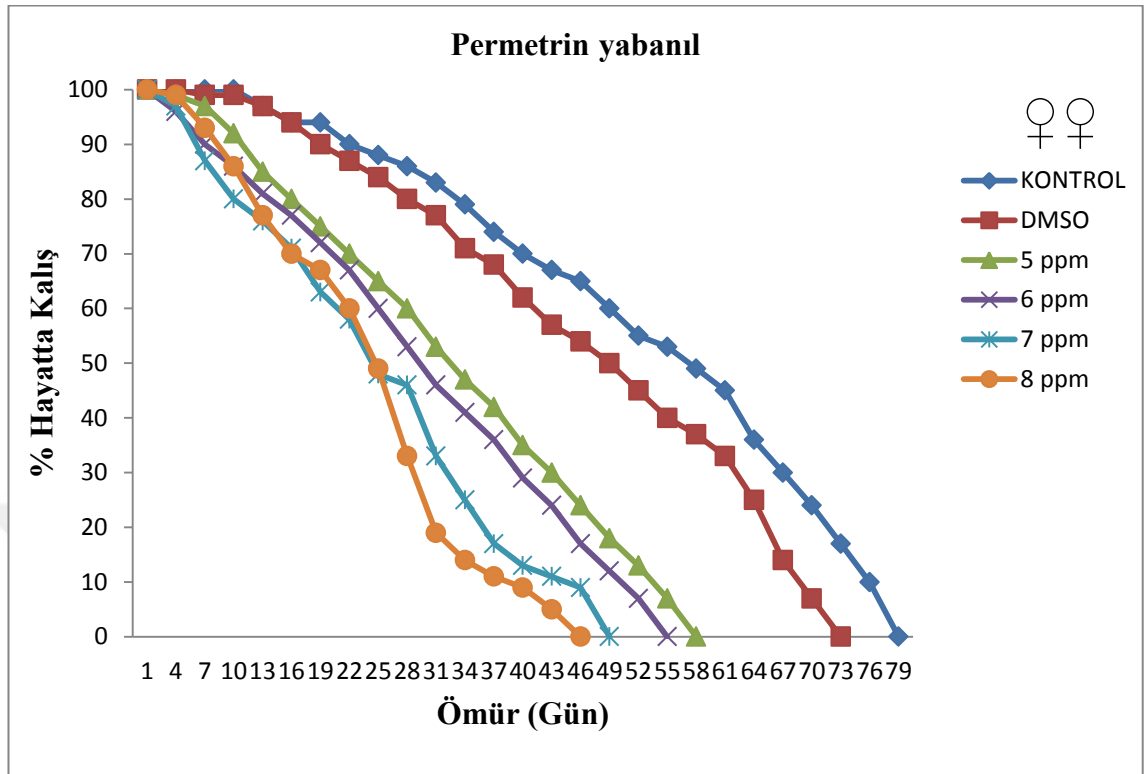
Ancak farklı konsantrasyonlarda PER (5, 6, 7 ve 8 ppm) uygulamasına bağılı olarak elde edilen maksimum ömür uzunluğu değerlerinin her iki kontrol grubuna göre azaldığı ve bu değerlerin sırası ile ♀♀ için 58, 56, 50, 48 gün; ♂♂ için de 56, 55, 44, 41 gün olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.1). İstatistiksel değerlendirmeler, tüm insektisitler için çözücü olarak kullanılan DMSO kontrol grubu ve insektisitlere ait deney grupları arasında yapılmıştır. Buna göre, DMSO kontrol ve PER deney grupları arasında maksimum ömür uzunluğu bakımından gözlenen bu farklılık istatistiki olarak $p<0,05$ düzeyinde önemli bulunmuştur. Ayrıca maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre çizilen hayatta kalış eğrileri de hem ♀ hem ♂ popülasyonu için Şekil 4.1’de görülmektedir.

D. melanogaster’in yabanıl dişi ve erkek bireylerine ait ortalama ömür uzunluğu ise kontrol ve DMSO kontrol gruplarında ♀♀ için sırasıyla $49,15\pm2,31$ ve $48,83\pm2,31$; ♂♂ için ise $48,48\pm2,20$ ve $48,30\pm2,20$ gündür. Ancak 3, 4, 5 ve 6 nolu deney gruplarında PER’in konsantrasyon artışına bağılı olarak hem ♀ hem de ♂ popülasyonunda ortalama ömür uzunluklarının her iki kontrol grubuna göre kısaldığı gözlenmiştir. Şöyleki; en kısa ortalama ömür ♀ bireylerde $22,74\pm2,07$; ♂ bireylerde ise $8,27\pm1,99$ gün olarak 8 ppm PER uygulanmış (grup no: 6) deney gruplarında tespit edilmiştir (Çizelge 4.1). Bu insektisit için ortalama ömür uzunluğu bakımından tespit edilen değerler en düşük ve en yüksek deney gruplarında (5-8 ppm) ♀♀’de sırasıyla $39,42\pm2,07$ ’den $22,74\pm2,07$ ’ye; ♂♂’de de $22,83\pm1,99$ ’den $8,27\pm1,99$ güne kadar gerilemiştir. Gruplar arası önem kontrolüne göre DMSO kontrol grubu ile deney grupları arasındaki farklar istatistiki olarak $p<0,05$ düzeyinde önemlidir (Çizelge 4.1). Grup içi ve gruplar arası önem kontrol değerleri de Çizelge 4.1’de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. PER uygulanmış *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Permetrin (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	78	49,15 $\pm$ 2,31	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-4* 3-5* 3-6*	100	76	48,48 $\pm$ 2,20	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6*
DMSO (2)	100	74	48,83 $\pm$ 2,31		100	74	48,30 $\pm$ 2,20	
5 ppm (3)	100	58	39,42 $\pm$ 2,07		100	56	22,83 $\pm$ 1,99	
6 ppm (4)	100	56	28,08 $\pm$ 2,07		100	55	21,47 $\pm$ 1,99	
7 ppm (5)	100	50	24,24 $\pm$ 2,07		100	44	12,21 $\pm$ 1,99	
8 ppm (6)	100	48	22,74 $\pm$ 2,07		100	41	8,27 $\pm$ 1,99	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0,05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.1. PER içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.1.2. Permetrin'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

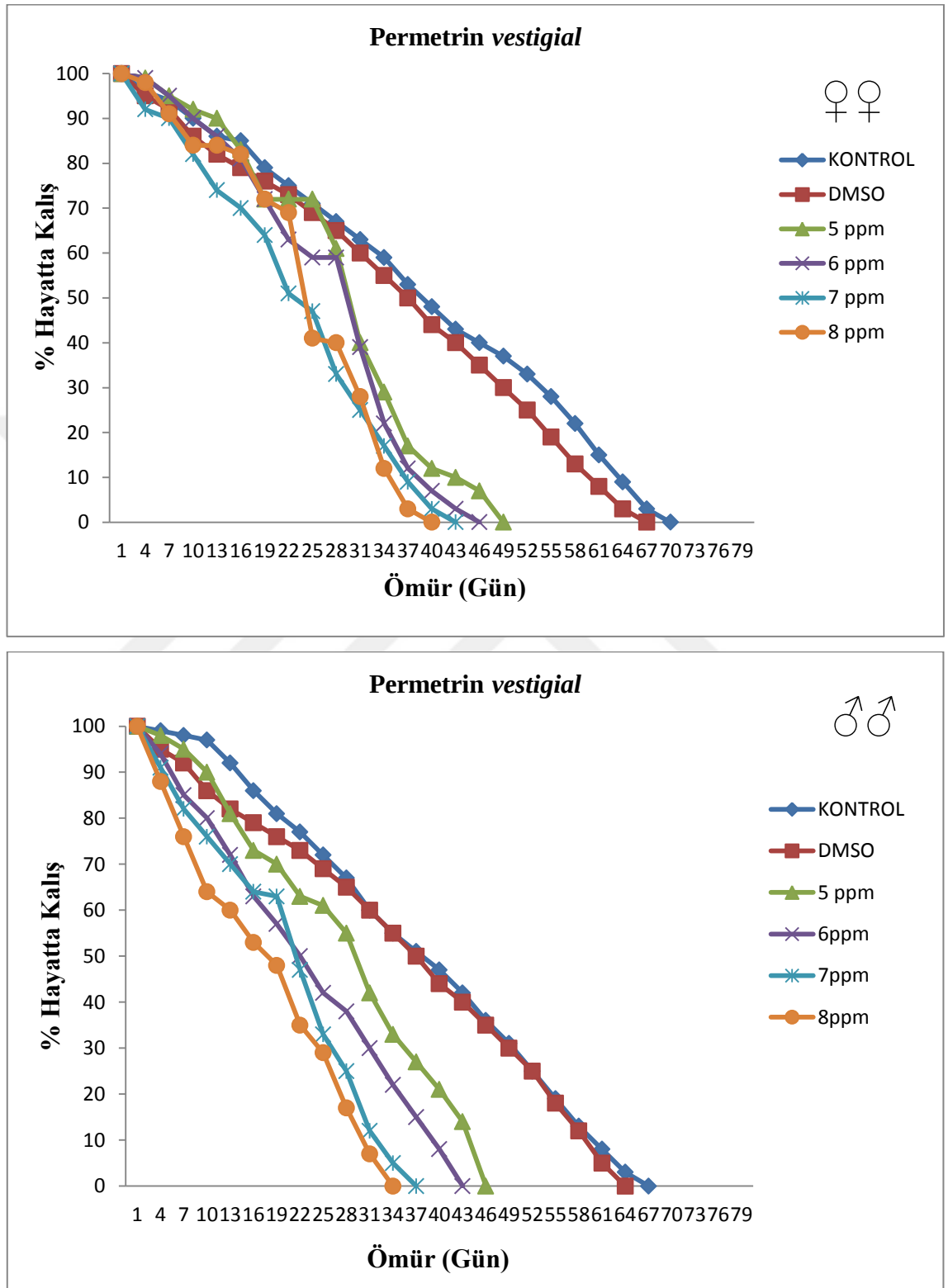
Çizelge 4.2. incelendiği zaman, distile su kontrol (grup no.1) ve DMSO negatif kontrol (grup no.2) gruplarında maksimum ömür uzunluklarına ait değerlerin ♀♀ için sırasıyla 69 ve 67 gün, ♂♂ için ise 67 ve 65 gün olduğu görülmektedir. Kontrol ve DMSO kontrol grubuna ait bu değerler arasındaki fark her iki eşey bakımından da istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). 3, 4, 5 ve 6 nolu deney gruplarında ise PER'in konsantrasyon artışına bağlı olarak maksimum ömür uzunlukları sırasıyla, ♀♀ için 50, 47, 43, 39; ♂♂ için ise 45, 43, 37 ve 33 gündür (Çizelge 4.2). Maksimum ömür uzunluğu açısından *vestigial* mutant bireylerin DMSO kontrol ve PER deney grupları arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Deney gruplarına ait bu sonuçlar DMSO kontrol grubuna ait değerler ile karşılaştırıldığı zaman, *D. melanogaster*'in yabanıl soyunda olduğu gibi *vestigial* mutant soyuna ait bireylerde de PER uygulaması ile konsantrasyon artışına paralel olarak maksimum ömür uzunluğunun kısaldığı görülmüştür (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2). Şöyle ki; yabanıl soya ait ♀ popülasyonunda en yüksek deney grubunda (8 ppm) maksimum ömür 48 gün iken mutant soyda bu süre 39 güne; aynı deney grubu için yabanıl ♂ popülasyonunda 41 günden mutant soyda 33 güne kadar gerilemiştir.

Mutant dişi ve erkek bireylere ait ortalama ömür uzunluğu sonuçları ise kontrol ve DMSO kontrol gruplarında ♀♀ için sırasıyla $45,85\pm1,71$ ve $45,71\pm1,68$; ♂♂ için de $45,68\pm1,67$ ve $39,98\pm1,63$ olarak bulunmuştur. Her iki kontrol grubuna ait ortalama ömür uzunluğu arasındaki fark istatistiki olarak $p>0,05$ düzeyinde önemli değildir. Ancak PER uygulanan 3, 4, 5 ve 6 nolu deney gruplarında yine konsantrasyon artışına bağlı olarak ortalama ömür uzunluklarının kısaldığı gözlenmiştir. En düşük ve en yüksek PER deney gruplarında (5-8 ppm) en uzun ve en kısa ömür ♀♀'de $26,62\pm1,98$ ve $22,56\pm1,98$; ♂♂'de ise $26,25\pm2,14$ ve $21,09\pm2,14$ olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.2). Ayrıca maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre hem ♂ hem de ♀ popülasyonu için çizilen hayatta kalış eğrileri de Şekil 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. PER uygulanmış *D. melanogaster*'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Permetrin (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	69	45,85±1,71	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6*	100	67	45,68±1,67	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-6*
DMSO (2)	100	67	45,71±1,68		100	65	39,98 ±1,63	
5 ppm (3)	100	50	26,62±1,98		100	45	26,25±2,14	
6 ppm (4)	100	47	26,22±1,98		100	43	24,91±2,14	
7 ppm (5)	100	43	24,36±1,98		100	37	23,31±2,14	
8 ppm (6)	100	39	22,56±1,98		100	33	21,09±2,14	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0,05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.2. PER içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.2. Bifentrin'in Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi

D.melonogaster'in ergin bireylerinde maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine bifentrin insektisitinin etkileri de hem Oregon R yabanıl hem de *vestigial* mutant soylarında dişi ve erkek popülasyonları için karşılaştırmalı olarak ayrı ayrı çalışılmıştır. Elde edilen verilere göre yine ortalama ve maksimum ömür uzunlukları hesaplanarak bu değerler ile hem dişi hem de erkek bireyler için ömür uzunluğu çizelgeleri (Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4) ve hayatta kalış eğrileri (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4.) hazırlanmıştır.

4.2.1. Bifentrin'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

Çalışmamızda maksimum ömür uzunluğu, BİF'in kontrol (grup no.1) ve DMSO kontrol (grup no.2) gruplarında yabanıl ♀ popülasyonu için sırasıyla 78 ve 74; ♂ popülasyonu için de 76 ve 74 gün olarak bulunmuştur. 1 ve 2 nolu kontrol grupları arasındaki fark $p>0,05$ düzeyinde önemsizdir. Bu değerler, en düşük (4ppm: no.3) ve en yüksek (7 ppm: no.6) BİF deney gruplarında ise ♀♀ için 51 ve 39 gün; ♂♂ için de 48 ve 36 gün olarak belirlenmiştir. Maksimum ömür uzunluğu bakımından DMSO kontrol grubu ve tüm BİF deney grupları arasında gözlenen farklılık istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve deney grupları ile deney gruplarının kendi aralarında yapılan önem kontrolüne ait sonuçlar toplu olarak Çizelge 4.3'de verilmiştir. Ayrıca maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre hem ♀ hem ♂ popülasyonu için çizilen hayatta kalış eğrileri de Şekil 4.3'de görülmektedir.

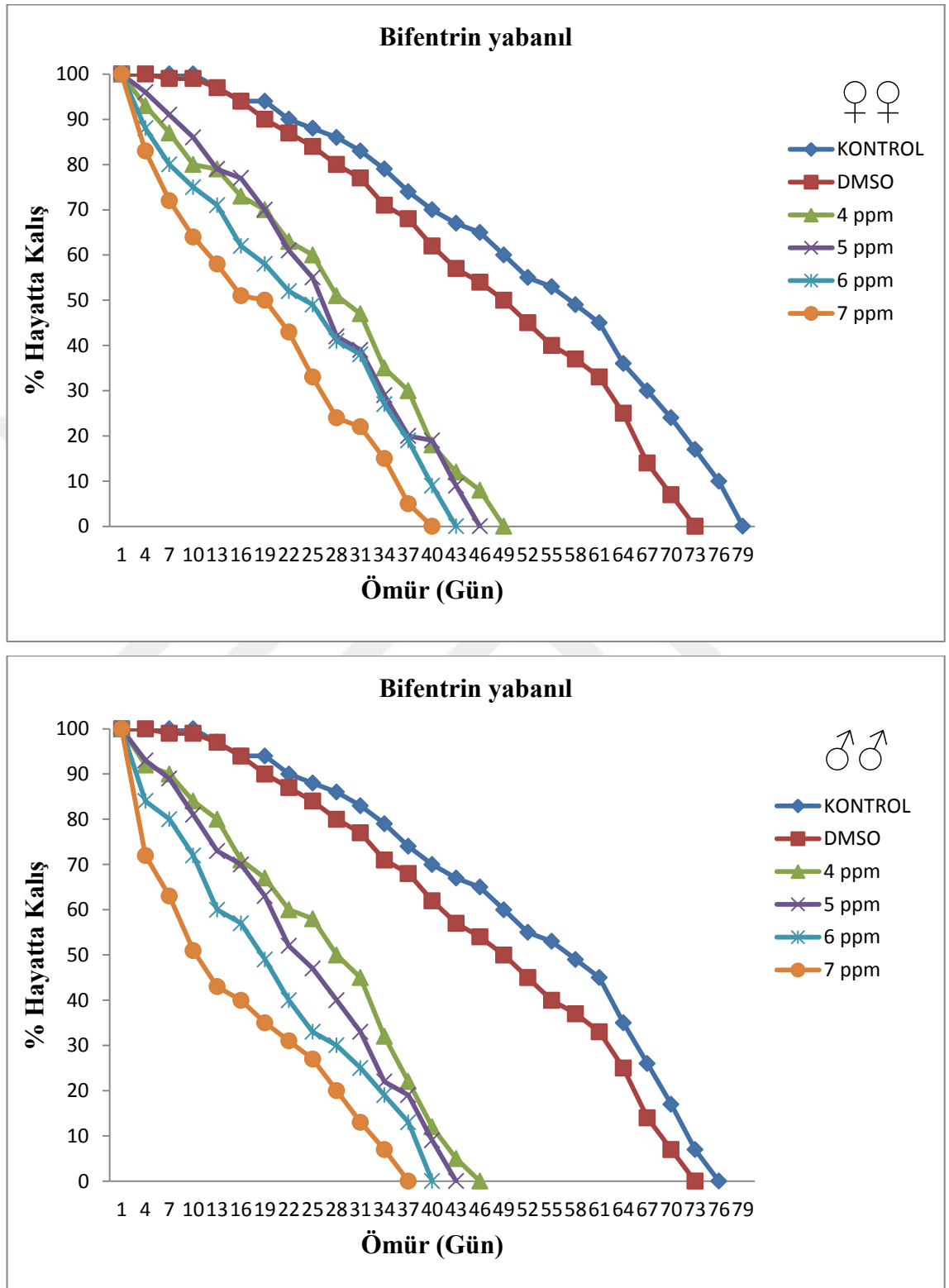
Oregon R yabanıl soyuna ait ortalama ömür uzunluğu ise ♀ popülasyonu için kontrol (grup no.1) grubunda $49,15 \pm 2,31$ ve DMSO kontrol (grup no.2) grubunda $48,83 \pm 2,31$ iken BİF'in en düşük (grup no.3) ve en yüksek (grup no.6) deney gruplarında $29,94 \pm 2,20$ ve $18,39 \pm 2,20$; ♂ popülasyonunda ise bu değerler sırasıyla kontrol ve DMSO kontrol için $48,48 \pm 2,20$ ve $48,30 \pm 2,20$; 3 nolu deney grubu için $29,85 \pm 2,31$ ve en yüksek deney grubu olan 6 nolu deney grubunda da $15,67 \pm 2,31$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3). BİF deney gruplarında ortalama ömür uzunluğu bakımından gözlenen

düşüş de tıpkı maksimum ömür uzunluğunda olduğu gibi DMSO kontrol (grup no.2) grubuna göre $p < 0,05$ düzeyinde önemlidir.

Çizelge 4.3. BİF uygulanmış *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Bifentrin (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu					Erkek Popülasyonu		
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü		Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH
Kontrol (1)	100	78	49,15 $\pm$ 2,31	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6* 4-6*	100	76	48,48 $\pm$ 2,20	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-4* 3-5* 3-6* 4-6*
DMSO (2)	100	74	48,83 $\pm$ 2,31		100	74	48,30 $\pm$ 2,20	
4 ppm (3)	100	51	29,94 $\pm$ 2,20		100	48	29,85 $\pm$ 2,31	
5 ppm (4)	100	48	26,28 $\pm$ 2,20		100	45	24,03 $\pm$ 2,31	
6 ppm (5)	100	42	23,07 $\pm$ 2,20		100	39	19,86 $\pm$ 2,31	
7 ppm (6)	100	39	18,39 $\pm$ 2,20		100	36	15,67 $\pm$ 2,31	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0,05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.3. BİF içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in Oregon R yabancı soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.2.2. Bifentrin'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

Bu çalışmada mutant soy olarak seçilen *vestigial* ♀ ve ♂ popülasyonunun hem maksimum ömür uzunluğu hem de ortalama ömür uzunluğu üzerine bifentrin'in etkileri yine ayrı ayrı belirlenmiştir. Yapılan çok sayıda tekerrürlü çalışmalar sonucu, maksimum ömür uzunluğu, kontrol (grup no.1) ve DMSO kontrol (grup no.2) gruplarında ♀♀ için sırasıyla 69 ve 67, ♂♂ için 67 ve 65 gün olarak tespit edilmiştir. Kontrol grupları arasındaki fark, erkek ve dişi popülasyonlarının her ikisi içinde istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak en düşük (4ppm: grup no.3) ve en yüksek (7ppm: grup no.6) BİF deney gruplarında bu değerler, *vestigial* ♀ popülasyonunda 45 ve 36; ♂ popülasyonunda da sırasıyla 42 ve 30 güne kadar gerilemiştir (Çizelge 4.4). Her iki popülasyon için deney gruplarına ait bu değerler DMSO kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman aradaki fark $p<0,05$ düzeyinde önemlidir. Şekil 4.4'de de ♂ ve ♀ popülasyonu için çizilen hayatta kalış eğrileri kontrol ve deney grupları için karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

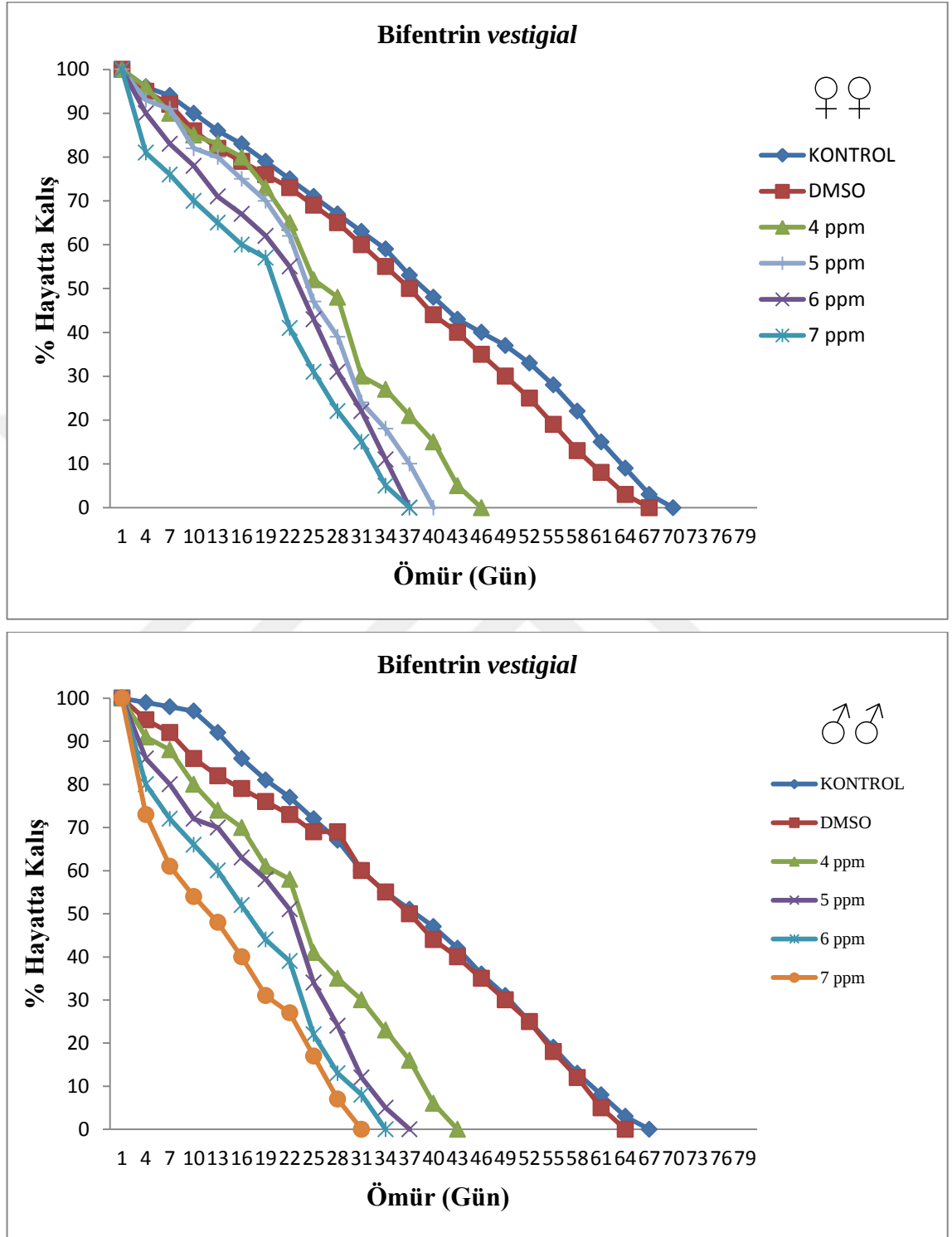
Mutant soy için elde edilen maksimum ömür uzunluğu değerleri, yabanıl soy ile karşılaştırıldığı zaman, örneğin ♀ popülasyonunda 7 ppm BİF uygulaması ile yabanıl soyda 39 gün olan maksimum ömür uzunluğunun 36 güne; ♂ popülasyonu içinde aynı deney grubunda 36 günden 30 güne kadar gerilediği görülmektedir (Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4). *Vestigial* mutant soyu için, ortalama ömür uzunluğu da ♀♀'de kontrol (grup no.1), DMSO kontrol grupları (grup no.2) ve bifentrinin en düşük (grup no.3) en yüksek (grup no.6) deney grupları için sırasıyla $45,85\pm1,71$, $45,71\pm1,68$, $26,10\pm2,06$ ve $18,52\pm2,06$; ♂♂'de ise $45,68\pm1,67$, $39,98\pm1,63$, $23,55\pm2,19$ ve $13,15\pm2,19$ olarak belirlenmiştir. Çizelge 4.4'de de görüldüğü gibi, BİF'in artan konsantrasyonuna bağlı olarak ergin bireylerde ortalama ömür uzunluğu değerleri kontrol gruplarına göre düşüş göstermiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre, hem ♀ hem de ♂ popülasyonu için ortalama ömür uzunluğunda gözlenen bu düşüş, DMSO kontrol grubuna göre $p<0,05$ düzeyinde önemlidir.

Yine bu sonuçlar dikkate alınarak yabancı ve mutant soylar ortalama ömür uzunluğu bakımından da karşılaştırılmıştır. Şöyle ki; 3-6 nolu BİF deney grupları için yabancı ♀ popülasyonunda $29,94 \pm 2,20$ 'den $18,39 \pm 2,20$ 'ye gerileyen ortalama ömür uzunluğu (Çizelge 4.3.), mutant soyda $26,10 \pm 2,06$ ve $18,52 \pm 2,06$ olarak bulunmuştur. Yabancı ♂ popülasyonunda aynı deney grupları için bu değerler sırasıyla $29,85 \pm 2,31$ ve $15,67 \pm 2,31$; mutant ♂ popülasyonunda da $23,55 \pm 2,19$ ve $13,15 \pm 2,19$ olarak tespit edilmiştir. 7 ppm yabancı ♀ popülasyonu hariç, tüm konsantrasyonlarda ortalama ömür uzunluğu bakımından gözlenen düşüş son derece açık şekilde Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'de görülmektedir. Ayrıca yine her iki Çizelge'de karşılaştırmalı olarak gruplar arası önem kontrollerine ait farklılıklar da görülmektedir.

Çizelge 4.4. BİF uygulanmış *D. melanogaster*'in vestigial mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Bifentrin (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	69	$45,85 \pm 1,71$	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6* 4-6*	100	67	$45,68 \pm 1,67$	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6* 4-6*
DMSO (2)	100	67	$45,71 \pm 1,68$		100	65	$39,98 \pm 1,63$	
4 ppm (3)	100	45	$26,10 \pm 2,06$		100	42	$23,55 \pm 2,19$	
5 ppm (4)	100	39	$23,70 \pm 2,06$		100	36	$19,77 \pm 2,19$	
6 ppm (5)	100	37	$21,72 \pm 2,06$		100	33	$16,68 \pm 2,19$	
7 ppm (6)	100	36	$18,52 \pm 2,06$		100	30	$13,15 \pm 2,19$	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0.05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.4. BİF içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.3. Klorfenson'un Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi

Bifentrin ve permetrin gibi bir çeşit insektisit olan klorfenson insektisinin de artan konsantrasyona bağlı olarak meydana getirdiği değişiklikler, *D.melanogaster*'in yabanıl ve mutant soylarında dişi ve erkek popülasyonları için maksimum ve ortalama ömür uzunluğu bakımından ayrı ayrı olmak üzere incelenmiştir.

4.3.1. Klorfenson'un Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

Yapılan çok sayıda tekerrürlü çalışmalar sonucunda, CHF'nin Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğunu kontrol grubuna göre kısalttığı gözlenmiştir. Çizelge 4.5'de görüldüğü gibi, ♀ popülasyonunda maksimum ömür uzunluğu kontrol grubu için (grup no.1) 78 ve DMSO kontrol grubu için de (grup no.2) 74 gün iken deney gruplarından elde edilen sonuçlara göre, CHF uygulanan aynı eşey grubunda maksimum ömür uzunluğu, en düşük deney grubunda (2,5 ppm; grup no.3) 42, en yüksek deney grubunda (10 ppm; grup no.6) 30 gün; ♂ bireylerde ise bu değerler sırasıyla kontrol grubunda (grup no.1) 76 ve DMSO kontrol grubunda (grup no.2) 74 gün, 2,5 ppm (grup no.3) deney grubunda 39 ve 10 ppm (grup no.6) deney grubunda da 27 gün olarak bulunmuştur. Maksimum ömür uzunluğunda gözlenen bu kısalmanın DMSO kontrol grubuna göre hem ♀ popülasyonu hem de ♂ popülasyonu için $p<0,05$ düzeyinde önemli olduğu belirlenmiştir. Bu değerlere göre çizilen ömür uzunluğu eğrileri de Şekil 4.5'de görülmektedir.

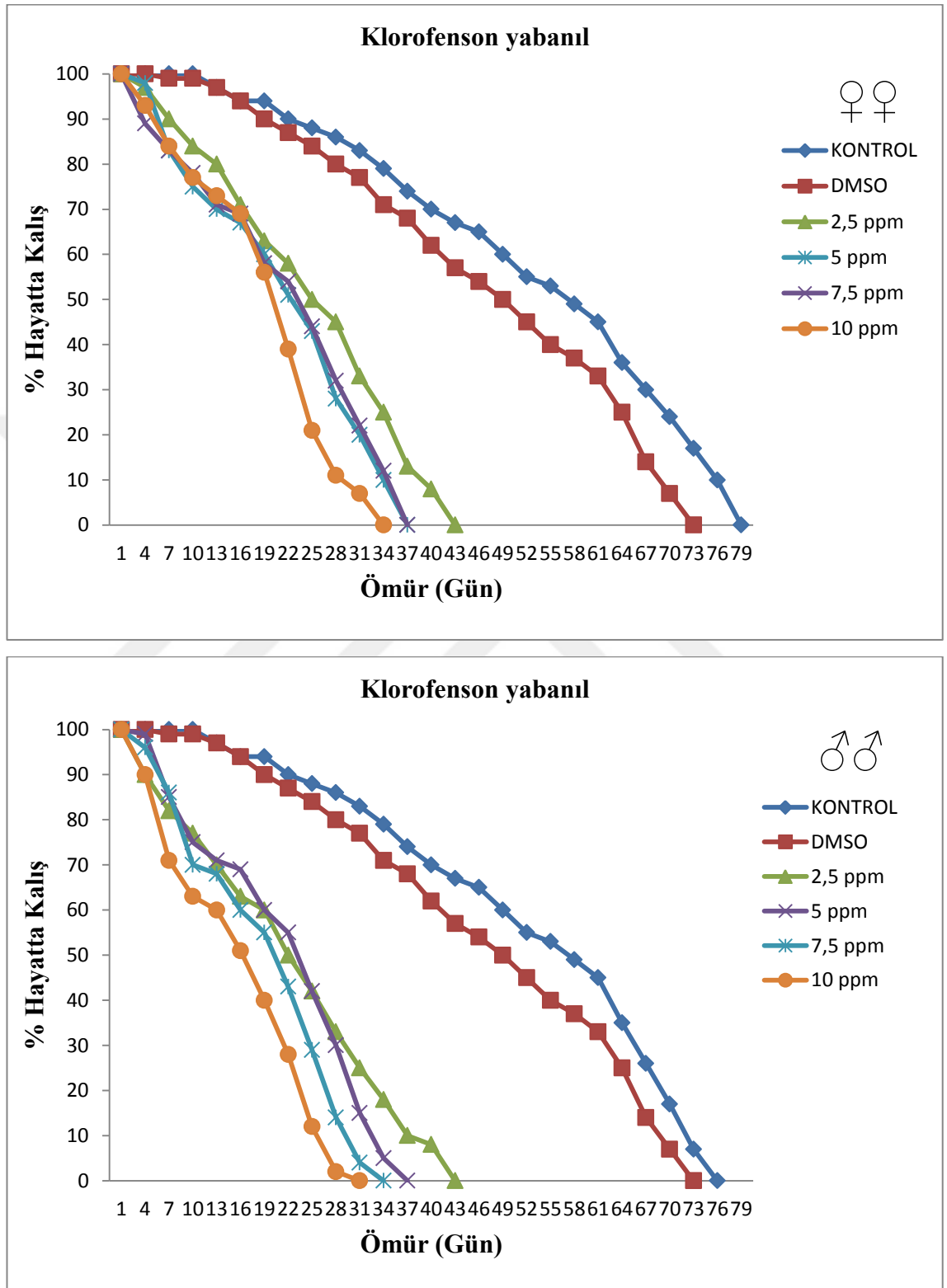
CHF'nin konsantrasyon artışına bağlı olarak maksimum ömür uzunluğunun yanı sıra ortalama ömür uzunluğunun da kısaldığı görülmüştür. Bu değer ♀ bireylerde kontrol grupları için (grup no.1 ve no.2) $49,15\pm 2,31$ ve $48,83\pm 2,31$ iken en düşük ve en yüksek deney gruplarında (grup no.3 ve no.6) $27,27\pm 2,00$ ve $18,70\pm 2,00$; ♂ bireylerde ise yine 1 ve 2 nolu kontrol grupları için $48,48\pm 2,20$, 3 ve 6 nolu deney grupları için de $24,54\pm 2,14$ ve $15,36\pm 2,14$ olarak tespit edilmiştir. DMSO kontrol (grup no.2) ve tüm

deney grupları (grup no.3-6) arasındaki fark hem ♀ popülasyonu hem de ♂ popülasyonu için istatistiki olarak $p < 0,05$ düzeyinde önemli bulunmuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. CHF uygulanmış *D. melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Klorfenson (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	78	49,15±2,31	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6* 4-6*	100	76	48,48±2,20	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6* 4-6*
DMSO (2)	100	74	48,83±2,31		100	74	48,48±2,20	
2,5 ppm (3)	100	42	27,27±2,00		100	39	24,54±2,14	
5 ppm (4)	100	36	24,36±2,00		100	33	20,94±2,14	
7,5 ppm (5)	100	33	21,15±2,00		100	30	18,57±2,14	
10 ppm (6)	100	30	18,70±2,00		100	27	15,36±2,14	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0.05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.5. CHF içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.3.2. Klorfenson'un *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

Çizelge 4.6'da görüldüğü gibi, ♀ popülasyonunda maksimum ömür uzunluğu kontrol grubu için (grup no.1) 69 ve DMSO kontrol grubu için de (grup no.2) 67 gün iken deney gruplarından elde edilen sonuçlara göre, CHF uygulanan aynı eşey grubunda maksimum ömür uzunluğu, en düşük doz uygulanan deney grubunda (2,5 ppm; grup no.3) 40, en yüksek doz uygulanan deney grubunda (10 ppm; grup no.6) 27 gün; ♂ bireylerde ise bu değerler sırasıyla kontrol grubunda (grup no.1) 67 ve DMSO kontrol grubunda (grup no.2) 65 gün, 2,5 ppm deney grubunda 33 ve 10 ppm deney grubunda da 24 gün olarak bulunmuştur. Maksimum ömür uzunluğunda gözlenen bu kısalmanın kontrol gruplarına göre hem ♀ popülasyonu hem de ♂ popülasyonu için $p < 0,05$ düzeyinde önemli olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu değerlere göre çizilen ömür uzunluğu eğrileri de Şekil 4.6'da görülmektedir.

CHF uygulanan yabanıl ve mutant soylara ait ♀ ve ♂ popülasyonları birbirleriyle karşılaştırıldığı zaman mutant bireylerin maksimum ömür uzunluğundaki kısalma yabanıl bireylere göre daha fazla bulunmuştur (Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6). Şöyle ki; CHF'nin en düşük (grup no.3:2,5 ppm) ve en yüksek (grup no.6:10 ppm) deney gruplarında maksimum ömür yabanıl ♀ popülasyon için sırasıyla 42 ve 30 gün, mutant ♀ popülasyonunda ise 40 ve 27 gün olarak tespit edilmiştir. Aynı deney grupları dikkate alındığında ise yabanıl ♂ popülasyonunda 39 günden 27 güne gerileyen maksimum ömür, mutant ♂ popülasyonunda 33 günden 24 güne kadar indirgenmiştir.

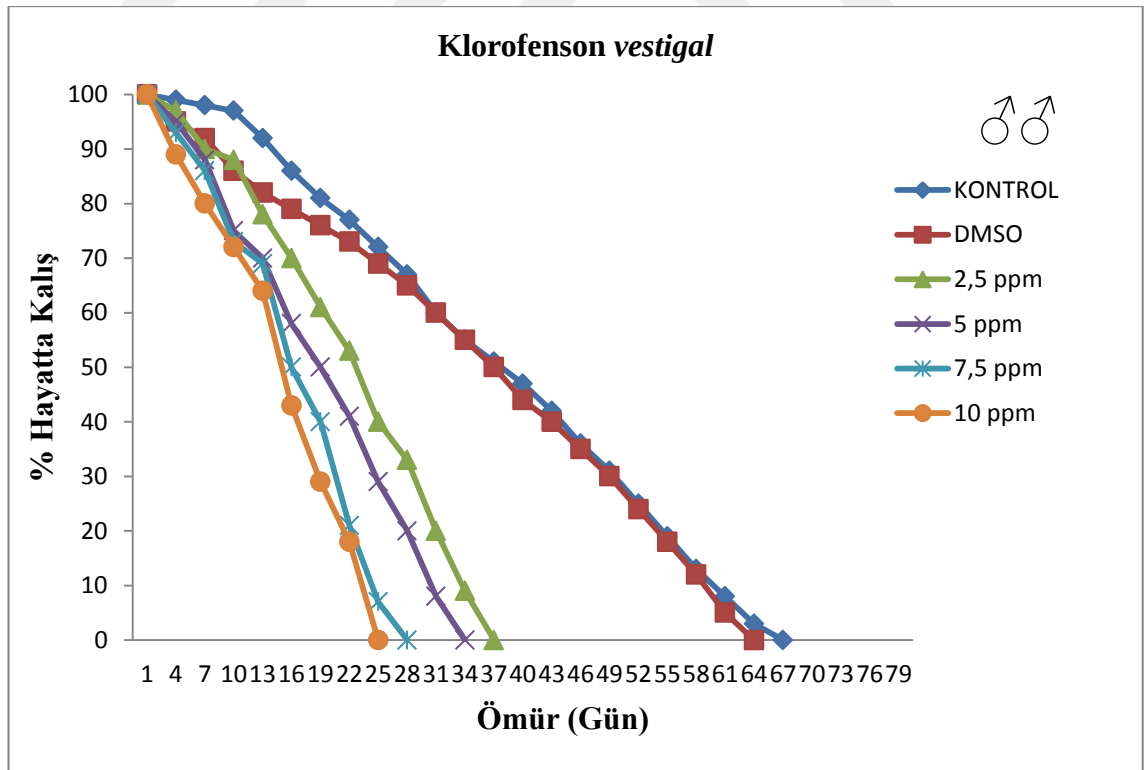
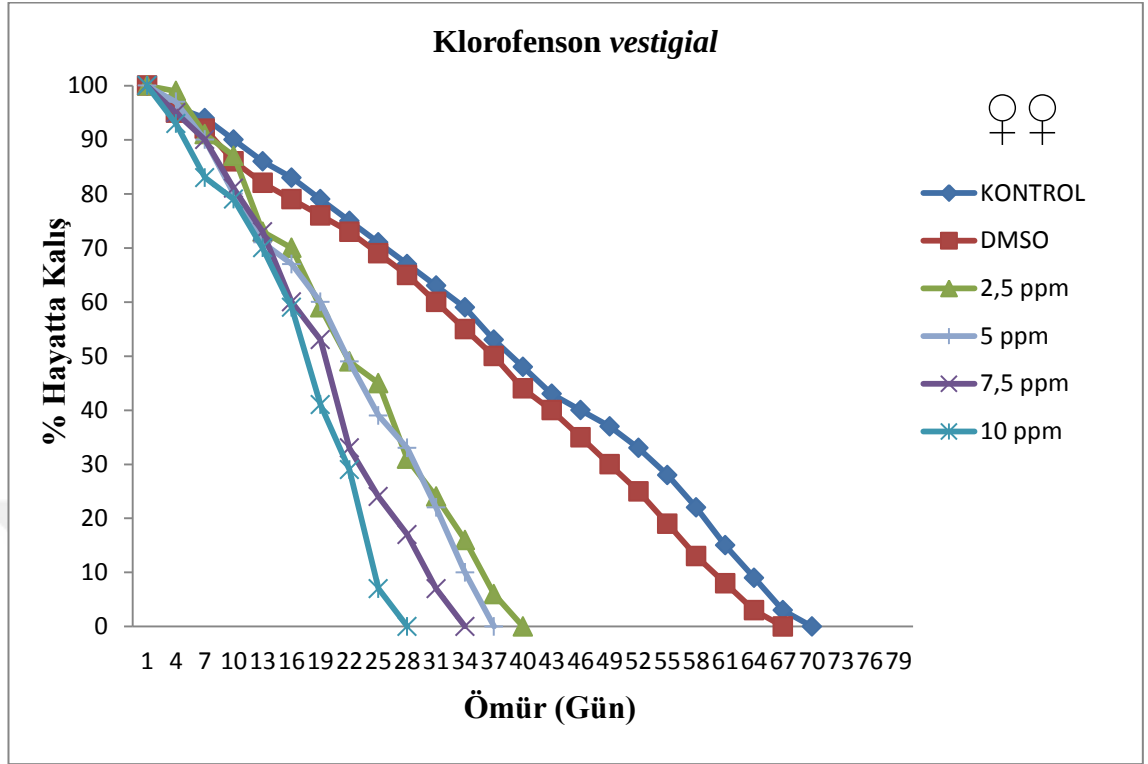
CHF'nin artan konsantrasyonuna bağlı olarak maksimum ömür uzunluğunun yanı sıra ortalama ömür uzunluğunun da kısaldığı görülmüştür. Ortalama ömür uzunluğuna ait değerler ♀ bireylerde kontrol grupları için (grup no.1 ve no.2) $45,85 \pm 1,71$ ve $45,71 \pm 1,68$ gün iken en düşük ve en yüksek deney gruplarında (grup no.3 ve no.6) $25,23 \pm 1,93$ ve $16,79 \pm 1,93$ gün ; ♂ bireylerde ise yine 1 ve 2 nolu kontrol grupları için bu değerler $45,68 \pm 1,67$ ve $39,98 \pm 1,63$; 3 ve 6 nolu deney grupları için de $21,87 \pm 2,05$ ve $14,82 \pm 2,05$ olarak tespit edilmiştir. DMSO kontrol (grup no.2) ve tüm deney grupları

(3-6nolu) arasındaki fark hem ♀ popülasyonu hem de ♂ popülasyonu için istatistiki olarak $p < 0,05$ düzeyinde önemli bulunmuştur (Çizelge 4.6). CHF'nin ortalama ömür uzunluğu üzerine etkileri, yabanıl ve mutant soylarında örneğin en yüksek deney grubu olan 10 ppm (grup no.6) için karşılaştırıldığı zaman sırasıyla ♀ popülasyonunda $18,70 \pm 2,00$ 'dan $16,79 \pm 1,93$ 'e; ♂ popülasyonunda da $15,36 \pm 2,14$ 'den $14,82 \pm 2,05$ 'e gerilemiştir (Çizelge 4.5 ve 4.6). Bu çizelgelerde ayrıca yabanıl ve mutant soylara ait grup içi ve gruplar arası önem kontrolü için yapılan istatistiki karşılaştırmalar da görülmektedir.

Çizelge 4.6. CHF uygulanmış *D. melanogaster*'in vestigial mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Klorfenon (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu $\pm$ SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	69	$45,85 \pm 1,71$	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6* 4-6*	100	67	$45,68 \pm 1,67$	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6*
DMSO (2)	100	67	$45,71 \pm 1,68$		100	65	$39,98 \pm 1,63$	
2,5 ppm (3)	100	40	$25,23 \pm 1,93$		100	33	$21,87 \pm 2,05$	
5 ppm (4)	100	33	$21,63 \pm 1,93$		100	30	$19,02 \pm 2,05$	
7,5 ppm (5)	100	30	$18,99 \pm 1,93$		100	27	$16,17 \pm 2,05$	
10 ppm (6)	100	27	$16,79 \pm 1,93$		100	24	$14,82 \pm 2,05$	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0.05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.6. CHF içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.4. Dimetoat'ın Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisi

Diğer üç insektisit grubunda olduğu gibi yine *D.melonogaster*'in yabanıl ve mutant ergin bireyleri kullanılarak canlı sistemler üzerinde dimetoat insektisitinin de maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine etkileri dişi ve erkek popülasyonları için ayrı ayrı çalışılmıştır. Elde edilen verilere göre, her iki soy için maksimum ve ortalama ömür uzunlukları hesaplanmış ve bu değerlere bağlı olarak hem dişi hem de erkek bireyler için ömür uzunluğu çizelgeleri (Çizelge 4.7 ve 4.8.) ve hayatta kalış eğrileri (Şekil 4.7 ve 4.8.) hazırlanmıştır.

4.4.1. Dimetoat'ın Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

Çalışmamızda maksimum ömür uzunluğu, kontrol (grup no.1) ve DMSO kontrol (grup no.2) gruplarında yabanıl ♀ popülasyonu için 78 ve 74; ♂ popülasyonu için de 76 ve 74 gün olarak bulunmuştur. 1 ve 2 nolu kontrol grupları arasındaki bu fark $p>0,05$ düzeyinde önemsizdir. Maksimum ömür uzunluğuna ait değerler, en düşük (0,5 ppm: grup no.3) ve en yüksek (2 ppm: grup no.6) DİM deney gruplarında ise ♀♀ için 27 ve 18 gün; ♂♂ için de 21 ve 15 gün olarak belirlenmiştir. Bu değerler dikkate alındığı zaman deney gruplarının tümünde DMSO kontrol grubuna göre düşüş meydana geldiği görülmektedir (Çizelge 4.7.) ve maksimum ömür uzunluğu bakımından DMSO kontrol grubu ve tüm DİM deney grupları arasında gözlenen farklılık istatistiki olarak önemlidir ($p<0,05$). Bu değerlere göre ♂ ve ♀ popülasyonları için çizilen ömür uzunluğu eğrileri de Şekil 4.7'de verilmiştir.

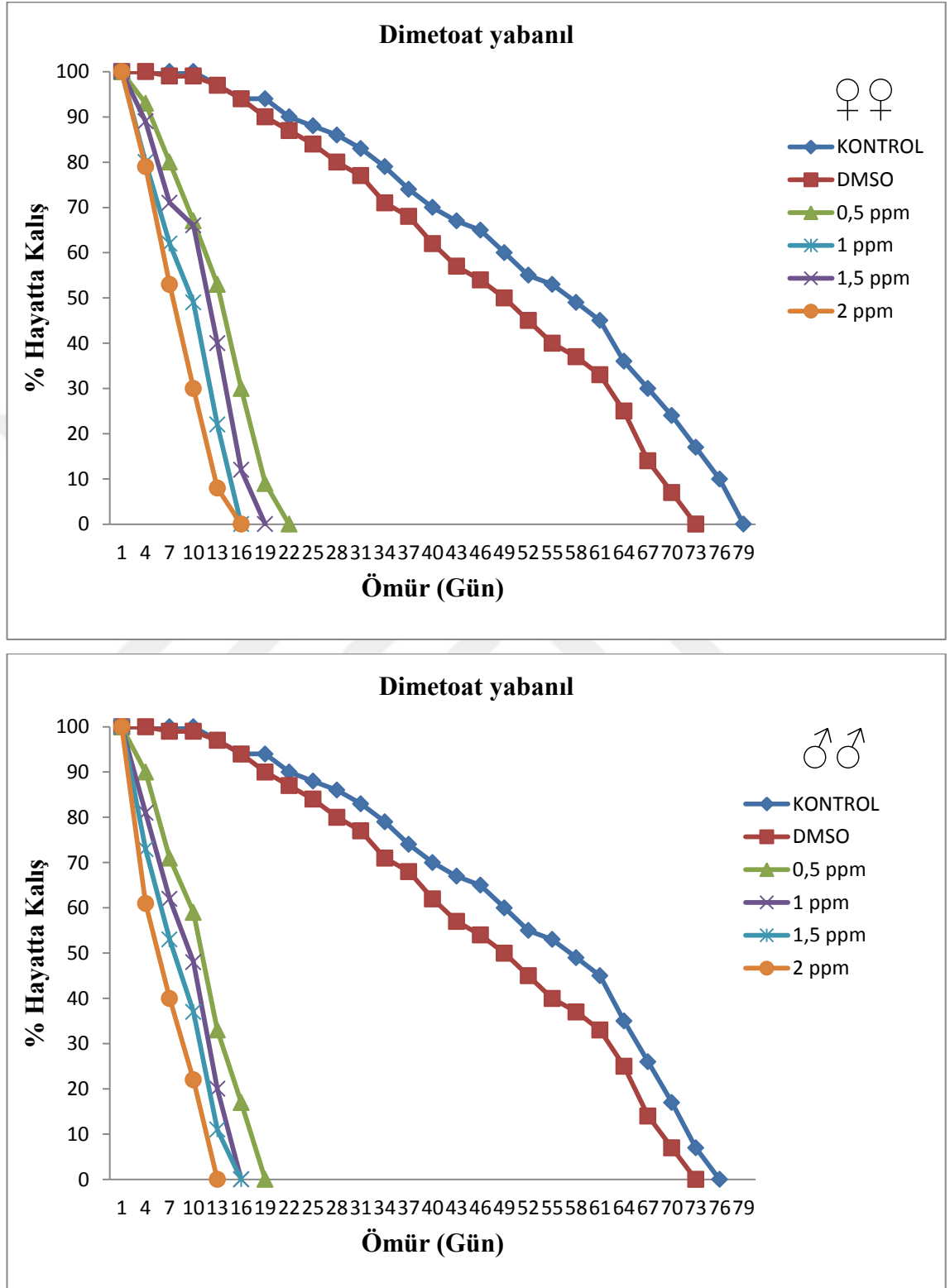
Oregon R yabanıl soyuna ait ortalama ömür uzunluğu ise ♀ popülasyonu için DMSO kontrol grubunda (grup no.2) $48,83\pm2,31$ iken DİM'in en düşük (grup no.3) ve en yüksek (grup no.6) deney gruplarında $14,19\pm1,71$ ve $9,39\pm1,71$; ♂ popülasyonunda ise bu değerler sırasıyla $48,30\pm2,20$, $12,90\pm1,89$ ve $8,36\pm1,89$ olarak bulunmuştur (Çizelge 4.7). DİM deney gruplarında ortalama ömür uzunluğu bakımından gözlenen düşüş de tıpkı maksimum ömür uzunluğunda olduğu gibi DMSO kontrol (grup no.2) grubuna

göre $p < 0,05$ düzeyinde önemlidir. Deney gruplarına ait ortalama ömür uzunluğu değerleri, yalnızca DMSO kontrol grubu ile karşılaştırılmamış aynı zamanda birbirleriyle de karşılaştırılarak grup içi ve gruplar arası önem kontrolleri yapılmış ve bu sonuçlarda Çizelge 4.7’de sunulmuştur.

Çizelge 4.7. DİM uygulanmış *D. melanogaster*’in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Dimetoat (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	78	49,15±2,31	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6*	100	76	48,48±2,20	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-4* 2-5* 2-6* 3-6*
DMSO (2)	100	74	48,83±2,31		100	74	48,30±2,20	
0,5 ppm (3)	100	27	14,19±1,71		100	21	12,90±1,89	
1 ppm (4)	100	24	12,45±1,71		100	18	11,94±1,89	
1,5 ppm (5)	100	21	10,59±1,71		100	15	10,05±1,89	
2 ppm (6)	100	18	9,39±1,71		100	15	8,36±1,89	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0.05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.7. DİM içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in Oregon R yabanıl soyu dişi ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

4.4.2. Dimetoat'ın *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında ömür uzunluğu üzerine etkisi

Çizelge 4.8. incelendiği zaman, DİM deney gruplarına ait distile su kontrol (grup no.1) ve DMSO negatif kontrol (grup no.2) gruplarında maksimum ömür uzunluklarına ait değerlerin ♀♀ için sırasıyla 69 ve 67 gün, ♂♂ için ise 67 ve 65 gün olduğu görülmektedir. Kontrol ve DMSO kontrol grubu arasındaki fark her iki eşey bakımından da istatistiki olarak önemsizdir ($p>0,05$). 3, 4, 5 ve 6 nolu deney gruplarında ise maksimum ömür uzunlukları sırasıyla, ♀♀ için 24, 21, 21, 18; ♂♂ için ise 18, 15, 13 ve 11 gün olarak tespit edilmiştir. DMSO kontrol ve deney gruplarına ait bu sonuçlar karşılaştırıldığı zaman, *D. melanogaster*'in yabanıl soyunda olduğu gibi *vestigial* mutant soyuna ait bireylerde de DİM uygulaması ile konsantrasyon artışına paralel olarak maksimum ömür uzunluğunun kısaldığı görülmüştür. Maksimum ömür uzunluğu açısından *vestigial* mutant bireylerin DMSO kontrol ve PER deney grupları arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre çizilen ömür uzunluğu eğrileri hem ♂ hem de ♀ bireylerde kontrol ve deney grupları arasındaki farkı çarpıcı bir şekilde göstermektedir (Şekil 4.8).

Yabanıl ve mutant soylar maksimum ömür uzunluğu bakımından kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman, örneğin 0,5 ppm DİM deney grubunda ♀ popülasyonu için 27 günden 24 güne; ♂ popülasyonu için de 21 günden 18 güne kadar gerileme gözlenmiştir (Çizelge 4.7 ve 4.8). Bu gerileme her iki soya ait ♀ popülasyonunda tüm deney gruplarında gözlenirken yabanıl ♂ popülasyonunda yalnızca son iki deney grubunda (5 ve 6 nolu) herhangi bir değişiklik belirlenememiştir.

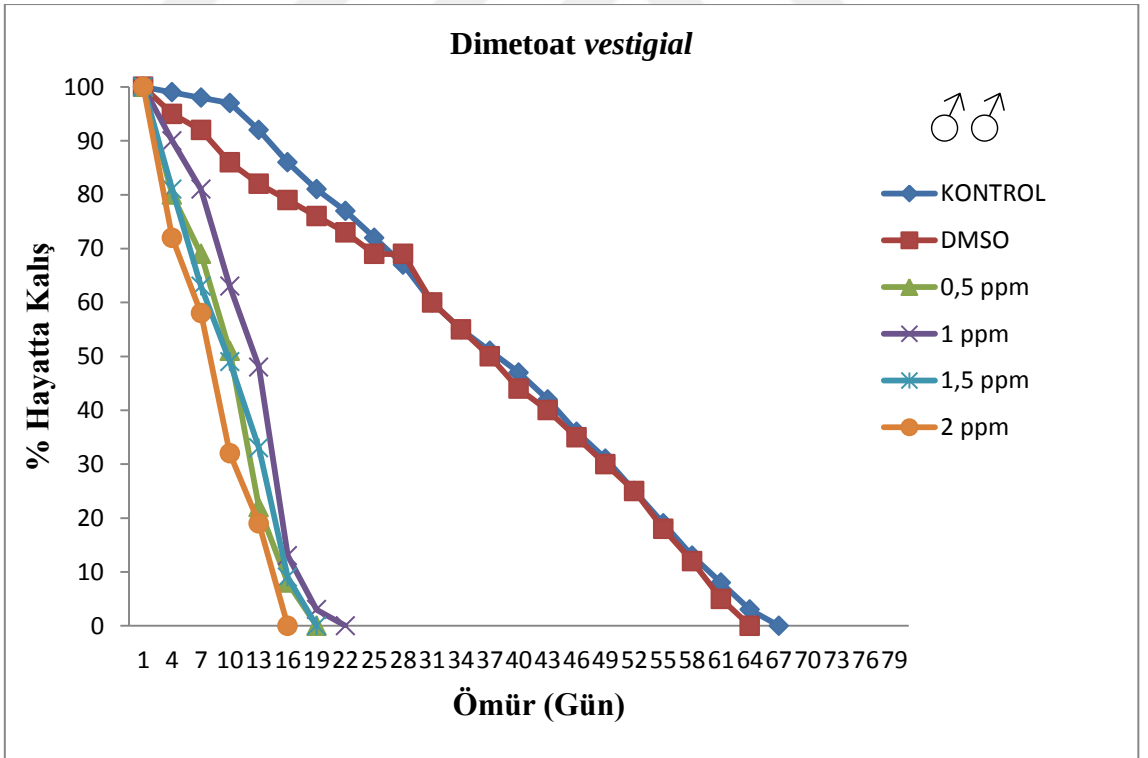
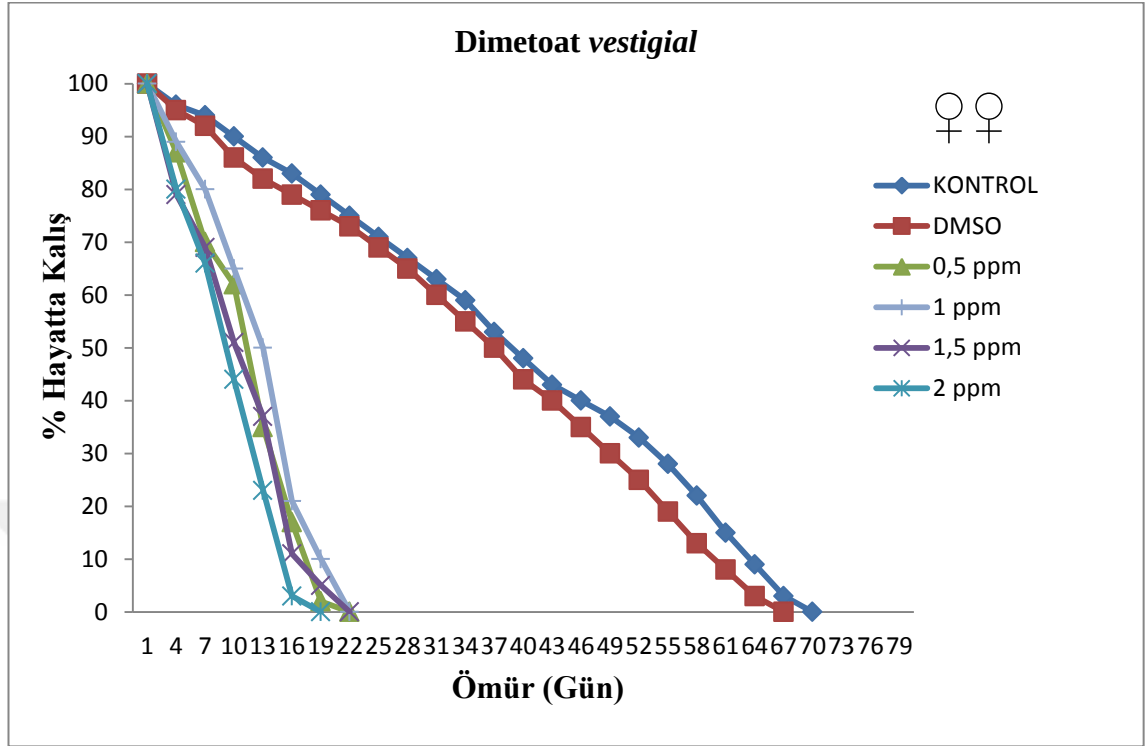
Mutant dişi ve erkek bireylere ait ortalama ömür uzunluğu sonuçları ise kontrol ve DMSO kontrol gruplarında ♀♀ için sırasıyla $45,85\pm1,71$ ve $45,71\pm1,68$; ♂♂ için sırasıyla $45,68\pm1,67$ ve $39,98\pm1,63$ olarak bulunmuştur. Her iki kontrol grubuna ait ortalama ömür uzunluğu arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p>0,05$). Ancak DİM uygulanan 3, 4, 5 ve 6 nolu deney gruplarında ise yine konsantrasyon artışına bağlı olarak ortalama ömür uzunlukları hem ♀ hem ♂ popülasyonlarında

kısalmıştır. Şöyle ki; en uzun ömür ♀ bireylerde $12,96 \pm 1,69$, ♂ bireylerde ise $11,10 \pm 1,88$ olarak 0,5 ppm DİM (grup no.6) uygulanmış deney gruplarında tespit edilmiştir (Çizelge 4.8.) ki bu değerler sırasıyla ♀ ve ♂ popülasyonunun kontrol ($45,85 \pm 1,71$ ve $45,68 \pm 1,67$) ve DMSO kontrol ($45,71 \pm 1,68$ ve $39,98 \pm 1,63$) grubuna ait değerlerden daha kısadır. En kısa ömür ise yine ♀ bireylerde $8,03 \pm 1,69$ gün, ♂ bireylerde de $6,64 \pm 1,88$ gün olarak 2 ppm DİM (grup no.6) uygulanmış deney gruplarında görülmüştür. Çizelge 4.8. detaylı olarak incelendiği zaman tüm deney gruplarında DİM insektisitinin konsantrasyon artışına paralel olarak ortalama ömür uzunluğunda kısılmanın meydana geldiği görülmektedir. Karşılaştırmalar deney grupları arasında da yapılarak gruplar arası önem kontrollerine ait değerlerde bu çizelge de yer almıştır.

Çizelge 4.8. DİM uygulanmış *D. melanogaster*'in *vestigial* mutant soyu dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması

Dimetoat (ppm)								
Deney grupları	Dişi Popülasyonu				Erkek Popülasyonu			
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Gruplar arası önem kontrolü
Kontrol (1)	100	69	$45,85 \pm 1,71$	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-5* 3-6*	100	67	$45,68 \pm 1,67$	1-3* 1-4* 1-5* 1-6* 2-3* 2-4* 2-5* 2-6* 3-6*
DMSO (2)	100	67	$45,71 \pm 1,68$		100	65	$39,98 \pm 1,63$	
0,5 ppm (3)	100	24	$12,96 \pm 1,69$		100	18	$11,10 \pm 1,88$	
1 ppm (4)	100	21	$11,34 \pm 1,69$		100	15	$9,33 \pm 1,88$	
1,5 ppm (5)	100	21	$9,39 \pm 1,69$		100	13	$8,22 \pm 1,88$	
2 ppm (6)	100	18	$8,03 \pm 1,69$		100	11	$6,64 \pm 1,88$	

Maks: Maksimum, S.H.: Standart Hata, *: Gruplar arasındaki fark 0.05 düzeyinde önemlidir



Şekil 4.8. DİM içeren besiyerinde yaşayan *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyu dışı ve erkek bireylere ait hayatta kalış eğrileri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yaşlanma, insanlarda beyazlamış saçlar, kırışık deri ve alzheimer gibi gerontolojik hastalıkların fenotipik olarak gözlenebildiği bir süreçtir. İnsanoğlu için dünyadan koparıldığı trajik sonun habercisi olan yaşlanma, aslında doğal bir olgudur. Bu süreç boyunca insan dâhil birçok organizmada özellikle uyum karakterlerindeki gücün düşmesi ile sonuçlanan fizyolojik bozunmalar meydana gelmektedir (Rose 1991). Comfort (1970)'a göre bir doğa gerçeği olan yaşlanma, gündelik hayatımızda oldukça kaygı verici bir olgu, bilimsel olarak ise heyecan verici ve merak uyandırıcı karmaşık birçok nedene bağlı olarak işler. Zwaan (1999)'a göre de, tamamen içsel değişimlerin birikimi olan, canlının yaşayabilirliğine karşı işleyen yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanmaktadır.

Farklı mekanizmalar ve sonuçları kapsadığı için çeşitli bilim dalları, günümüzde halen birçok cevapsız soruya sahip olan yaşlanma ile ilgili bilinmeyenleri cevaplamaya çalışmaktadır. Genetik bilimine göre yaşlanma, genetik programlarla düzenlenen ve organizmayı yapısal ve fonksiyonel farklılıklarla ölüme götüren olaylar bütünüdür (Bozcuk 1981). Mangel (2001)'e göre istatistiksel olarak yaşlanma, ölüm oranındaki artışın artan yaşa paralel olarak artışı diye tanımlanırken, evrimsel biyologlara göre yaşlanma, üreme potansiyeli ve yaşayabilirlikteki düşüş olarak tanımlanır (Rose and Charleswarth 2002). Son zamanlarda ise yaşlanma, yaş artışı ile birlikte olumlu, olumsuz ya da bağımsız kümülatif değişimler olarak tanımlanmaktadır (Ricklefs and Finch 1995). Çünkü bütün canlı türlerinde yaşlanma evrensel ve kaçınılmaz bir olgu iken birkaç istisna bulunmaktadır. Yaşam periyotları yaklaşık dört yıl olan *Hydra* 'ların uyum bileşenlerinde herhangi bir düşüşün gözlenmemesi bu durum için istisnai bir örnektir (Martinez 1998). Ayrıca zamanla bölünebilme yeteneği düşen memeli somatik hücrelerine karşın tümör hücrelerinin bölünme potansiyelindeki azalma yaşa bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bunların yanı sıra negatif yaşlanma, üç mercan türünün yaş artışına bağlı olarak büyüyen kolonilerde yumurta veriminde de artış olduğunun bulunması ile tanımlanmıştır (Vaupel *et al.* 2004).

Bilindiği üzere yaşlanma kalıtlabilir bir özelliktir (Helfand and Rogina 2003). Bu konuda ilk çalışma Alexander Graham Bell tarafından, yapılmıştır (Priest *et al.* 2002). Bir bilim adamı olan Hyde'in soy ağacını çıkaran soy bilimci Graham Bell, basit bir istatistiksel gruplandırma yaparak ömür uzunluğu üzerinde çalışmıştır. Bu çalışma da William Hyde'in aile ağacına göre ömrü uzun olan ebeveynlerin çocuklarının da daha uzun ömürlü olduğu sonucuna varılmıştır. Monozigotik ve dizigotik ikizlerle yapılan bir çalışmada, monozigotik ikizlerin ömür uzunluklarının birbirine daha çok benzediği New York eyaletinde görülmüştür. Böylece, ilk yaşlanma çalışmalarıyla ömür uzunluğu ve genetik benzerlik arasında kuvvetli bir korelasyon (organizmanın değişik özellik ve yapılarında görülen karşılıklı ilişki) olduğu öne sürülmüştür (Philippe and Opitz 1978).

Yaşlanmayı çevresindeki olaylardan bağımsız düşünemeyiz. Fakat deneysel olarak yaşlanmayı tanımlayabilmek amacıyla gerontologlar, bir ilke üzerinde durmuşlardır. Bu ilkeye göre, hayat tablosu kullanılan canlıya ait populasyon ile yapılır ve hayatta kalış eğrisi bu veriler ışığında çizilir. Populasyonun yaşlandığı, çizilen eğrinin dikdörtgen görünümlü oluşuyla anlaşılır. Hayatta kalış eğrisinin dikdörtgen oluşu, kronolojik zamana bağlı olarak ölüm oranında artış anlamını taşır (Pearl and Miner 1935; Comfort 1964). Yaşlanma aşaması ve olayının nicel olarak yansımaları bize hayat tablosunu verir. Sonuçta gözlenen hayatta kalma eğrisinin şekli, üzerine çalışılan populasyondaki hayatta kalış süresinin yani çevresinden bağımsız olmayan genetik yapının birleşiminden meydana gelir (Maynard-Smith 1966; Hayflich 1980).

Farklı model organizmalar ve yaşam karakterleri yaşlanma sürecini tanımlamak için kullanılmaktadır. Gelişim süresi, yumurta verimi (fekundite), vücut büyüklüğü, hayatta kalma başarısı ve ömür uzunluğu bu karakterlerin başlıcalarıdır. Uyum bileşenleri olarak da tanımlanabilen bu özelliklerden ömür uzunluğu, canlıların yaşlanmasını nicel bir veri olarak değerlendirmemizi sağlar. Ayrıca uyum bileşenlerinden olan yumurta verimi ve hayatta kalabilirlik, yaşlanma süresi boyunca ve yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yaşlanmanın izini sürmek için bu özelliklerde gözlenen farklılıklar oldukça faydalıdır. Yaşlanma üzerine yapılan çalışmaların çoğunda model tür olarak *D. melanogaster* kullanılmaktadır.

Meyve veya sirke sineği olarak bilinen ve tüm deneylerimizde kullandığımız, genetik çalışmalarda çok tercih edilen *Drosophila melanogaster*, besin maliyetinin ucuzluğu, az sayıda ve kolay incelenen kromozom yapısına sahip oluşu, kısa sürede üremesi ve yavru vermesi, küçük yapılı oluşu ve değişik ekolojik koşullara uyum gösterebilmesi gibi avantajları sebebiyle bilimsel çalışmalar için sıklıkla kullanılmakta ve bu özellikleri ile diğer organizmalardan üstün özelliklere sahip bir model organizmadır. Ayrıca bazı hayvanlar ve insan gibi *D. melanogaster*'de ökaryotik bir canlıdır. Ökaryotik canlılarda genel olarak hücre metabolizması aynıdır. Bu nedenle *D. melanogaster* çeşitli kimyasalların mutajenite etkilerini test etmek için sıklıkla kullanılan uygun bir deney hayvanıdır. Bütün bunların yanı sıra *D. melanogaster* genetiğin farklı alt dallarında, gen mühendisliği, moleküler genetik gibi moleküler biyoloji dallarında ayrıca popülasyon genetiği, sitogenetik gibi bilim dallarında da üzerinde oldukça fazla çalışılan model organizmalardan biridir. Yaşlılık ile ilgili gen çalışmaları da daha çok nematodlarda ve özellikle *D. melanogaster* ile yapılmış/yapılmaktadır.

Ömür uzunluğunun genetiği *D. melanogaster*'in mutant türlerine ait çeşitli gen birleşimleri kullanılarak araştırılmıştır. Otozomal kromozomlarda bulunan genlere ait *ebony*, *sepia*, *vestigal* ayrıca X kromozomunda bulunan genlere ait *miniature*, *white eyes* araştırmalarda başlıca kullanılan mutant türlerdir. Yabanıl soyların mutant bireylere göre daha uzun ömür uzunluğuna sahip olduğu mutantlarla yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Ömür uzunluğu üzerine yapılan çalışmalarda yaşlanma sürecine sadece gen ailesi değil tüm genetik olaylar tesirlidir (Bozcuk 1981). Ömür uzunluğunun genetik bir kontrol mekanizmasının olduğu mutant türlerle yapılan çalışmalar sonucunda ortaya koyulmuştur (Kirkwood 2005). Ancak bu düzenlenme, bilimsel bir çok soru işaretinin çözümü, yaşlanmanın hız ve oranlarındaki çeşitliliğin farklı canlı gruplarındaki organizasyon düzeylerinin ayrı ayrı incelenmesi ile anlaşılacaktır. Fizyolojik mekanizmalar ve bu mekanizmalarda etkili olan enzim grupları üzerine yapılan çalışmalar bu sebeple önem arz etmiştir. Konu üzerine yapılan ilk çalışmada, *D. melanogaster* erkek bireylerinde yaşa bağlı değişim araştırılmış kanat kaslarında bulunan aktomiyozin ATPaz ve kalsiyuma bağlı olarak artan enzim aktivitesinin, önemli derecede pupa çıkışından itibaren arttığı görülmüştür (Grotewiel et

al. 2005). Diğer taraftan, yapılan çalışmalar, holometabol canlılar olan böceklerdeki uçuş yeteneğinin genetik bir kontrol mekanizmasına bağlı olarak düzenlendiği sonucunu göstermektedir. Buna ilaveten, Kandemir (1993) yaptığı çalışmada da *vestigial* mutant soyun Oregon R yabanıl soyuna göre daha kısa ömürlü olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızı destekler doğrultudadır.

Drosophila'da ömür, aynı genotipe ait popülasyonlar farklı çevre koşullarında geliştirildiğinde farklılık gösterdiği gibi farklı türlerde, hatta aynı türün mutant soyları ve eşeyleri arasında da farklılıklar gösterebilir (Ünlü ve Bozcuk 1979; Yeşilada vd 1994).

Kimyasal reaksiyonlar gibi yaşlanma olaylarının da sıcaklıkla ilgili olduğu Pearl and Miner (1935) tarafından belirtilmiştir. *D. melanogaster*'in kullanıldığı deneyler de bu görüşü desteklemektedir (Norry and Loeschcke 2002). Şöyle ki; yüksek sıcaklıkta aktif ve yüksek metabolizma hızına sahip olan *Drosophila* ömrü, sıcaklığa bağlı olarak kısaltılmaktadır. (Pearl and Miner 1935). Hızlı yaşa genç öl... Mekanistik bir teori olan yaşam hızı teorisi, yaşlanmanın metabolik hızla ilişkili olduğunu öne sürerek ayrıca canlılarda küçük ve büyük vücutlu olmanın ölümle bağlantısını ortaya koymaktadır. Teoriye göre, küçük vücuda sahip olan canlıların büyük vücutlu olanlara göre daha yüksek metabolizmaları sebebiyle daha hızlı öldükleri öne sürülmektedir (Masoro 2000). Economus and Lints (1986), yaptıkları çalışmada optimum sıcaklık sınırları 16 ve 29°C olan *Drosophila* ♀ ve ♂ bireyleri için 12°C'nin altında ve 32,5°C'nin altında ve üzerinde ölüm oranının ani bir yükseliş olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, tüm deney grupları deneyler süresince 25±1°C standart sıcaklık kabinlerinde korunmuştur. Bu şekilde ömür uzunluğu üzerinde farklı sıcaklıklardan kaynaklanabilecek etki ortadan kaldırılmıştır.

Fred and Timothy (1997) yaptıkları çalışmada, bira mayası içeren besi yerinde bekletilen 10 *Drosophila* popülasyonunun ömür uzunluğundaki değişimi, metabolik artıkların olmaması durumunda ömrün artışı olarak bildirmişlerdir. Buna bağlı olarak ömür uzunluğu deneylerinde besi ortamının sık sık yenilenmesi ömür üzerinde pozitif

etki yapmaktadır. Yine *D. melanogaster*'de ömür uzunluğunu önemli derecede etkileyen başka bir parametrenin de besin çeşidi olduğu yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Çok düşük oranlarda %1 agar içeren besi yerlerinde *Drosophila* gelişiminin normal ve ölüm hızının minimum miktarda olduğu, buna karşın %8'lik agar içeren besi yerinde eşeyler arasındaki ömür uzunluğu farklılığının en az oranda olduğu ve ♂♂'in ise en uzun ömre sahip oldukları gözlenmiştir (David *et al.* 1975). Deneylerimiz, besi oranlarından ve besi yeri farklılığından kaynaklanabilecek değişimleri önlemek amacıyla yalnızca SDB kullanılarak sürdürülmüştür.

Koç (1998) yaptığı çalışmada, sıcaklık ve besin tipi değiştirilmeden beslenen ve çeşitli fotoperiyot koşullarında tutulan *D.melanogaster* dişi ve erkeklerinde metabolik hızın farklı olduğunu bu sebeple ömür uzunluğunun değişebileceğini belirtmiştir. Deneylerimizde kullandığımız *D. melanogaster*'in hem yabanıl hem de mutant türleri 24 saat karanlık etüvde tutulmuş ve sadece besi yeri değişimi esnasında aktarımı sağlanırken etüv ortamından çıkarılmış olup bu sayede ömür uzunluğu değişimi üzerinde ışığın etki derecesi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Yumurtlamanın *D. melanogaster* dişilerinin ömür uzunluğunda negatif etkili olduğu ve yumurtlamayan dişilerin daha uzun ömürlü olduğu belirtilmiştir (Ueyama and Fuyama 2003). *D. melanogaster*'de ömür uzunluğunu azaltan başka bir etken ise erken yumurtlama ve erken çiftleşmedir (Prowse and Partridge 1997; Arking *et al.* 2002; Novoseltsev *et al.* 2003). Bunun yanı sıra ömür uzunluğunu anasal yaş da etkilemektedir. Bu çalışmada, aynı yaşta olan virgin ♀ ve ♂ bireyler dört saat aralıkla toplanmış ve virgin olan ergin bireylere insektisit uygulaması yapılmıştır. Deneylerimizde kullandığımız tüm bireyler daha önce çiftleşmediğinden ölen birey sayısını kaydederken problem yaşanmamıştır.

Çalışmamızda, grupların ömür uzunluklarını etkileyebilecek dış (çevresel) ya da iç faktörler uygulama ortamında minimum seviyeye düşürülmüş ve *vestigial* mutant soyu erkek ve dişi bireylerinin, Oregon R yabanıl soyu erkek ve dişi bireylerine göre daha kısa ömürlü oldukları görülmüştür. Bu durumda, eşit iç ve dış koşullarda tutulan aynı

genotipli sineklerin ömür uzunluklarındaki değişikliklerin sadece ortama ilave edilen insektisitlerden (BİF, PER, DİM, CHF) kaynaklanabildiğini söyleyebiliriz. Ömür uzunluğu çalışmalarından elde ettiğimiz bulgulara göre; maksimum ömür uzunluğu yabanıl kontrol grubunda ♀♀ için 78, ♂♂ için de 76 gün ve *vestigial* kontrol grubunda ise ♀♀ için 69, ♂♂ için de 67 olarak bulunmuştur. Ancak BİF, PER, DİM ve CHF insektisitlerinin doz artışına bağlı olarak *D. melanogaster*'in ♀ ve ♂ popülasyonlarında maksimum ömür uzunluğunu kontrol grubuna göre kısalttıkları görülmüştür. Şöyle ki; örneğin BİF uygulanmış yabanıl ♀♀'de maksimum ömür uzunluğu artan doza bağlı olarak (4, 5, 6 ve 7 ppm) 51 günden 39 güne; ♂♂ için ise 48 günden 36 güne (Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3.); *vestigial* soyu için ise bu değerler ♀♀ için 45 günden 36 güne; ♂♂ için ise 42 günden 30 güne düşmüştür (Çizelge 4.4 ve Şekil 4.4). Farklı kimyasal gruplara dahil olan diğer üç insektisitin kontrol ve uygulama grupları için de benzeri sonuçlar elde edilmiş (Bölüm 4.) ve istatistiki olarak bu gruplar arasındaki değişim önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Yapılan literatür araştırmalarında insektisitler ile çeşitli canlı grupları arasında farklı etkileşimler olduğu görülmüştür. Zettler and Lecato (1974), yaptığı çalışmada malation ve diklorvos insektisitlerinin subletal dozlarının *Attagenus megatoma* (halı böceği)'da ömür uzunluğunu %63 ile %74 oranında kısalttığını, aynı zamanda üreme sistemini ve ovulasyon süresini olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir. Fitzpatrick and Dowell (1981), Hemiptera takımına ait *Aleurocanthus woglumi*'ye 14 çeşit böcek öldürücü denenmiş ve bu böceğin Hymenoptera takımına ait parazitoidlerinden *Amitus hesperidum* ve *Prospaltella opulenta*'da bütün insektisitlerin ömür uzunluğunu ve yumurta açılımını azalttığını vurgulamışlardır. Yine asefat, metomil ve permetrin gibi insektisitlerin *Myzus persicae* (yaprak biti)'da ergin bireylerin yaşam sürelerini sırası ile %82, %87 ve %100 oranında kısalttığı belirlenmiştir (Hsieh and Allen 1986). Robert and Olson (1989), subletal dozda metopren ve malation'u Diptera takımına ait *Culex quinquefasciatus*'un 4. evre dişi larvalarına uygulamış ve bu insektisitlerin ergin böceklerin yumurta verimi ile ömür uzunluğunu %39 ile %50 oranında azalttığını, yumurta açılımını da %30 ile %36 oranında düşürdüğünü belirlemişlerdir. Organofosforlu insektisitlerden birisi olan malationla yapılan bir başka çalışmada ise 0,05 ve 0,01 ppm malation *Pimpla*

turionellae (Hymenoptera: Ichneumonidae)'da ortalama yaşam süresini 2,75 ile 3,75 güne indirmiştir. Ancak bu insektisit daha yüksek uygulamalarda 24 saat içinde %100 ölüme neden olmuştur. Ayrıca malationun yumurta verimini önemli ölçüde azalttığı da gözlenmiştir (Özkan and Emre 1997).

Stapel *et al.* (2000), tarafından yapılan bir çalışmada da Amerika Birleşik Devletleri'ndeki pamuk ekim alanlarında imidaklorpid'in düzenli olarak kullanılması ile bir Hymenopter olan *Microplitis croceipes* dişilerinde ömür uzunluğunun kısaldığı, konak arama yeteneğinin ise 2 ile 18 gün periyodunda azaldığı gözlenmiştir. %5 azadiraktin ile 72 saat beslenen *Helicoverpa armigera* (yeşil kurt) larvalarında 2. larval evrede %50, 4. larval evrede ise %40 oranında ölüm meydana geldiği belirlenmiştir (Wakil *et al.* 2008). Çakır ve Sarıkaya (2004) ise 1, 3, 5 ve 7 ppm dozlarında danizinon, diklorvos, metil paration ve azametifos gibi insektisitleri 2 ile 4 saat boyunca kronik olarak *D. melanogaster*'in ergin bireylerine uygulamış ve artan doza bağlı olarak bütün insektisitlerin ömür uzunluğunu %21 ile %75 oranında azalttığını ve yüksek oranda mortaliteye neden olduğunu gözlemişlerdir. Deneylerde dört insektisit kullanılmış, toksisite etkisi ise en yüksekten düşüğe diazinon > diklorvos > metil paration > azametifos olarak sıralanmış ve insektisitlerin konsantrasyon artışına bağlı olarak yaşama yüzdesi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, insektisitlerin farklı organizmaların çeşitli gelişim parametrelerini etkiledikleri ve özellikle ömür uzunluğunu önemli ölçüde indirgediği gözlenmiştir. Tüm bu bulgular ile bizim sonuçlarımız paralellik göstermektedir. Şöyle ki; çalışmalarımızda kullanılan insektisitlerin (PER, BİF, CHF, DİM) *D. melanogaster* üzerindeki toksik etkisi, yüksek olandan düşük olana doğru hem yabanıl hem de mutant soylar için DİM>CHF>BİF>PER şeklinde sıralanmış aynı zamanda artan konsantrasyona bağlı ömür uzunluğundaki düşüş bariz bir şekilde gözlenmiştir (Bölüm 3).

Insektisitler çeşitli canlı gruplarında konak arama yeteneğini, ömür uzunluğu, yumurta verimi ya da yumurta açılımını inhibe etmektedir. Ancak insektisitlerin bu tip etkilerinin dışında sitotoksik etkili oldukları da bildirilmiştir. Örneğin; 10, 15 ve 20 mg/kg deltametrinin 24, 30 ve 35 saat boyunca uygulanmasının albino farelerde sperm

anormallikleri ile kemik iliğinde kromozom anormallikleri ve mikronükleus oranlarını önemli derecede artırdığı belirlenmiştir (Bhunya and Pati 1990). Bu sitotoksik etkilerin ömür uzunluğunu azaltabileceği de kuvvetle muhtemeldir.

Kasımoğlu and Uysal (2014) yaptıkları bir çalışmada insan lenfosit hücrelerine uygulanan sipermetrin ve fenvalerat insektisitlerinin oluşturduğu genotoksik hasarı, mikronükleus oranındaki artış ile ifade etmişlerdir. Ayrıca artan doza bağlı olarak bu frekansın artışı, pozitif korelasyonun da bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Bir antiparazitik ilaç olan ve etkisini çeşitli parazitlerin mitokondrisinde oksidatif fosforilasyonu bloke ederek gösteren salisilanilidler, veterinerlikte ve tıpta kullanılmaktadır. Bu grup içinde yer alan potansiyel antihelmintik aktiviteye sahip olan niklozamidin, memelilerde ortaya konulmuştur. Büyükgözel ve Kayaoğlu (2014)'nin yaptıkları çalışmada niklozamidinin *in vivo* insektisit etkisi *Galleria mellonella* larvalarında araştırılmıştır. 7. dönem larva, pupa ve ergin evrelerinin ömür uzunluğunu önemli derecede düşüren niklozamidinin en yüksek dozu olan %1,0 için de yumurta elde edilememiştir.

İnsektisitlerin toksik etkileri sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri, birçok oksidatif olayı ve lipid peroksidasyonu tetikleyerek doku hasarlarına neden olmaktadır (Kanbur *et al.* 2008). Beyin dokusu, yüksek oranda metabolik aktiviteye, düşük antioksidan kapasitesine ve yenilenemeyen nöronal hücrelere sahip olduğundan oksidatif hasara karşı en hassas dokudur (Shohami *et al.* 1997). Bu nedenle de hücreleri en çok etkileyen maddelerin başında gelen pestisitlerin bir grubu olan insektisitler, zararlı böcekleri öldüren, çoğalmalarını durduran ve etkilerini çoğunlukla sinir sistemi fonksiyonlarını bozarak gösteren kimyasal maddelerdir. İnsektisitlerin bir grubu olan organik fosforlu insektisitler ve bu gruba dahil olan dimetoat, toksik etkilerini primer kolinesteraz inhibitörü olarak gösterirler (Gubler 1998). Bu kimyasal bileşikler, sinir uçlarındaki asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesini engelleyerek fosforilasyon sürecindeki enzimi inaktif hale getirip nöral iletimi bloke ederler (Simpson and Schuman 2002; Weiss *et al.* 2004). Nitekim dimetoat'ın, farelerde ve *Poecilia reticulata* (lepidistes) üzerinde güçlü bir

asetilkolinesteraz inhibitörü olduğu belirtilmiştir (Frasco and Guilhermino 2002). Dimetoat gibi bir çeşit organofasfat olan malation da farelerde serbest radikallerin ve oksidatif stresin üretilmesine, eritrositlerde antioksidan savunma sisteminin değişmesine ve lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmuştur (John *et al.* 2001; Sharma *et al.* 2005). Ayrıca dimetoat'ın, fare kemik iliğinde kromozomal anomalilere, *D. melanogaster*'in germ hücrelerinde nokta mutasyona (Athwal and Sandhu 1985) ve *Myzus persicae* (Sulz.) (yeşil şeftali biti)'da ömür uzunluğunda kısalmaya sebep olduğu belirlenmiştir (Antary and Khader 2013). Benzer şekilde imidakloprid ve asetamiprid insektisitleri de *Drosophila*'da ömür uzunluğunu doz artışına bağlı olarak hem erkek hem dişi bireylerde düşürmüştür (Uysal vd. 2015). Çeşitli araştırmacılar metil paration, dimetoat ve ometoat gibi insektisitlerin insan periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişimini (Gomez-Arroya *et al.* 1987; Piero *et al.* 1992), sipermetrin ve fenvelarat gibi insektisitlerin de yine insan periferik lenfositlerinde mikronükleus oranını artırdığını, bunun da genotoksik etkiye sebep olduğunu belirlemişlerdir (Kasımoğlu and Uysal 2015). Uysal and Kızılet (2015)'e göre, klorfenson da *Drosophila*'da somatik mutasyon ve rekombinasyon frekansını artırarak genotoksisiteye sebep olmaktadır. Asetilkolin miktarı organik fosforlu insektisitlerle meydana gelen zehirlenmelerde önemli derece bir artış gösterir ve böylece organik fosforlu insektisitlerin kolinesterazı engelleyici olarak aktivite gösterdiği sonucuna varılır (O'Brien 1974).

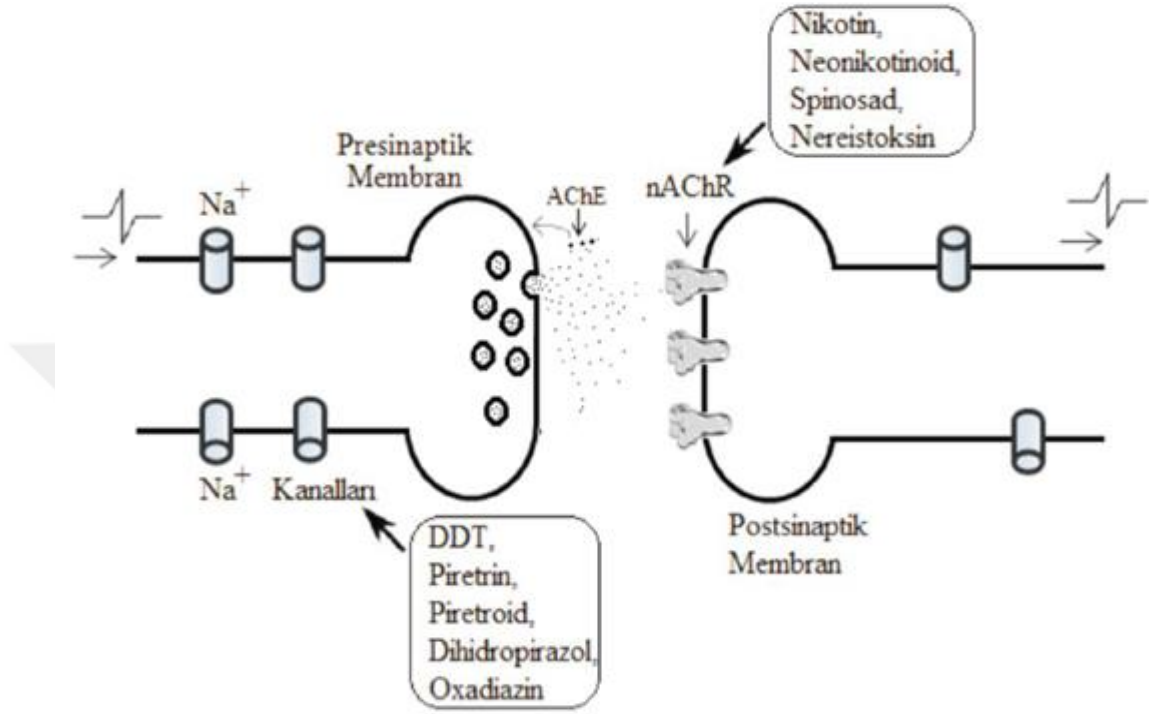
Hedef organizma üzerinde bazı kimyasal insektisitlerin verimi azaltıcı olduğu belirtilmiştir (Takada *et al.* 2001). Yine bu maddelerin organizmalar üzerinde cinsiyet oranında değişiklik, gelişim oranı (Willrich and Boethel 2001), parazitoid ve diyapozla birlikte dolaylı olarak morfolojide direkt ve konukçu fizyolojisinde etkili olduğu bildirilmektedir (Croft 1990). Ayrıca böceklerde lipid, protein ve karbohidrat seviyelerini biyopestisitler, sentetik olan çeşitli kimyasal insektisitler ve bitkisel insektisitlerin etkilediği de bilinmektedir (Barwal and Karla 2001; Vijayaraghauon and Chitra 2002; Seyoum *et al.* 2002; Wang *et al.* 2005).

Organik fosforlular, organik klorlular, piretroitler ve karbamatlılar genel olarak kullanılan insektisitlerdir. İnsektisitlerin karbamatlılar ve organik fosforlular grupları

asetilkolinesteraz enzimini bloke ederek etkili olmaktadırlar. Karbamatlar ve organik fosforular, böceğin ölümüne sinir sistemindeki sinapslarda elektriksel sinir uyarılarının iletimine engel olarak neden olurlar. Piretroidler ve organik klorlular ise asetilkolin inhibisyonunda rol oynamazken, sinir sistemi üzerinde etkili rol almaktadırlar. Şöyle ki; böceğin ölümüne, sodyum iyon geçişine engel olup sinirsel iletimi bozmaları neden olmaktadır (Uğurlu 2001).

İnsektisitlerin hedef bölgeleri, organizmada toksik etkilerini ortaya çıkarabilecekleri özgül biyokimyasal veya fizyolojik bölgelerdir (Scharf 2003). Dünya çapında yaygın olarak kullanılan ve hücre zarındaki iyon kanallarını hedef alan insektisitlerin genel olarak voltaj kapılı sodyum kanalları, gama-aminobütirik asit ve glutamat kapılı klor kanalları, nikotinik asetilkolin reseptörleri ve son yıllarda yapılan çalışmalara göre rıyanodin reseptörleri üzerinde etkili olabildikleri bildirilmiştir. (Scharf 2003; Cordova *et al.* 2006). İnsektisitlerin iyon kanalları üzerine olan etkileri üç bölümde sınıflandırılabilir: İyon kanalı üzerine agonist etki (uyarılma), iyon kanalı üzerine antagonistik etki (inhibisyon), iyon kanal modilasyonu (iyon kanallarının açılıp kapanma kinetiklerinin değiştirilmesi). Nöroeksitatörlerin (nöral aktivitede uyarılma) tüm organizma düzeyinde araştırılan davranışsal etkileri hiperaktivite, sarsılma ve paraliz olurken; nöroinhibisyonun (nöral aktiviteyi engelleme) sonuçları hareketsizlik ve zayıf paralizdir. Nöroeksitatörlerin etkileri hızlı olurken, nöroinhibitörlerin etkileri daha yavaş ortaya çıkar (Scharf 2003; Raymond-Delpech *et al.* 2005). Voltaj kapılı sodyum kanalları, uyarılabilir hücrelerde reseptör potansiyeli ve aksiyon potansiyeli oluşumundan sorumlu olan iyon kanallarıdır. Omurgalı sodyum kanalları birkaç milisaniye içerisinde açılarak zar depolarizasyonunu sağlarlar, hemen sonrasında depolarizasyon sürse bile kapanarak etkisiz hale gelirler. Çok sayıda biyolojik kökenli ve yapay toksin sodyum kanallarının farklı bölgelerini etkileyerek işlevselliğini değiştirir (Şekil 5.1). Piretroidlerin, ilk hedef bölgeleri sodyum kanallarıdır. Yapılan çalışmalar piretroidlerin, sodyum kanallarının etkinleşme kapılarının hem açılmasını hem de kapanmasını normale göre yavaşlatarak depolarizasyon süresini uzattığını göstermektedir. Normal koşullarda voltaj kapılı sodyum kanalları birkaç milisaniye açılır ve kanalın etkisizleşme durumuna geçmesi ile kapanır. Piretroidlerin varlığında

kanalın açılması uzun bir gecikmeyle olur ve sonrasında kanal birkaç saniye için açık kalır (Raymond-Delpech *et al.* 2005).



Şekil 5.1. Kolinerjik sinapstaki iyon kanallarını hedef alan insektisitler

*AChE; asetilkolinesteraz, nAChR; nikotinik asetilkolin reseptörü

Literatür taramaları sırasında organoklorlu insektisit grubuna dahil olan klorfenon ile ilgili yapılan çalışmaların son derece sınırlı olduğu belirlenmiştir. Konuyla ilgili olarak klorlanmış hidrokarbonlu yapıda ilk sentezlenen insektisit olan DDT ve etki mekanizması hakkında yapılan yoğun çalışmalardan bazılarına ait özet bilgiler şöyledir; Etan türevi çok kararlı bir bileşik olan DDT (Dicloro difenil tricloroetan) alifatik yapısındadır. Toprakta yıllarca bozulmadan kalabilmektedir. Üretiminin yasaklanması, lipidlerde erimesi nedeniyle karaciğerde ve lipid dokularında biriktiği ve kronik zehirlenmelere neden olduğu belirlendikten sonra olmuştur. Minimum derecede de olsa mide zehiri etkili olup kontak etkisi mevcuttur. Farelerde ağızdan alım yapılan akut çalışmalarda LD50 yaklaşık 250 mg'dır. DDT etki mekanizması ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen yine de tam anlamıyla ortaya koyulamamıştır. Ancak etki yerinin böceğin baş kısmı olduğu ve sinir sistemi üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bacak

bölümünden verilen DDT'nin başa doğru verilen kısımlara göre daha az etkin olduğu bildirilmiştir. Yine aksonların düşük dozda verilen DDT'nin etki yeri olduğu belirtilmektedir. Hücrelerin sinir kontrol sistemini bozarak, sinir uyarılarını artırarak, titremeye yol açarak, sinapslarda asetilkolinin birikimine ve kolinesteraz enzimini tamamen bloke ederek DDT etkinliğini gösterir. Ayrıca DDT'nin böceklerde ölüm meydana getirme sebebi olarak ani oksijen tüketim artışı, DDT'nin titreme ve çarpınışlara sebep oluşu ve bununla birlikte enerji ihtiyacının yükselerek metabolik kaynakların kullanılması ile belirtilmektedir (Yıldırım 2012).

Radyoaktif potasyum ile yapılan çalışmalarda ise DDT nedeniyle potasyum iyon geçirgenliğinin önemli derecede artışı hamam böceğinin aksonunda görülmüş ayrıca motor sinirlerinin DDT'den etki derecesinin duyu sinirlerine göre daha az olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük sıcaklıklarda DDT etkisinin arttığı ve böylece sıcaklığın DDT'nin etkinliği üzerinde rol aldığı saptanmıştır. *Periplaneta americana* (Amerikan hamam böceği)'da bireylerin her birine 25 mg DDT uygulanmış ve 15°C de 10 dakika sonra zehirlenme belirtileri gözlenmiştir. Hareketsiz kalan böceklerin zehirlenme belirtileri 30 dakika sonra da devam ederken, sıcaklığın 15°C'den 35°C'ye çıkarılmasıyla zehirlenme belirtileri ortadan kalkmıştır. Çünkü düşük sıcaklıkta yüksek derecede doymayan yağlar, yüksek miktarda DDT Emilimi yapar ve yüksek sıcaklıklarda doymuş hale geçtiklerinden DDT'den minimum seviyede etkilenirler.

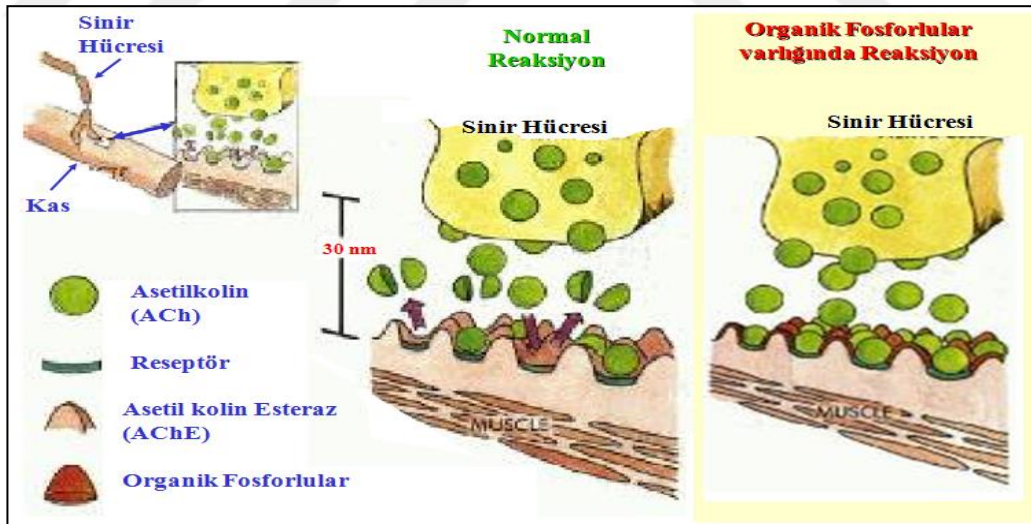
Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ise sodyum kanalları dolayısıyla periferik sinir sistemi üzerinde DDT'nin ve bu grup bir insektisit olan Benzen heksaklorid (BHC)'in ise merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Tıpkı BHC gibi dieldrin ve aldrin de merkezi sinir sisteminde, endosülfan ve lindan'nın da sinir sisteminde klor kanalları üzerinde etkili olduğu, isodrin ve endrin'in ise böceklerde özellikle boşaltım işlevini engelleyerek etkilerini gösterdikleri, Yıldırım (2012) tarafından bildirilmiştir.

Biyolojik katalizörler olan enzimler, protein yapısındadır. Pestisitler, inhibitör maddeler gibi enzimlerin çalışmasını inhibe edebildikleri gibi miktarlarının azalmasına ve hatta enzimin yok oluşuna neden olabilirler. (Sadar vd 1978).



Bu reaksiyonda, E=Enzim İ=İnhibitör maddedir. İnhibitör olan maddelerin konsantrasyonu belli bir seviyeyi aştığında enzim konsantrasyonu yaşam faaliyetleri için olması gereken seviyenin altına düşer ve bu durum yaşam faaliyetlerinin aksaması sonucu zehirlenme olarak tanımlanır (Sadar vd 1978).

Organik fosforlu bileşiklerin çoğu insektisit olarak kullanılmaktadır. Kolinesteraz enzimini inhibe yeteneği, organik fosforlu insektisitlerin belirlenmiş en tipik toksik özelliğidir. Kolinesteraz enziminin fosforilizasyonuna organik fosforlu bileşikler neden olmaktadır. Kolinerjik iletimde kullanılan ve sinir dokusunun salgıladığı asetilkolinin toksik etkisi, kolinesteraz enzimi tarafından parçalanamadığı için birikmesiyle ortaya çıkmaktadır (Şekil 5.2). Buna bağlı olarak felç hali ve sık/şiddetli titremeler, sinir uyarılarının anormal olarak artışı sonucu görülür.



Şekil 5.2. AChE inhibitörlerinin ortamda bulunmasının etkileri

Asetilkolinin hidrolizinden sorumlu olan AChE'ı geri dönüşümsüz yok etmek organik fosfatlı insektisitlerin en bilindik toksik etkileridir. Sinaptik sinir uçlarında ACh birikmesiyle AChE inhibisyonu ve sonuçta zehirlenme belirtileri ise kolinerjik sinirlerin aşırı uyarılması ile ortaya çıkar. Muskarinik reseptörlerde (merkezi ve çevresel sinir

sistemi nöronlarında düzenlemeye aracılık eden almaç) asetilkolin birikimine bağlı olarak; göz bebeğinin küçülmesi, bulantı, salgıların aşırı artması, terleme, kusma, şiddetli ishal, idrar tutamama, nefes darlığı bronkspazma bağlı olarak göğüste sıkışma, ve akciğer ödemi ile aritmi gibi durumlar oluşur. asetilkolin birikimi iskelet kaslarının motor sinir sonlarında olduğunda istem dışı hareketler, güçsüzlük, kaslarda seyirme ve ilerleyen dönemlerde ise çizgili kas felcine rastlanabilir (Duydu 2009).

Organik fosforlu insektisitlerin çoğunluğu kolinesteraz enzimini engelleyici oldukları halde Yıldırım (2012)'a göre, bu gruba dahil olan paration ve malationun etki mekanizması daha farklıdır. Şöyleki; bu insektisitler böceğin vücuduna girdikten hemen sonra ayrışmalar sonucunda insektisitin etkin olduğu çeşitli metabolitlere dönüşürler. Bu dönüşümler vücut yağı ve midede gerçekleşmektedir ve paration oksitlenerek paraoksan, malation'da oksitlenerek malaoksan'a dönüşmektedir.

Sentetik piretroidler, dünyada satılan insektisitlerin %30'undan fazlasını oluşturmaktadırlar. Çünkü piretroidler, böcekler üzerinde hızlı bir etki mekanizmasına sahiptir. Hatta ne kadar doz azaltımı yapılsa yapılsa yine de etkisi gözlenebilmektedir. Ancak ağız ve deri yoluyla sentetik piretroidler, memelilerde oldukça düşük derecede toksik etki gösterirler. Bu durum piretroidlerin detoksifikasyon ve sinir sistemi arasındaki etkileşme ile ilgilidir. Böcekler piretroidlerden, normal olan sinir sistemlerini bozmaları veya tamamen inhibe etmeleri sonucunda etkilenirler. Örneğin, böceklerde paralize duyu sinirlerinin uçlarını etkileyerek neden olurken, zehirlenme ise piretroidlerin sinir sistemi boyunca yerleşik olan toksik etkisinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Merkezi sinir sistemi üzerine piretroidlerin etkisi de tıpkı organoklorlular gibi barizdir. Organoklorlularda da paraliz durumu sinir lifleri ve hücresinin uyarılması ile sürekli olarak deşarj olması sonucu belirmektedir.

Sinir sistemi üzerindeki piretroidler'in etki mekanizması çalışmaları hücre seviyesinde oldukça fazla görülmektedir. Bu amaçla bir çalışmada hamam böceğine bir mikroelettrot, böceğin ana aksonu içine yerleştirilerek fizyokimyasal olarak analizi yapılmıştır. Deneylerimizde kullanmış olduğumuz BİF ve PER gibi piretroidlerin bir

çeşidi olan alletrin ile daha önce yapılan çalışmalara göre bu grup insektisitler sinir sistemi üzerinde üç etkisi; potansiyel sonrası negatifte artış, taşınmanın blokajı ve tekrarlamalı deşarjıdır. Hamam böceğinin zehirlenmiş aksonunda potansiyel sonrası negatifliği oluşturan Alletrin'in 3×10^{-7} g/ml olan düşük yoğunluğudur. Tekrarlamalı uyarının sebeplerinden birisi olarak bu artış gösterilmektedir. Yine böcekte meydana gelen bu anormal durum sonucunda paraliz görülmektedir. 10^{-4} g/ml gibi yüksek dozlarda ise potansiyel sonrası negatif önce artmakta daha sonra ise azalmaktadır. Kısa geçen belli bir zaman sonra taşınmanın engellenmesi söz konusu olabilmektedir. Alletrin 'in oluşturduğu potansiyel sonrası negatifteki artışın sebebi ise, sinir zarının içerisinde veya üzerinde çeşitli maddelerin birikmesi gösterilmektedir. Bu birikim sonucu oluşan maddeler metabolik veya klorid iyonu gibi maddelerdir. Alletrin'in neden olduğu açtığı sinir paralizasyonu diğer bir tahmine göre ise sinir membranında sodyum ve potasyum geçirgenliğinin engellenmesi şeklindedir. Sodyum ve potasyum kanallarını tıkayan alletrin molekülleri sinir membranına kanallar arası bölgelerde girerek kanallara etkisini moleküller arası kuvvetler yoluyla yapmaktadır. Bu sebeple, alletrin fiziko kimyasal etkilerini sinir membranı üzerinde gerçekleştirmektedir. Piretroidler kaslarda solunum olayı üzerinde etkili olmazken, etkilerini kolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Sonuçta ilk etkileri ard arda tekrarlanan sinirsel boşalmaların ortaya çıkması, daha sonra etkileri ise uyarılmış veya doğal akson potansiyellerinin azalması şeklindedir. Deltametrin ve sipermetrin sinir aksonlarının periyodik elektriksel uyarmasını baskı altında tutmaktadırlar. Sinir hücre zarındaki sodyum kanalının fonksiyonlarını bozması nörotoksik etkilerinin temel sebebidir (Yıldırım 2012).

Son yapılan çalışmalarda, sinirlerde voltaj aktivitesinin, sodyum ve potasyum kanallarından içeri giriş ve çıkış esnasında meydana geldiği ve piretroidlerin, bu mekanizma üzerinde etki oluşturarak zehirlenmeye sebep olduğu tespit edilmiştir. Piretroidler, sinirlerde sodyum iyon seviyesinde belirli bir artış sağlayan, sodyum kanal sistemini bloke ederek zehirlenmeye neden olurken, diğer insektisit gruplarından kolinerjik etkiye sahip olmamaları ile ayrılırlar (Yıldırım 2012).

Pestisitler genellikle böceklerde merkezi sinir sistemine etki ederek böcekleri öldürürler. Sonucun ölüm olmasının asıl nedeni sinir sisteminin oldukça duyarlılığıdır. Pestisitler, ilk hedefleri neresi olursa olsun en son etkilerini sinir sisteminde yaparlar. Pestisit ile karşılaşan vücut, pestisit etki azaltan metabolik parçalanma ve boşaltım mekanizmaları ile birlikte güçlü bir direnç mekanizması kullanır (O'Brien 1974). Böceklerde vücuda alınan piretroit grubu insektisitlere karşı görülen dirence knockdown direnç denir. Bu direnç tipi, böcek P450 ve esterez enzimlerinin aktivitesini engel olan sinerjistlerden etkilenmeyip, böceklerde sinir sistemi üzerinde uyarı alımının azalmasına sebep olmaktadır (Akgünlü 2005).

Çeşitli insektisitlerin yaygın kullanımı sonucu böceklerde morfolojik, davranışsal, çapraz direnç ve fizyolojik olmak üzere 4 tip direnç görülür (Yu 2008). Morfolojik direnç; böceklerin vücut yapısı sebebiyle ortaya çıkan dayanıklılıktır. Örneğin, bazı böceklerin kutikulasının çok kalın olması veya vücudunda sık kıl olması gibi özellikleri ilacın böceğin vücudu ile gereği kadar temas edememesi nedeniyle ortaya çıkan dayanıklılıktır. Böceklerin, davranışı sebebi ile ortaya çıkan dayanıklılık şekli davranışsal direnç olarak tanımlanır. Bazı ürün zararlıları, stigmalarını gaz etkili ilaçlara maruz kalmamak için uzun süre kapatarak korunurlar. Örneğin, *Tribolium castaneum* (Un biti)'da malation'a dayanıklılıkta, böcekler ilaca maruz kalan kısımlardan kaçarak maruz kalmayan kısımlara toplanırlar ve böylece çok az oranda bir ölüm meydana gelir. Halbuki alanın tamamı ilaçlanırsa hepsi ölmektedir. Sonuçta, ilaçlara karşı dayanıklılık, bu gibi benzer davranışlar sonucu ortaya çıkarmaktadır. Böceklerin fizyolojik faaliyetleri sonucu çeşitli biyokimyasal yollarla meydana getirdikleri dayanıklılık, fizyolojik direnç şeklindedir. Örneğin, ilacın nüfuzunu engelleyen barsak veya mide çeperi, nüfuz etmiş pestisiti tutan lipit, fizyolojik ve metabolik faaliyetler sonucu ortaya çıkan madde ve enzimler sebebiyle bu tip dayanıklılık ortaya çıkmaktadır. En tehlikeli ve kırılması en güç olan dayanıklılık tipidir. Örneğin, vücutta enzimlerin miktarını ve faaliyetini artırarak DDT'nin, zehirli olmayan DDE'ye dönüştürülmesiyle, DDT'ye dayanıklılık kazandırılmaktadır. Çapraz direnç; bir böceğin herhangi bir insektiside karşı kazandığı dayanıklılığın hiç temasta olmadığı, yani, hiç karşılaşmadığı aynı gruptan diğer bir insektiside de kazandığı dayanıklılık şeklindedir. Örneğin, zararlının

DDT'ye karşı kazanmış olduğu dayanıklılığı, aynı gruptan, Metaksiklor'a da göstermesi gibidir. Bu dayanıklılık şekli de oldukça tehlikelidir.

Böcek vücuduna insektisitler girdiklerinde hızla zehirliliğı azaltılmaya çalışılır. Bu maddelerin zehirliliğinin azalması faz I ve faz II olmak üzere iki aşamada gerçekleşmektedir (Yu 2008). Oksidasyon, indirgenme ve hidroliz aşamalarını Faz I içermektedir. Kutupsuz yapıdaki zehirli moleküller bazı fonksiyonel grupların eklenmesi ile zehirliliğı daha az olan ara maddelere Faz I reaksiyonunda dönüştürülmektedir. Zehirliliğın derecesini düşüren fonksiyonel gruplar aşağıdaki gibidir:

a) Elektrofilik maddeler: Epoksidaz fonksiyonları ve α , β karbonil grupları elektrofilik karbonlu yapılardır. Bazı insektisitler böcek vücuduna girdikten sonra elektrofilik fonksiyonel gruplar sayesinde aktif olmayan maddelere dönüştürülmektedir.

b) Nükleofilik maddeler: Alkolik ya da fenolik hidroksil grupları, amino ve karboksil grupları nükleofilik maddelerdir. Nükleofilik maddeler sayesinde kutupsuz yapıdaki insektisitler daha az zehirliliğe sahip maddelere dönüşmektedirler (Soderlund 1997).

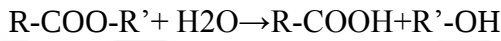
Faz I Reaksiyonları

Oksidasyon

Oksidasyon faz I reaksiyonlarının en önemli reaksiyonu olarak bilinmektedir. Büyük bir enzim grubu olarak bilinen P450 enzimi, oksidatif reaksiyon ve pestisit metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Hidroksilasyon, O-,N-, S-dealkilasyon gibi olaylar sonucunda pestisitler, elektrofilik ya da nükleofilik maddelerin de birleşmesi ile zehir etki derecesi daha minimum düzeyde olan ara maddelere dönüşmektedirler (Krieger 2001; Yu 2008).

Hidroliz

Hidrolize hassas olan ester bağları piretroidler, organik karbamatlılar, fosforlular gibi bir çok insektisit grubunda bulunmaktadır. Hidrolaz, ester bağlarını parçalayarak hidrolizi gerçekleştiren enzim grubudur. Bu grupta önemi oldukça fazla olan esteraz enziminin insektisit detoksifikasyonunda da çok mühim görevleri vardır. Esterazlar su molekülüne asit ve alkol gruplarının eklenmesi ile oluşan hidrolazlar olarak tanımlanırlar.



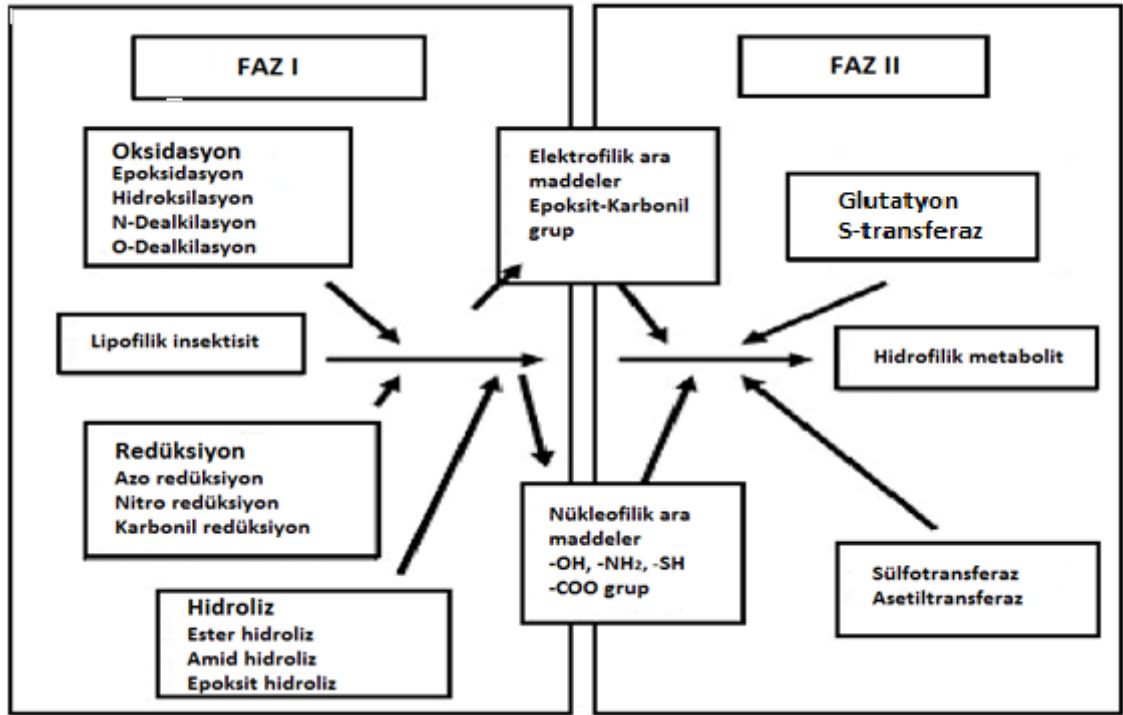
İnsektisitlerin aktivasyonunu sağlayan esteraz enzimleri 3 gruba ayrılır. Organik fosfatlı insektisitleri engellemeyen A-esterazlar ve C-esterazlar'dır. Ancak A-esterazlar organik fosfatlı insektisitleri hidroliz ederken, C-esterazlar onları indirgerler. Organik fosfatlı olan insektisitleri engelleyenler ise B-esterazlar'dır (Soderlund 1997).

İndirgeme

Kimyasal olarak indirgenmenin gerçekleşebilmesi için böceklerde azo ve nitro redüksiyon, keton ya da aldehit redüksiyon olmak üzere 3 çeşit indirgenme vardır.

Faz II Reaksiyonları

Faz I reaksiyonu ile hidroksil, epoksidaz ve karboksil gibi fonksiyonel gruplar insektisitlere eklenmektedir. Pestisitlere eklenen bu fonksiyonel gruplar sonucu makro moleküller oluşur ve bu moleküller de şeker, amino asit, glutatyon, fosfat ve sülfat gibi maddeleri içermektedir. Bu moleküller, kimyasallarla farklı grupların birleşmesi sonucu oluştuklarından minimum düzeyde zehirlidir ve Faz II'de oluşturulan bu maddeler Kranthi (2005)'ye göre vücuttan atılmaktadır (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. İnsektisit metabolizmasının ilkeleri

Şekil 5.3’de görüldüğü gibi, Faz I’de böcek vücudunda bulunan esteraz ve P450 enzimleri sayesinde insektisitlere bağlanan nükleofilik ya da elektrofilik maddeler ile insektisitler ara maddelere dönüşürler. Genellikle Faz II’de ise bir enzim olan GST varlığında faz I’de oluşturulan maddeler suda eriyebilen maddelere dönüştürülerek böcek vücudundan atılırlar (Yu 2008).

Böcekler, yaşam faaliyetlerini sürdürebilmek için protein, lipid ve karbohidrat gibi önemli biyomoleküllere ihtiyaç duyarlar. Organizmaların gelişim evrelerinde ve mevsimsel olarak görülen değişimler, diyapoz, besin kalitesi, sıcaklık, cinsiyet, insektisit uygulamaları ve eşeysel aktivite gibi birçok eksternal ve internal faktörden biyomoleküller etkilenmektedir (Bozkurt 2003). Daha önce yapılan pek çok araştırmanın sonuçlarına ve Damien *et al.* (2004)’a göre, böceklerde oksidatif stres oluşturan insektisitler, bu sayede serbest radikal oluşumuyla birlikte meydana gelen reaktif moleküllerin de lipid, protein, karbohidrat, enzim ve nükleik asit gibi biyomoleküller üzerine geri dönüşümsüz etki yapmaktadır.

GST enzimi, oksidatif stresi meydana getiren organik ksenobiyotiklerin çevresel etkilerini belirlemek için oldukça önemli bir enzimdir (Monteiro *et al.* 2006; Otitoju and Onwurah 2007). P450 enzimi, böceklerde büyüme ve gelişme, beslenme, pestisitlere karşı tolerans ve direnç gibi birçok fonksiyonel görevde rol alır (Pottelberge *et al.* 2008). Ayrıca P450 enzimi, juvenil hormonu gibi bazı böceklerle ait hormon ve feromonların ve 20-hidroksiekdizon sentezi için de gerekmektedir. Hormon sentezini kısmen etkileyen P450 enzim engelleyicileri, holometabol böceklerin gelişme, morfoloji ve yaşam sürelerinin üzerinde değişimlere sebep olurlar (Soderlund 1997). Aynı zamanda P450 enzimi böceklerde orta barsak ve malpigi tüpleri başta olmak üzere bir çok dokuda bulunmakta ve enzim seviyesi böceklerin ergin dönemlerinde yaşam süreci boyunca yüksek olmaktadır. Yine P450 enzim seviyesi yumurta ve larva evrelerinde artarken pupa evresinde azalmaktadır (Feyereisen 1999). Monooksijenaz seviyesinin artışı bazı böcek türlerinde piretrin, imidakloprid ve karbaril gibi birçok insektisitlerin etki mekanizmaları sonucu belirlenmiştir. Ayrıca insektisitlerin yaygın kullanılan sınıfı olan organik fosforların etkilerinin sınırlandırılmasında da P450 detoksifikasyonunun etkili olduğu belirlenmiştir (Hollingworth and Dong 2008). Omurgalılarda olduğu gibi böceklerde de P450 ailesi, vücuda alınan yabancı maddelerin biyolojik olarak transfer edilmesinde görev almaktadır. Bazı insektisitler böcek vücuduna alındığında popülasyon içerisinde meydana gelen seleksiyon ve biotransformasyon sonucunda detoksifikasyon gerçekleşmektedir (Krieger 2001). Monooksijenazların DDT, piretroit, karbamatlılar ve organik fosforlu insektisitlerin detoksifikasyonunda rol oynadıkları da bilinmektedir (Hollingworth and Dong 2008).

İnsektisit direncinde P450 enziminin etkili olduğunu belirlemek amacıyla sinerjist olarak adlandırılan enzim engelleyicileri kullanılmaktadır. Böceklerdeki GST'nin biyotransformasyon görevinin yanında Glutasyon peroksidaz aktivitesi (GST-Gpx) ile organizmaları oksidatif hasardan koruyarak antioksidan savunmaya katkıda bulunduğu bilinmektedir (Singh *et al.* 2001; Vontas *et al.* 2001; Ding *et al.* 2005). Yu *et al.* (2011) tarafından yapılan bir çalışmada organofosfat bir insektisite maruz bırakılan ipekböceğinde yağ dokusundaki GST aktivitesinin orta bağırsaktakine göre daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır. *Galleria mellonella* (petek güvesi)'nin orta bağırsağındaki GST aktivitesi, metabolizma ürünlerini ve uygulanan antihelminetik antibiyotiği

detoksifiye etmek için yükselmiş olabilir. Bir başka çalışmada, mısır ve çimenlerde bulunan güçlü antibiyotik etkisi gösteren DIMBOA (2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3)'nın bir afit türü olan *Rhopalosiphum padi* (Homoptera: Aphididae)'nin detoksifikasyon enzimleri esteraz ve GST'nin aktivitelerini önemli derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (Mukanganyama *et al.* 2003). Serbest radikallerin etkisi ile oluşan oksidatif protein modifikasyonuna bağlı olarak yapı ve işlevi bozulmuş proteinlerin fazla miktarda birikmesi sonucu hücre hasarı oluşabilmekte ve sonunda bu süreç hücre ölümüne kadar uzayabilmektedir (Dean *et al.* 1997).

Deneysel çalışmalarımızdan elde edilen verilere göre, kullanılan insektisitler *D. melanogaster*'in erginlerinde toksik etki göstererek mortaliteye sebep olmuştur. Bu da erginlerin hayatta kalış oranlarını düşürmüştür. Permetrin gibi piretroid insektisit grubuna dahil olan asetat ve metomil ile yapılan toksisite çalışmalarında bu iki insektisit de yaprak biti olarak bilinen *Myzus persicae*'nin ergin bireylerinde yaşam süresini kısalttığı gözlenmiştir (Hsieh and Allen 1986). Scollon *et al.* (2009), içinde permetrin ve bifentrinin de bulunduğu çeşitli piretroid insektisitlerle yaptıkları metabolizma çalışmasında özellikle bu iki insektisit insan ve sıçan hepatik mikrozomlarında oksidasyona neden olduklarını gözlemişlerdir.

Herhangi bir kimyasal, fiziksel veya organik madde sindirildiğinde, bulunduğu, emildiğinde (absorbsiyonunda) veya enjekte edildiğinde, küçük miktarlarda bile kimyasal etkileri ile yapılara zarar verebiliyor ve fonksiyonları bozabiliyorsa, bu maddeye zehir, olaya ise zehirlenme denir. Zehirler küçük miktarlarda bile etkilerini gösterebilirler. Bu etkileri fiziksel etkiden ziyade kimyasal aktivasyondan kaynaklanmaktadır. Örneğin; hücre metabolizmasındaki kimyasal reaksiyonları bozarak hücreyi harap edebilirler. Bazı zehirler sistemik etki yapar ve tüm vücudu etkiler. Bazı zehirler ise sinir sistemini etkileyerek ya aşırı uyarır ya da baskılar. Zehrin gerçek etkisi yapısına, miktarına, bazen de vücuda alınış yoluna bağlıdır. İnsektisitler asetilkolinesteraz engellemesiyle sinir impulslarının transmisyonunu bloke eder ve asetilkolin reseptörlerinin uyuşmasına neden olurlar (Hollingworth ve Dong 2008). Sinapsislerdeki artan asetilkolin konsantrasyonu ve daha fazla uyarılmış merkezi sinir

sistemi böceklerde ölüme yol açmaktadır (Çakır ve Yamanel 2005). Ayrıca daha öncede değinildiği gibi bazı insektisitlerin de oksidatif stres meydana getirerek serbest radikal oluşturdıkları ve bu oluşan reaktif moleküllerin de protein, lipid, karbohidrat, nükleik asit ve enzimler üzerine önemli derecede oluşan etkileri bilinmektedir.

Çalışmamızda BİF, PER, DİM ve CHF insektisitlerinin kronik kullanımı ve artan konsantrasyona bağlı olarak *D. melanogaster*'in ergin bireylerinde toksik etkiyi artırarak sinir-kas kavşağını etkilediği, paralize sebep olarak maksimum ve ortalama ömür uzunluğunu etkileyerek hayatta kalabilen birey sayısını düşürdüğü ve ölüme de sebep olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, hücre zarında bulunan ve sinyal iletiminde görev alan iyon kanalları birçok insektisit grubunun ilk hedef bölgesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar ilk etapta iyon kanalları üzerine etkili olan insektisitlerin etki mekanizmalarının farklı olabileceğini ve ancak tümünün canlıların yaşamsal fonksiyonlarını tehdit edebileceğini göstermektedir. Böylece insektisitlerin farklı canlı gruplarında klastojenik/anöjenik etkileri ile genotoksisiteyi uyarıcı özelliklerinin yanı sıra muhtemelen oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi multifonksiyonel hatalar nedeni ile ömür uzunluğunu indirgeyici özelliğinin olduğu düşünülmektedir. İnsektisitlerin kronik kullanımı, hedef olmayan türlerin ömür uzunluğunu azaltıcı ve biyoçeşitliliği sınırlandırıcı bir faktör olarak da göz önüne alınmalı ve besin zinciri yoluyla farklı organizmalarda ve dahi insanlarda ciddi bir tehdit olduğu da unutulmamalıdır. İnsektisit çeşitliliğinin fazla olması ve her geçen gün yeni insektisit gruplarının piyasaya sürülmesi de insektisitlerin yalnızca böcekler üzerine değil, insanlar üzerinde de olabilecek muhtemel etkilerinin araştırılmasının önemini de ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Agnihotrudu, V., 1988. Pyrethroids: their future and toxicity. In: Gupta and V. Ragivarkash (eds). Advances in toxicology and environmental health. Proceedings of the VI Annual Conferance of the Society of Toxicology, Guwahati, 65-69.
- Akgünlü, F.Z., 2005. *Tetranychus urticae* Koch (Acari: Tetranychidae)'nin Değişik Popülasyonlarının Sentetik Piretroidli İlaçlara Karşı Meydana Getirdiği Direncin İzlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Akman, Y., Ketenoğlu, O., Evren, H., Kurt, L ve Düzenli, S., 2000.  evre Kirliliği ( evre Biyolojisi), Palme Yayıncılık, Ankara.
- Aksoy, S., 1982. Bazı organik insektisitlerin etki mekanizmaları. Turkish Journal of Entomology, 6 (2), 111-126.
- Aktuğ, Y ve Kasap, İ., 2004. Bazı tarımsal savaş ilaçlarının avcı böcek *Stethorus punctillum* Weise (Coleoptera: Coccinellidae)  zerine etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi, 14(1): 53-58.
- Alem, N., 2007. Askorbik Asidin Hücre Yaşlanması  zerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Alkan, B., 1960. Insect resistance to insecticides. Proceeding of the Regional Symposium, 11-13 May, Cairo, UAR. 182-186.
- Allemand, R., Cohet, Y. and David, J., 1973. Increase in the longevity of adult *D. melanogaster* kept in permanenet darkness. Experimental Gerontology, 8, 279-283.
- Altuntas, I. and Delibas, N., 2002. Effects of organophosphate imedicide fenthion on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat erythrocytes: the role of vitamins E and C. Biomedical Research, 13, 43-47.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K. and Hagen, T.M., 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of ageing. Proceedings of the National Academy of Sciences, 90 (17), 7915-7922.
- Anonim 2016a. Wikipedia.org, (13.12.2016).
- Anonim, 2016b. <http://www.tzob.org.tr> (16.12.2016).
- Anonim, 2016c. www.pesticide.org (10.10.2016).
- Anonim, 2016d. www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=53 (21.09.2016)
- Anonim, 2016e. <http://www.frmartuklu.org/> (07.09.2016).
- Anonymous, 1990. World Health Organization. Permethrin Environmental Health Criteria 94. International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.
- Anonymous, 2005. Exttoxnet, Extension Toxicology Network, Pesticide Information Profiles, Dimethoate. Erişim: [<http://extoxnet.orst.edu/pips/dimethoa.htm>]. Erişim Tarihi: 13.10.2005.
- Antary, T. M., and Khader, B. F., 2013. Toxicity of four insecticides on longevity and fecundity of three populations of the green peach aphid *Myzus persicae* (Aphididae: Homoptera) for three generations. Jordan Journal of Agricultural Sciences, 9(1), 52-62.

- Arking, R., Buck, S., Novoseltev, V.N., Hwangbo, D.S. and Lane, M., 2002. Genomic plasticity, energy allocations and the extended longevity phenotypes of *Drosophila*, Ageing Research Reviews, 1 (2): 209-228.
- Ascher, K. R. S. and Hirsch, L., 1961. Inhibition of oviposition in the housefly by ingestion of acaricides (ovicides). Rivista di Malariologia, 40(4-6).
- Ashburner, M. and Wright, T.R.F., 1978. The Genetics and Biology of *Drosophila*. Academic Press Limited, 2c, 617, London.
- Athwal, R.S. and Sandhu, S.S., 1985. Use of human $\times$ mouse hybrid cell line to detect aneuploidy induced by environmental chemicals. Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 149, 73-81.
- Ayar A., 2008. *Drosophila melanogaster*'in Oregon R Yabanıl ve *Vestigial* Mutant Soylarında Ekstrem Sıcaklık Şartlarının Ömür Uzunluğu Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Ayar, A., Uysal, H. and Altun, D., 2009. The effects of cold shock on the longevity in Oregon R wild *Vestigial* mutant of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). Ekoloji, 19 (74), 38-44.
- Ayar, A., Uysal, H., Altun, D. and Aşkın, H., 2012. The effects of heat shock on the longevity in some strains of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). Journal of Applied Biological Sciences, 6 (1), 51-55.
- Aydinoğlu, H., Dursun, H.Y ve Bayraktar, K., 2002. Bitki Koruma Ürünleri. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı ve Kontrol Genel Müdürlüğü Yayınları, 336.
- Bağcı, G ve Bozcuk, A.N., 1991. Ergin *Drosophila*'nın ömür uzunluğuna sıcaklık ve ışığın etkisi. Doğa-Turkish Journal of Biology, 15, 124-131.
- Bağcı, G., Bağcı, H ve Bozcuk, A.N., 1990. Minimum sıcaklık dalgalanmalarının ömür uzunluğuna etkisi. Doğa-Turkish Journal of Biology, 14, 1-5.
- Barrou, Z., Charru, P. and Lidy, C., 1997. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and ageing. Archives of Gerontology and Geriatrics, 24, 233-241.
- Barwal, R.N. and Karla, R.L., 2001. Changes in the lipid of rust-red flour beetle, *Tribolium castaneum* herbst. on their exposure to dieldrin. Journal of Applied Zoological Research, 12: 60-63.
- Beckage, N. E., Metcalf, J. S., Nielson, B. D. and Nesbit, D. J., 1988. Disruptive effects of azadirachtin on development of *Cotesia congregata* in host tobacco hornworm larvae. Archives of Insect Biochemistry and Physiology, 9, 47-65.
- Bengochea, P., Saelices, R., Amor, F., Adan, A., Budia, F., Estal, P., Vinuela E. and Medina P., 2014. Non-target effects of kaolin and coppers applied on olive trees for the predatory lacewing *Chrysoperla carnea*. Biocontrol Science and Technology, 24(6), 625-640.
- Berköz, M., Yalın, S., Çömelekoğlu, Ü., Mazmancı, B., Mazmancı, M. A., Ünyayar, A ve Eroğlu, P., 2010. Deltamethrinin beyinde oluşturduğu oksidatif hasarın önlenmesinde *Funalia trogili*'nin rolü. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(1), 1-8.
- Bhunya, S.P. and Pati P.C., 1988. Genotoxic effects of a synthetic pyrethroid insecticide, cypermethrin in mice *in vivo*. Toxicology Letters, 41, 223-230.
- Bhunya, S.P. and Pati, P.C., 1990. Effect of deltamethrin, a synthetic pyrethroid, on the induction of chromosome aberrations, micronuclei and sperm abnormalities in mice. Mutagenesis, 5, 229-232.

- Bosch, B., Manas, F., Gorla N. and Aiassa, D., 2011. Micronucleus test in post metamorphic *Odontophrynus cordobae* and *Rhinella arenarum* (Amphibia: Anura) for environmental monitoring. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*, 3, 155-163.
- Bostanian, J.N. and Akalach, M., 2006. The effect of indoxacarb and five other insecticides on *Phytoseiulus persimilis* (Acari: Phytoseiidae), *Amblyseius fallacis* (Acari: Phytoseiidae) and nymphs of *Orius insidiosus* (Hemiptera: Anthocoridae). *Pest Management Science*, 62(4), 334-339.
- Bozcuk, A.N., 1972. DNA synthesis in the absence of somatic cell division associated with ageing in *Drosophila subobscura*. *Experimental Gerontology*, 7, 147-156.
- Bozcuk, A.N., 1978. The effects of some genotypes on the longevity of adult *Drosophila*. *Experimental Gerontology*, 13, 279-286.
- Bozcuk, A.N., 1981. Genetics of longevity in *Drosophila*. V. The specific and hybridised effects of rolled, sepia, ebony and eyeless autosomal mutants. *Experimental Gerontology*, 16, 415-427.
- Bozcuk, S., 1970. Water and Salt Relations of Statice Species with Particular Reference to the Problem of Halophytes. PhD Thesis, University of Sussex, UK.
- Bozkurt, K., 2003. Phospholipid and triacylglycerol fatty acid compositions from various development stages of *Melanogryllus desertus* Pall. (Orthoptera: Gryllidae). *Journal of Cell Biology*, 27: 73-78.
- Buchel, K.H., 1983. *Chemistry of Pesticides*, A. Wiley-Interscience Publication, New York, 83.
- Budak, F.A., 2005. The detection of genotoxic activity of the deltamethrin and permethrin by somatic mutation and recombination test with *Drosophila melanogaster*. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 6 (1), 87-93.
- Büyükgüzel, E ve Kayaoğlu, S., 2014. Niklozamidin *Galleria mellonella* L.(Lepidoptera: Pyralidae)'nın bazı biyolojik ve fizyolojik özelliklerine etkisi. *Türk Entomoloji Dergisi*, 38 (1): 83-99.
- Charlesworth, B., 1994. *Evolution in Age-Structured Populations*, Cambridge University Press, 320 p, Cambridge, England.
- Chippindale, A.K., Leroi, A.M., Kim, S.B., and Rose, M.R., 1993. Phenotypic plasticity and selection in *Drosophila* life- history evolution. I. Nutrition and the cost of reproduction. *Journal of Evolutionary Biology*, 6, 171-193.
- Clancy, D.J., Gems, D., Harshman, L.G., Oldham, S., Stocker, H., Hafen, E., Leivers, S.J. and Partridge, L., 2001. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science*, 292, 104-106.
- Comfort, A., 1964. *Aging: Biology of Senescence*, Routledge and Kegan, Paul, 365 pp, London.
- Comfort, A., 1970. Biological theories of aging, *Human Development*, 13(2), 127-139.
- Cordova, D., Benner, E.A., Sacher, M.D., Rauh, J.J., Sopa, J.S., Lahm, G.P., Selby, T.P., Stevenson, T.M., Flexner, L., Gutteridge, S., Rhoades, D.F., Wu, L., Smith, R.M. and Tao, Y., 2006. Anthranilic diamides; A new class of insecticides with a novel mode of action, ryanodine receptor activation. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 84(3), 196-214.
- Croft, B.A., 1990. *Arthropod Biological Control Agents and Pesticide*. Wiley-Interscience, 723 p, New York.

- Curtis, B.A., 1966. Ca fluxes in single twitch muscle fibers. *Journal of General Physiology*, 50, 255.
- Çakır, S., 2008. Çukurova Yöresinden Toplanan Sütlerde Sentetik Piretroid İnsektisid Varlığının Araştırılması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Çakır, Ş ve Sarıkaya, R., 2004. Bazı organik fosforlu insektisitlerin *Drosophila melanogaster*'in yaşama yüzdesi üzerine etkisi. Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, 24 (3), 71-80.
- Çakır, Ş ve Yamanel, Ş., 2005. Böceklerde insektisitlere direnç. Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi, 6(1), 21-29.
- Çoğun, Y.H., Çapar, Ö.S., Çağlar, R., Taşyürek, K., Tanrıver, B., Özdemir, S., Er, B.C., Çimrin, İ ve Sarıçiçek, E., 2013. *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758)'da dimethoat'ın bazı enzim sistemlerine toksik etkileri. *Anadolu Doğa Bilimleri Dergisi* 4(2), 33-36
- Dağ, S.S., Aykaç, V.T., Gündüz, A., Kantarcı, M ve Şişman, N., 2000. Türkiye'de tarım ilaçları endüstrisi ve geleceği. Türkiye Ziraat Mühendisliği V. Teknik Kongresi, Cilt 2, 933-958, Ankara.
- Dağlıoğlu, N., 2009. İnsan Cilt Altı Yağ Dokusunda Organoklorlu Pestisitlerin Kalıntı Düzeylerinin Tespiti. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Dalgıç, B.Ş., Koçak, B., Özsoy-Emecen, G., Bozcuk, A.N., Ünlü, H ve Saka, B., 2002. Elektromanyetik radyasyonun ergin *Drosophila melanogaster* mutantlarında ömür uzunluğuna etkisi. XVI. Ulusal Biyoloji Kongresi, Özetler, Malatya.
- Damien, C., Chantal, V. H., Pirouz, S., Zerimech, F. H., Laurence J. and Jean, M. H., 2004. Cellular impact of metal trace elements in terricolous lichen *Diploschistes muscorum* (Scop.) R. Sant-identification of oxidative stress biomarkers. *Water Air Soil Pollution*, 152: 55-69.
- Das, B.K. and Mukherjee, S.C., 2000. Chronic toxic effects of quinalphos on some biochemical parameters in *Labeo rohita* (Ham.). *Toxicology Letters*, 114(1), 11-18.
- David, J., Cohet, Y. and Fovillet, P., 1975. The variability between individuals as a measure of senescence: A study of the number of eggs laid and the percentage of hatched eggs in the case of *Drosophila melanogaster*. *Experimental Gerontology*, 10, 17-25.
- Dean, R.T., Stocker, S. Fu. and Davies, M.J., 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Journal of Biochemistry*, 324: 1-18.
- Delen, N., 2008. Fungisitler. Nobel Yayınevi, 318 s, İzmir.
- Demir, E., Kaya, B., Cenkci, S., Cetin, H. and Marcos, R., 2014. *In vivo* genotoxicity of four synthetic pyrethroids with combinations of piperonyl butoxide (PBO) using the *Drosophila* SMART assay. *Ekoloji* 23, 92, 9-18.
- Demirsoy, A ve Bozcuk, A.N., 1997. Ölümün Evrimsel Öyküsü, Editör;Gökçe- Kutsal, Y., Çakmakçı, M., Ünal, S., Geriatri, Hekimler Yayın Birliği, 1-6, Ankara.
- Demsia, G., Vlastosa, D., Goumenoub, M. and Matthopoulos, D.P., 2007. Assessment of the genotoxicity of imidacloprid and metalaxyl in cultured human lymphocytes and rat bone-marrow. *Mutation Research*, 634, 32-39.
- Ding, Y., Hawkes, N., Meredith, J., Eggleston, P., Hemingway, J. and Ranson, H., 2005. Characterization of the promoters of epsilon glutathione transferases in the

- mosquito *Anopheles gambiae* and their response to oxidative stress. *Biochemical Journal*, 387: 879-888.
- Doğruman, H., Cerit, H ve Uzunören, N., 2000. Sıçanlarda esbiothrinin solunum yoluyla uygulanmasının bazı enzim düzeyleri üzerine etkileri. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, İstanbul Üniversitesi*, 26(2), 513-518.
- Dolara, P., Salvadori, M., Capobianco, T. and Torricelli, F., 1992. Sister chromatid exchanges in human lymphocytes induced by dimethoate, omethoate, deltamethrin, benomyl and their mixture. *Mutation Research Letters*, 283: 113-118.
- Dorea, J.G., Granja, A.C. and Romero, M.L., 1997. Pregnancy-related changes in fat mass and total DDT in breast milk and maternal adipose tissue. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 41, 250 - 254.
- Droge, W., 2002. Free radicals in physiological control of cell functions. *Physiological Reviews*, 82, 47-95.
- Durmuşoğlu, E., 2004. İnsektisitler. Basılmamış Ders Notlar.
- Durmuşoğlu, E., Tiryaki, O ve Canhilal, R., 2010. Türkiye'de pestisit kullanımı, kalıntı ve dayanıklılık sorunları. VII. Türkiye Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi, Ankara.
- Duydu, Y., 2009. Halk Sağlığı Alanında Haşere Mücadelesinde Sorumlu Müdür Eğitimi, 25-29 Mart, Antalya.
- Düzgüneş, Z., 1953. Mücadele ilaçlarına karşı mukavemetin meydana gelişi. *Bitki Koruma Bülteni*, 5: 39-47.
- Ecobichon, D.J., 1996. Toxic Effects of Pesticides. In: Casarett&Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, Fifth ed., Klaassen, C.D. The McGraw-Hill Co.Inc., USA, 643 - 689.
- Economus, A.C. and Lints, F.A., 1986. Developmental temperature and life span in *Drosophila melanogaster*, *Gerontology*, 32 (1): 18-27.
- EPA, 2010. Environmental Protection Agency. Bifenthrin Summary Document. <http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html> (07.09.2010).
- Erdoğan, C ve Gürkan, M.O., 1997. Farklı *Leptinotarsa decemlineata* (Say) (Coleoptera: Chrysomelidae) populasyonlarının bazı insektisitlere duyarlılıklarının araştırılması. *Türk Entomoloji Dergisi*, 21 (4), 299-309.
- Erinç, S., 1984. Ortam Ekolojisi ve Degredasyonel Ekosistem Değişiklikleri. İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve Coğrafya Enstitüsü Yayınları No:1, 3213 s, İstanbul.
- Erkmen, O., 2010. Gıda kaynaklı tehlikeler ve güvenli gıda üretimi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 53: 220-235.
- Exttoxnet, 1996. Extension Toxicology Network. Pesticide Information Profiles Bifenthrin. <http://exttoxnet.orst.edu/pips/bifenthr.htm> (10.10.2015)
- Feyereisen, 1999. Insect P450 Enzymes. *Annual Review of Entomology*, 44:507-33.
- Fıskın, K., Kandemir, S., Hamamcı, D., Yesilada, E. and Bozcuk, A. N., 1994. Age-Related changes in catalase, glutathione reductase activities, the amount of glutathione in total body of Oregon and *Vestigial Drosophila melanogaster*. *Archives of Gerontology and Geriatrics suppl.*, 4, 85-90.
- Finch, C.E., 1990. Longevity, Senescence and the Genome. University of Chicago Press, Chicago, USA.

- Fitzpatrick, G.E. and Dowell, R.V., 1981. Survival and emergence of citrus blackfly 280 (*Aleurocanthus woglumi*) parasitoids after exposure to insecticides. *Environmental Entomology*, 10 (5), 728-731.
- Flores, A.E., Grajales, J.S., Salas, I.F., Garcia, G.P., Becerra, M.A. H.L., Lozano, S., Brogdon, W.G., Iv, W.C. and Beaty, B., 2006. Mechanisms of insecticide resistance in field populations of *Aedes aegypti* (L.) from Quintana Roo, Southern Mexico. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 22: 672-677.
- Frasco, F.M. and Guilhermino, L., 2002. Effects of dimethoate and beta-naphthoflavone on selected biomarkers of *Poecilia reticulata*. *Fish Physiology and Biochemistry*, March, 26 (2), 149-156.
- Fred, H. and Timothy, J.B. 1997. An analysis of resource allocation in response to dietary yeast in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Insect Physiology*, 43(8): 779-788.
- Gomez-Arroyo, S., Noriega-Aldana, N., Juarez-Rodriguez, D. and Villalobos-Pietrini, R., 1987. Sister chromatid exchanges induced by the organophosphorus insecticides methyl parathion, dimethoate, phoximand methyl azinfos in cultured human lymphocytes. *Contaminacion Ambiental*, 8 (1), 63-70.
- Gowen, J.W. and Johanson, L.E., 1946. On the mechanism of heterosis. I. Metabolic capacity of different races of *Drosophila melanogaster* for egg production. *The American Naturalist*, 80, 149-179.
- Gökalp, O., Buyukvanlı, B.E., Cicek, M., Kaya Ö., Koyu, A., Altuntas, I. and Koylu, H., 2005. The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 81(2), 123-128.
- Gökalp, O., Mollaoğlu, H., Yılmaz, R.H ve Altuntaş, İ., 2003. Organofosfat insektisit fenitron'un rat amilaz ve lipaz enzimleri üzerine etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10 (2), 21-23.
- Graves, J.L. and Mueller, L.D., 1993. Population density effects on longevity. *Genetica*, 91, 99-109.
- Greene, S.A. and Pohanish, R.P., 2005. *Sittig's Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals*, William Andrew, 1189p, Norwich, NY.
- Grotewiel, M.S., Martin, J., Bhandari, P., and Wiens, E.C., 2005. Functional senescence in *Drosophila melanogaster*. *Ageing Research Reviews*, 4(3), 372-397.
- Gubler, D.J., 1998. Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerging Infectious Diseases*, 4, 442-450.
- Güler, Ç ve Çobanoğlu, Z., 1997. Pestisitler. *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, No:52. Sağlık Bakanlığı Yayınları, İlköz Matbaası, Ankara.
- Gürçan, T., 2001. Tarımsal ilaç kalıntıları ve önemi, *Dünya Gıda Dergisi*, Mayıs, 67-72.
- Hadnagy, W., Seemayer, N.H., Kühn, K.H., Leng, G. and Idel, H., 1999. Induction of mitotic cell division disturbances and mitotic arrest by pyrethroids in V79 cell cultures, *Toxicology Letters*, 107, 81-87.
- Haktanır, K ve Arçak, S., 1998. *Çevre Kirliliği*, Ankara Üniversitesi Yayınları No:1503, 457 s, Ankara.
- Haldane, J.B.S., 1941. *New Paths in Genetics*, Allen and Unwin, London.
- Harman, D. 1981. The ageing process. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 78, 7124-7128.

- Harman, D., 1956. Ageing: A theory based in free radical and radiation chemistry. *Journals of Gerontology*, 2, 298-300.
- Hautier, L., Jansen, J., Mabon, N., and Schiffers, B., 2006. Building a selectivity list of plant protection products on beneficial arthropods in open field: a clear example with potato crop. *Pesticides and Beneficial Organisms*, 29(10), 21-32.
- Hayflich, L., 1980. The cell biology of human aging, *Scientific American*, 422: 42-49.
- Hazarika, A., Sarkar, S.N., Hajare, S., Kataria, M. and Malik, J.K., 2003. Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study. *Toxicology*, 185, 1-8.
- Helfand, S.L. and Rogina, B., 2003. From Genes to Aging in *Drosophila*, *Advances in Genetics*, 49, 67-109.
- Hemann, M.T., Strong M.A., Hao, L.Y. and Greider, C.W., 2001. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*, 107, 67-77.
- Hercus, M.J. and Hoffman, A.A., 2000. Maternal and grandmaternal age influence offspring fitness in *Drosophila*. *Proceedings of the Royal Society of London Series B*, 267, 2105-2110.
- Hoellinger, H., Lecorsier, A., Sonnier, M., Leger, C., Thang, D.C. and Nam, N.H., 1987. Cytotoxicity, cytogenotoxicity and allergenicity tests on certain pyrethroids. *Drug Chemical Toxicology*, 10: 291-310.
- Hollingworth, R.M. and Dong, K., 2008. The Biochemical and Molecular Genetic Basis of Resistance to Pesticides in Arthropods. (Global Pesticide Resistance in Arthropods, Ed: Whalaon, M.E., Mota-Sanchez, D. And Hollingworth, R.M.), 40-90, Cromwell, UK.
- Hsieh, C.Y. and Allen, W.W., 1986. Effects of insecticides on emergence, survival, longevity and fecundity of the parasitoid *Diaeretiella rapae* (Hymenoptera: Aphidiidae) from mummified *Myzus persicae* (Homoptera: Aphididae). *Journal of Economic Entomology*, 79, 1599-1602.
- Hughes, K.A., and Charlesworth, B., 1994. A genetic analysis of senescence in *Drosophila*. *Nature*, 367, 64-66.
- Hyne, R.V. and Maher, W.A. 2003. Invertebrate biomarkers: Links to toxicities that predict population decline. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 54: 336-374.
- Iliadi, K.G., Kamyshev, N.G., Popov, A.V., Iliadi, N.N., Rashkovetskaia, E. L., Nevo, E. and Korol, A. B., 2009. Peculiarities of the courtship song in the *Drosophila melanogaster* populations adapted to gradient of microecological conditions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 45 (5), 579.
- Institoris, L., Undeger, U., Siroki, O., Nehez M. and Desi, I., 1999. Comparison of detection sensitivity of immune and genotoxicological effects of subacute cypermethrin and permethrin exposure in rats. *Toxicology*, 137, 47-55.
- Jazwinski, S.M., 1996. Longevity, genes and aging. *Science*, 273, 54-59.
- Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M. and Elbert, A., 2011. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 2897-2908.
- John, P.J., Bakore, N. and Bhatnagar, P., 2001. Assessment of organochlorine pesticide residue levels in dairy milk and buffalo milk from Jaipur city, Rajasthan, India. *Environment International*, 26(4), 231-236.

- John, S., Kale, M., Rathore, N., Bhatnaga, D., 2001. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12 (9), 500-504.
- Jordens, R.G., Berry, M.D., Gillott, C. and Boulton, A.A., 1999. Prolongation of life in an experimental model of ageing in *Drosophila melanogaster*. *Neurochemical Research*, 24 (2), 227-233.
- Kanbur, M., Liman, B.C., Eraslan, G. and Altinordulu, Ş., 2008. Effects of cypermethrin, propetamphos, and combination involving cypermethrin and propetamphos on lipid peroxidation in mice. *Environmental Toxicology*, 23 (4), 473-479.
- Kandemir, S., 1993. *Drosophila melanogaster* Oregon yabanıl tip ve *Vestigial* mutantında ömür uzunluğu süresince katalaz, glutasyon redüktaz aktiviteleri ve glutasyon miktar tayini. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Kansu, İ.A., 1994. Genel Entomoloji, Kıvanç Basımevi, 426 s, Ankara.
- Karataş, A. and Bahçeci, Z., 2008. Effects of cypermethrin on some development stages of *Drosophila melanogaster*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 82(6), 738-742.
- Karataş, A., Bahçeci, Z., Başpınar, E., 2012. Diazinonun *Drosophila melanogaster*'in politen kromozomlarında puflaşma aktivitesi üzerine etkisi. *Ekoloji*, 21(85), 98-106.
- Kasap, H., Luleyap, U., Alptekin, D., and Kasap, M., 1999. Use of insecticides in Cukurova and development of resistance in mosquitoes. *Acta Parasitologica Turcica*, 23 (3): 267-272.
- Kasımoğlu, C. and Uysal, H., 2015. Mutagenic biomonitoring of pirethroid insecticides in human lymphocyte cultures: Use of micronuclei as biomarkers and recovery by *Rosa canina* extracts of mutagenic effects. *Pharmaceutical Biology*, 53 (5), 625-629.
- Kasımoğlu, C., 2016. Bazı İnsektisidlerin Çeşitli Somatik Hücrelerde *İn vivo* ve *İn vitro* Olarak Genotoksik Etkilerinin Belirlenmesi ve Olası Etkilerin Kuşburnu (*Rosa canina* L.) Bitkisine Ait Ekstreler Kullanılarak Giderilmesi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Kaya, S. 2002. Pestisitler, Gıda kirliliği, Kimyasal ve Biyolojik silahlar. Alınmıştır: Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji, Baskı 2, Medisan Yayınevi, Ankara. Ed: S. Kaya, i. Pirinçci, A. Bilgili, s.: 385-536, 777-842, 869-902.
- Kaya, S., 2007. Dış Parazitleri Etkileyen İlaçlar. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Medisan Yayın Serisi, Ankara. 575-655.
- Kence, A. and Kence, M., 1985. Malathion resistance in housefly populations distributed in Turkey. *Doğa Bilim Dergisi*, A2 (Biyoloji) 9 (3): 565-573.
- Kılınç, A ve Kılınç, K., 2003. Nitrik Oksitin Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık, Ankara, 1-9.
- Kızılet, H. and Uysal, H., 2013. *In vivo* and *in vitro* Studies on the Genotoxicity of Bifenthrin Insecticide. The International Conference on Environmental Science and Technology, (ICOEST'2013 - Cappadocia), Ürgüp, Nevşehir, Turkey.
- Kızılet, H. and Uysal, H., 2016. Analysis of *in vivo* genotoxicity of the synthetic pyrethroid insecticide "permethrin" in human peripheral lymphocytes by sister chromatid exchange (SCE) assay. The International Conference on

- Environmental Science and Technology (ICOEST), 28 September – 2 October (accepted), Belgrade, Serbia.
- Kirkwood, T.B.L., 2002. Evolution of ageing. Mechanisms of Ageing and Development, 123, 737-745.
- Kirkwood, T.B.L., 2005. Understanding the Odd Science of Aging, Cell, 437-447.
- Klarsfeld, A. and Rouyer, F., 1998. Effects of circadian mutations and LD periodicity on the lifespan in *Drosophila melanogaster*. Journal of Biological Rhythms, 13, 471-478.
- Kocaman, A.Y. and Topaktaş, M., 2010. Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and α -cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. Environmental Toxicology, 25, 157–168.
- Koç, Y. 1998. Fotoperiyot ve Besin Çeşidinin *Drosophila melanogaster*'in Gelişim Süresi, Ergin Hayat Süresi, Verim ve Eşey Oranına Etkisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun.
- Kolosova, A.Y., Park, J., Eremin, S.A., Park, S.J., Kang, S. J., Shim, W.B., Lee, H.S., Lee, Y.T. and Ching, D. H., 2004. Comparative study of three immunoassays based on monoclonal antibodies for detection of the pesticide parathionmethyl in real samples, Analytica Chimica Acta, 511: 323–331.
- Krathi, K. R., 2005. Insecticide Resistance Monitoring, Mechanisms and Management Manual. Central Institute for Cotton Research 51-87.
- Krieger, R., I., 2001. Handbook of Pesticide Toxicology Second Edition. Academic Pres, 531-554, Riverside.
- Kwong, T.C., 2002. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. 24(1), 144-149.
- Lanciani, C. A., Anderson, J. F. and Giesel, J. T., 1991. Effect of photoperiod on metabolic rate in a subtropical population of *Drosophila melanogaster*. Comparative Biochemistry and Physiology, 2, 347-348.
- Lansing, A.I., 1947. A transmissible, cumulative, and reversible factor in aging. Journal of Gerontology, 2, 228-239.
- Lansing, A.I., 1948. Evidence for aging as a consequence of growth cessation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 34, 304-310.
- Lansing, A.I., 1952. Crowdry's problems of ageing Williams and Wilking Ed: Baltimore, Maryland.
- Lawrence, J.G., and Hartl, D.L., 1992. Inference of horizontal genetic transfer from Molecular data: an approach using the bootstrap. Genetics, 131(3), 753- 0.
- Lin, Y.J., Seroude, L. and Benzer, S., 1998. Extended life- span and stres resistance in the *Drosophila* mutant *methuselah*. Science, 282, 943-946.
- Lints, F.A. and Lints, L. V., 1971. Influence of preimaginal environment on fecundity and ageing in *Drosophila melanogaster* hybrids. III. Developmental speed and life span. Experimental Gerontology, 6, 427-445.
- Lints, F.A., 1963. Size in relation to development time and egg density in *Drosophila melanogaster*. Nature, 197, 1128-1130.
- Mair, W., Matthew, D.W. and Partridge, L., 2005. Calories do not explain extension of life span by dietary restriction in *Drosophila*. PLOS Biology: A Peer-Reviewed Open-Access Journal, 3 (7), 1305-1311.

- Mangel, M., 2001. Complex adaptive systems, aging and longevity. *Journal of Theoretical Biology*, 213(4), 559-571.
- Martinez, D.E., 1998. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra. *Experimental Gerontology*, 33(3), 217-225.
- Masoro, E.J., 2000. Caloric restriction and aging: An update, *Experimental Gerontology*, 35(3), 299-305.
- Maynard-Smith, J., 1958. The effects of temperature and of egg-laying on the longevity of *Drosophila subobscura*. *The Journal of Experimental Biology*, 35, 832-842.
- Maynard-Smith, J., 1966. *Theories of Aging, Topics in the biology of Aging*, Wiley and Sons, New York, 1-27 pp.
- Medawar, P.B., 1952. *An Unsolved Problem of Biology*. H. K. Lewis, London, 1-55 pp.
- Memmi, K.B ve Atli, E., 2011. Positive correlation between malathion resistance and fecundity within natural populations of *Drosophila melanogaster*. *Turk Journal Biology*, 35, 153-159.
- Miller, R.S. and Thomas, J.L., 1958. The effects of larval crowding and body size on the longevity of *Drosophila melanogaster*. *Ecology*, 39, 118-125.
- Miller, T.A. and Salgado, V.L., 1985. *The Mode of Action of Pyrethroids on Insects, Pyrethroid Insecticides*. Taylor and Francis, ISBN: 0-85066-283-4.
- Mobbs, C.V., 1996. Neuroendocrinology of Ageing. In: Schneider EL, Rowe JW, Editors. *Handbook of the Biology of Aging*. San Diego (CA): Academic Press, 234-82 pp.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D. and Widdop, B. 2004. Monographs. In: *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*, London, 2(2), 904-1196.
- Mokrey, L.E. and Hoagland K.D., 1989. Acute toxicities of synthetic pyrethroid insecticides to *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 9, 1045-1051.
- Monteiro, D.A., Almeida, J.A., Rantin, F.T., and Kalinin, A.L., 2006. Oxidative stress biomarkers in the freshwater characid, *Brycon cephalus*, exposed to organophosphorus insecticide Folisuper 600 (methyl parathion). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 143 (2), 141-149.
- Mukanganyama, S., Figueroa, C.C., Hasler, J.A. and Niemeyer, H.M., 2003. Effects of DIMBOA on detoxification enzymes of the aphid *Rhopalosiphum padi* (Homoptera: aphididae). *Journal of Insect Physiology*, 49: 223-229.
- Mukhopadhyay, I., Nazir, A., Saxena, D.K. and Chowdhuri, D.K., 2002. Toxicity of cypermethrin: hsp70 as a biomarker of response in transgenic *Drosophila*, *Biomarkers*, 7 (6), 501-510.
- Mukhopadhyay, I., Siddique, H.R., Bajpai, V.K., Saxena, D.K. and Chowdhuri, D.K., 2006. Synthetic pyrethroid cypermethrin induced cellular damage in reproductive tissues of *Drosophila melanogaster*: Hsp70 as a marker of cellular damage. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 51(4), 673-680.
- Norry, F.M. and Loeschcke, V.R., 2002. Longevity and resistance to cold stress in cold-stress selected lines and their controls in *Drosophila melanogaster*, *Journal of Evolutionary Biology*, 15 (5), 775-783.

- Novoseltsev, V.N., Novoseltseva, J.A., Boyko, S.I. and Yashin, A.I., 2003. What fecundity patterns indicate about aging and longevity: Insights from *Drosophila* studies, Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences, 58 (6), 484-494.
- O'Brien, R.D., 1974. Insecticides Action and Metabolism Academic Press, Inc., London, 332 p.
- Oğuz, H ve Aydın, H., 2001. Piretroid insektisitlerin veteriner hekimliğinde kullanımı, halk ve çevre sağlığı açısından önemi. Veterinarium, 12, 39–46.
- Orr, W.C. and Sohal, R.S., 1992. Extension of life- span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. Science, 263,1128-1130.
- Oruç, E.Ö. and Üner, N., 2000. Combined effects of 2,4-D and azinphosmethyl on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in liver of *Orochromis niloticus*. Comparative Biochemistry and Physiology, 127, 291–296.
- Oruç, E.Ö., Sevgiler, Y. and Uner, N. 2004. Tissue-specific oxidative stress responses in fish exposed to 2,4-D and azinphosmethyl. Comparative Biochemistry and Physiology Part C 137: 43–51.
- Osaba, L., Aguirre, A., Alonso, A. and Graf, U., 1999. Genotoxicity testing of six insecticides in two crosses of the *Drosophila* wing spot test. Mutation Research 439 (1), 49-61.
- Otitoju, O. and Onwurah, I.N.E., 2007. Glutathione S-transferase (GST) activity as a biomarker in ecological risk assessment of pesticide contaminated environment. African Journal of Biotechnology, 6: 1455-1459.
- Öden, T., Temizer, A., Ersoy, G ve Kılıç, B., 1975. Fındık kurdu (*Balaninus nucum* L.)'nun carbaryl vemetiocarb'a karşı direnci üzerinde çalışmalar. Bitki Koruma Bülteni, 15 (1), 38-42.
- Özbek, H. 2010. Arılar ve İnsektisitler. Uludag Bee Journal, 10(3), 85-95.
- Özkan, F. and Emre, I., 1997. Effects of orally administrated malathion, an organophosphate insecticide, on longevity, egg production and hatchability of adult female *Pimpla turionellae* L. Turkish Journal of Zoology, 21, 309-313.
- Özmen, G ve Elcuman, A., 1998. Endosülfan, dimetoat ve karbarilin erkek sıçanların kalp kası ve serum kalsiyum seviyeleri üzerine birlikte etkileri. Tr. Journal of Biology 22, 317-322.
- Öztürk, S., 1997. Tarım İlaçları. Ak Basımevi, 553 s, İstanbul.
- Padmavathi, P., Prabhavathi, P.A., Reddy, P.P., 2000. Frequencies of SCEs in peripheral blood lymphocytes of pesticide workers. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 64:155-160.
- Partridge, L. and Barton, N.H., 1993. Optimally, mutation and the evolution of ageing. Nature, 362, 305-311.
- Partridge, L. and Fowler, K., 1992. Direct and correlated responses to selection on age at reproduction in *Drosophila melanogaster*. Evolution, 46, 76-91.
- Partridge, L., 2001. Evolutionary theories of ageing applied to long-lived organisms. Experimental Gerontology, 36, 641-650.
- Patel, S., Pandey, A.K., Bajpayee, M., Parmar, D. and Dhawan, A., 2006. Mutation cypermethrin-induced DNA damage in organs and tissues of the mouse: evidence from the comet assay. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 607, 176–183.

- Pearl, R. and Miner, J.R., 1935. Experimental studies on the duration of life XIV: The comparative mortality of certain lower organism. *The Quarterly Review of Biology*, 10: 60-79.
- Pearl, R., Minner, J.R. and Parker, S.L., 1927. Experimental studies on the duration of life. XI. Density of population and the life duration in *Drosophila*. *The American Naturalist*, 61, 289-318.
- Pham, T., Lum, K. and Lemieux, C., 1996. Seasonal variation of DDT and its metabolites in the St. Lawrence River (Canada) and four of its tributaries. *Science of the Total Environment*, 179, 17-26.
- Philippe, P. and Opitz, J.M., 1978. Familial correlations of longevity: An isolate-based study. *American Journal of Medical Genetics*, 121-129.
- Piero, D., Maddalena, S., Capobianco, T. and Torricelli, F., 1992. Sister-chromatid exchanges in human lymphocytes induced by dimethoate, omethoate, deltamethrin, benomyl and their mixture. *Mutation Research Letters*, 283 (2), 113-118.
- Portakaldallı, M ve Satar, S., 2015. Avcı böcek *Nesidiocoris tenuis* Reuter (Hemiptera: Miridae)'e üç farklı pestisit'in laboratuvar koşullarında yan etkileri. *Türkiye Biyolojik Mücadele Dergisi* 6 (2), 117-128.
- Portakaldallı, M ve Satar, S., 2015. Bazı ilaçların laboratuvar koşullarında, tütün beyazsineği parazitoiti *Eretmocerus mundus* Mercet (Hymenoptera: Aphelinidae)'a karşı yan etkileri. *Derim*, 32 (2), 143-160.
- Pottelberge, S.V., Leeuwen, T.V., Amermaet K.V., and Tirry, L., 2008. Induction of cytochrome P450 monooxygenase activity in the two-spotted spider mite *Tetranychus urticae* and its influence on acaricide toxicity. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91, 128-133.
- Prasanthi, K. and Rajini, P.S., 2005. Fenvalerate-induced oxidative damage in rat tissues and its attenuation by dietary sesame oil. *Food and Chemical Toxicology*, 43 (2), 299-306.
- Priest, N.K., Mackowiak, B. and Promislow, D.E.L., 2002. The role of parental age effects on the evolution of aging, *Evolution*, 927-935.
- Prowse, N., and Partridge, L. 1997. The effects of reproduction on longevity and fertility in male *Drosophila melanogaster*, *Journal of Insect Physiology*, 43(6):501-512. 13. 14.
- Qiu, J. and Hardin, P.E., 1996. Per mRNA cycling is locked to lights-off under photoperiodic conditions that support circadian feedback loop function. *Molecular and Cellular Biology*, 16, 4182-4188.
- Raymond-Delpech, V., Matsuda, K., Sattelle, B. M., Rauh, J.J. and Sattelle, D.B., 2005. Ion channels molecular targets of neuroactive insecticides. *Invertebrate Neuroscience*, 5 (3-4), 33-119.
- Reiter, R.J., 1994. Pineal function during ageing; Attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 54, 31-39.
- Ricklefs, R.E. and Finch C.E., 1995. Aging: A Natural History, Scientific American Library/Scientific American Books.
- Robert, L. L. and Olson, J.K., 1989. Effect of sublethal dosages of insecticides on *Culex quinquefasciatus*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 5 (2), 239-46.

- Rogina, B., Helfand, S.L. and Frankel, S., 2002. Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction. *Science*, 298(5599), 1745.
- Rose, M. and Charlesworth B., 2002. A Test of Evolutionary Theories of Senescence, *Science of Aging Knowledge Environment*, 141-142 pp., Oxford.
- Rose, M.R. 1991. *Evolutionary Biology of Aging: Observation of Aging*, Oxford University, Press, New York.
- Rose, M.R., 1985. Life-history evolution with antagonistic pleiotropy and overlapping generations. *Theoretical Population Biology*, 28, 342-358.
- Rose, M.R., 1999. Genetics of ageing in *Drosophila*. *Experimental Gerontology*, 34,577-585.
- Ruiu, L., Satta, A. and Floris, I., 2008. Effects of an azadirachtin-based formulation on the non-target muscoid fly parasitoid *Muscidifurax raptor* (Hymeneoptera: Pteromalidae). *Bio Control*, 47, 66-70.
- Saad, M., Game, A.Y., Healy, M.J. and Oakeshott, J.G., 1994. Associations of esterase 6 allozyme and activity variation with reproductive fitness in *Drosophila melanogaster*. *Genetica* 94: 43-56.
- Sadar, M.H., Karaman, H ve Başol, M.S., 1978. Bazı pestisitlerin enzimlerle etkileşmesi, 136-154. Tarım İlaçlarının Kullanılması Semineri O.D.T.Ü. Gaziantep Kampüsü.
- Samis, H.V., Erk, F.C. and Baird, M.B., 1971. Senescence in *Drosophila*. *Experimental Gerontology*, 6, 9-18.
- Sankar, P., Telang, A.G. and Manimaran, A., 2010. Curcumin protects against cypermethrin induced genotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30, 289–291.
- Sayeed, I., Parvez, S., Pandey, S., Bin-Hafeez, B., Haque, R. and Raisuddin, S., 2003. Oxidative stress biomarkers of exposure to deltamethrin in freshwater fish, *Channa punctatus* Bloch. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 56: 295–301.
- Scharf, M.F., 2003. Neurological Effects of Insecticides, In; Pimental D Eds: *Encyclopedia of Pest Management*, New York, Marcel-Dekker, 1-5 pp.
- Scollon, E.J., Starr, J. M., Godin, S.J., DeVito, M.J. and Hughes, M.F., 2009. *In vitro* metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome P450 isoforms. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1), 221-228.
- Setsini, E.A., Carlson, J.C. and Allsopp, R., 1991. The effects of ambient temperature on life span, lipid peroxidation, superoxide dismutase, and phospholipase A2 activity in *Drosophila melanogaster*. *Experimental Gerontology*, 26, 385-395.
- Sevinç, S.M., Uysal , E., Akdemir, E ve Karaca, İ., 2010. Bazı tarımsal savaş ilaçlarının avcı böcek *Chilocorus nigritus* (Fabricius) (Coleoptera: Coccinellidae) üzerine etkileri. *Türkiye Biyolojik Mücadele Dergisi*, 1 (2), 157-164.
- Seyoum, E., Bateman, R.P. and Charnley, A.K., 2002. The effect of *Metarhizium anisopliae* var *aerdium* on haemolymph energy reserves and flight capability in the desert locust, *Schistocerca gregaria*. *Journal of Applied Entomology*, 126: 119-124.
- Sgro, C.M. and Partridge, L., 1999. A delayed wave of death from reproduction in *Drosophila*. *Science*, 286, 2521-2524.

- Sharma, Y., Bashir, S., Irshad, M., Nag, C. T. and Dogra, D. T., 2005. Dimethoate-induced effects on antioxidant status of liver and brain of rats following subchronic exposure. *Toxicology*, 215 (3), 173–181.
- Sheeba, V., Sharma, V.K., Shubha, K., Chandrashekar, M.K. and Joshi, A., 2000. The effect of different light regimes on adult life span in *Drosophila melanogaster* is partly mediated through reproductive output. *Journal of Biological Rhythms*, 15, 380-392.
- Shohami, E., Beit-Yannai, E. and Horowitz, M., 1997. Oxidative stress in closed-head injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17, 1007-1019.
- Simpson, W.M. and Schuman, S.H., 2002. Recognition and management of acute pesticide poisoning. *American Family Physician*, 65, 1599-1604.
- Singh, S.P., Coronella, J.A., Benes, H., Cochrane, B.J. and Zimniak, P., 2001. Catalytic function of *Drosophila melanogaster* glutathione S-transferase DmGSTS1-1 (GST2) in conjugation of lipid peroxidation end products. *European Journal of Biochemistry*, 268: 2912-2923.
- Slijepcevic P., 2008. DNA damage response, telomere maintenance and ageing in light of the integrative model. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(1), 11-16.
- Slotkin, T.A., Levin, E.D. and Seidler, F.J., 2006. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: Effects on brain development are separable from systemic toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 114(5), 746 - 51.
- Soderlund, D. M., 1997. Molecular Mechanisms of Insecticide Resistance. (Molecular Mechanisms of Resistance to Agrochemicals, Volume Ed: Sjut, V., Chemistry of Plant Protection, Ed: Ebing, V.), 13, 21-73, Springer Germany.
- Stapel, J.O., Cortesero, A.M. and Lewis, W.J., 2000. Disruptive sublethal effects of insecticides on biological control: Altered foraging ability and life span of a parasitoid after feeding on extrafloral nectar of cotton treated with systemic insecticides. *Biological Control*, 17, 243-249.
- Surrallés, J., Xamena, N., Creus, A., Catalán, J., Norppa, H. and Marcos, R., 1995. Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 341, 169-184.
- Şişli, M. N., Boşgelmez, A., Koçak, O. and Porsuk, H., 1983. The effect of malathion, fenitrothion and propoxur on the house fly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) populations. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 17(1), 49-62.
- Tadeo, J.T., 2008. Analysis of Pesticides in Food and Environmental Samples. CRC Press. New York, USA.
- Takada, Y., Kawamura, S. and Tanaka, T., 2001. Effects of various insecticides on the development of the egg parasitoid *Trichogramma dendrolimi* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Journal of Economic Entomology*, 94: 1340-1343.
- Tanabe, S., Gondaria, F. and Subramanian, A., 1990. Specific pattern of persistent organochlorine residues in human breast milk from South India. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38, 899 - 903.
- Tanaka, K., Endo, S. and Kazano, H., 2000. Toxicity of insecticides to predators of rice planthoppers: Spiders, the mirid bug and the dryinid wasp. *Applied Entomology and Zoology*, 35, 177–187.

- Tatar, M. and Promislow, D.E.L., 1997. Fitness costs of female reproduction. *Evolution*, 51, 1323-1326.
- Tatar, M., Carey, J.R. and Vaupel, J.W., 1993. Long-term cost of reproduction with and without accelerated senescence in *Callosobruchus maculatus* analysis of age-specific mortality. *Evolution*, 47, 1302-1312.
- Tatar, M., Promislow, D.E.L., Khazaeli, A. A. and Curtsinger, J. W., 1996. Age spesific patterns of genetic variance in *Drosophila melanogaster*. II. covariance with age-specific mortality. *Genetics*, 143, 849-858.
- Tighe, J.R. and Davies, D.R., 1984. *Pathology*. Fourth Edition, Biddles Ltd. of Guildford, Great , 280, Britain.
- Tiryaki, O., Canhilal, R ve Horuz, S., 2010. Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26, 154-169.
- Tomlin, C.D.S., 2006. *The Pesticide Manual: A World Compendium*, 14th ed. British Crop Production Council. Alton, England, 813-814 pp.
- Topakçı, N ve Göçmen, H., 2008. Pamuk kırmızı örümceği *Tetranychus cinnabarinus* (Boisd.) (Acari: Tetranychidae)'a karşı Azadirachtin'in etkinliği üzerine bir araştırma. *Bitki Koruma Bülteni*, 48(4), 9-18.
- Tower, J., 1996. Ageing mechanisms in fruit flies. *Bioassays*, 18, 799–807.
- Tsoukali, H., Theodoridis, G., Raikos, N. and Grigoratou, I., 2005. Solid phase microextraction gas chromatographic analysis of organophosphorus pesticides in biological samples. *Journal of Chromatography B*. 822: 194-200.
- Turabi, M. S., 2007. Bitki koruma ürünlerinin ruhsatlandırılması. Tarım ilaçları kongre ve sergisi bildirileri, 25-26 Ekim, 50-61 s, Ankara.
- Ueyama, M. and Fuyama, Y., 2003. Enhanced cost of mating in female sterile mutants of *Drosophila melanogaster*. *Genes and Genetic Systems*, 78 (1), 29-36.
- Uğurlu, S. 2001. *Heliothis armigera* (HUBN.) (Lepidoptera: Noctuidae)'nın Değişik Popülasyonlarının Bazı İnsektisitlere Karşı Duyarlılık Düzeylerinin Belirlenmesi Üzerinde Araştırmalar. Ankara Üniversitesi, Doktora Tezi, 86s, Ankara.
- Uysal, H., Altun, D ve Aslan, A., 2009. *Drosophila melanogaster*'de *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. likeninin ömür uzunluğu üzerine etkisi. *Türk Bilim Araştırma Vakfı Bilim Dergisi*, 2 (3), 271-276.
- Uysal, H., Altun, D., Aşkın, H. and Aslan, A., 2009. Effects of water extract of *Usnea longissima* Ach. on the longevity of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Fresenius Environmental Bulletin*, (5a), 699-703.
- Uysal, H., Kızılet, H., 2013. One of the most important environmental pollutions: Insecticides. 4th Annual Convention of Eurasian Silk Road Universities Consortium (ESRUC), Bhubaneswar /India 1-3 November.
- Uysal, H., Kızılet, H., 2015. One of the Environmental Pollutions in the World and on the Silk Road: Insecticides. 6th Annual Convention of Eurasian Silk Road Universities Consortium (ESRUC), Casablanca/Morocco, 1-4 October.
- Uysal, H., Kızılet, H., Ayar, A., and Taheri, A., 2015. The use of endemic Iranian plant, *Echium amoenum*, against the ethyl methanesulfonate and the recovery of mutagenic effects. *Toxicology and Industrial Health*, 31 (1), 44-51.
- Uysal, H., Şişman, T ve Aşkın, H., 2006. *Drosophila* Biyolojisi ve Çaprazlama Yöntemleri (Genişletilmiş 2. Baskı), Atatürk Üniversitesi Yayın No.941.

- Uysal, H., Unver, S., Kızılet, H., 2015. The Effects of neonicotinoids on the longevity of the male and female populations of *Drosophila melanogaster*. *Ekoloji* 24, 96, 57-63.
- Ünal, A., Koyuncu, M., Yıldız, L., Ünal, R., Şeşen, T ve Tanyeri, Y., 2009. Türkiye Klinikleri. *Tıp Bilimleri Dergisi*, 29 (6), 1517-1521.
- Ünlü, H. and Bozcuk, A.N., 1979. Genetics of longevity in *Drosophila* I: The Effects of *w*, *m* and *f* mutant genes in various genotype combinations. *Experimental Gerontology*, 14, 117-124.
- Ünlü, H., 1991. *Drosophila melanogaster* ömür uzunluğunda yellow allellerinin heterozis etkisinin farklı backgroundlarda incelenmesi, *Turkish Journal of Biology* 15, 98-109.
- Vaupel, W., Baudisch, J.A., Dölling, M., Roach, D.A. and Gampe, J., 2004. The case for negative senescence, *Theoretical Population Biology*, 65(4), 339-351.
- Vijayaraghauon, C. and Chitra, K.C., 2002. Total protein and free amino acid content of *Spodoptera litura* (Fab.) due to botanicals and conventional insecticides. *Indian Journal of Entomology*, 64: 92.
- Villarroel, M.J., Ferrando, M.D., Sancho, E. and Andreu, E., 2000. Effects of tetradifon on *Daphnia magna* during chronic exposure and alterations in the toxicity to generations pre-exposed to the pesticide. *Aquatic Toxicology*, 49 (1) 39–47.
- Vontas, J.G., Small, G.J. and Hemingway, J., 2001. Glutathione-s-transferases as antioxidant defence agents confer pyrethroid resistance in *Nilaparvata lugens*. *Biochemical Journal*, 357: 65-72.
- Vural, N., 2005. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 73, 659, Ankara.
- Wakil, W., Ashfaq, M., Ghazanfar, M.U., Akhtar, S. and Malhi, Z.A., 2008. Laboratory bioassay with neem (*Azadirachta indica* A. Juss) products to control *Helicoverpa armigera* (Hübner) fed on chickpea. *Pakistan Entomologist*, 30 (1), 51-54.
- Walford, J., 1980. Historical Development of Food Colouration. *Developments in Food Colours*, Ed: Applied Science Publishers, London, 1-25.
- Wang, A.H., Wu, J.C., Yu, Y.S., Liu, J.L., Yue, J.F. and Wang, M.Y., 2005. Selective insecticide-induced stimulation on fecundity and biochemical changes in *Tryporyza incertulas* (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Economic Entomology*, 98: 1144-1149.
- Wassermann, M., Ron, M., Bercovici, B., Wassermann, D., Cucos, S. and Pines, A., 1982. Premature delivery and organochlorine compounds. Polychlorinated biphenyls and some organochlorine insecticides. *Environmental Research*, 28, 106–112.
- Wauchope, R.D., Buttler, T.M., Hornsby, A.G., Augustijn-Beckers, P. W. M. and Burt, J.P., 1992. SCS/ARS/CES Pesticides properties database for environmental decision making. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 123, 1-157.
- Weiss, B., Amler, S. and Amler, R.W., 2004. Pesticides. *Pediatrics*, 113, 1030-1036.
- WHO, 1996. Guidelines for Drinking Water Quality, Second Edition, Health Criteria and Other Supporting Information, Geneva, 2, 973.
- Williams, G.C., 1957. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution*, 11, 398-411.

- Williams, P.L., James, R. C. and Roberts, S. M., 2000. Principles of Toxicology Environmental and Industrial Applications. Second ed., A Wiley- Interscience Publication, U.S.A, 345 – 366 pp.
- Willrich, M.M. and Boethel, D.J., 2001. Effects of diflubenzuron on *Pseudoplusia includens* (Lepidoptera: Neotuidae) and its parasitoid *Copidosoma floridanum* (Hymenoptera: Encyrtidae). Environmental Entomology, 30: 794- 797.
- Yang, Y. and Wilson, D.L. 1999. Characterization of a life-extending mutation in age-2, a new aging gene in *Caenorhabditis elegans*. The Journals of Gerontology, 54, 137-142.
- Yeşilada, E., Bozcuk, A.N., Topçuoğlu, S.F ve Bozcuk, S., 1994. *Drosophila melanogaster*'in gelişim biyolojisi üzerine bitki büyüme maddelerinin etkisi. XII. Ulusal Biyoloji Kongresi, Zooloji Seksiyonu, 4, 25-33.
- Yıldırım, E., 2012. Tarımsal Zararlılarla Mücadele Yöntemleri ve İlaçlar Kitabı. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü, 345 s, Erzurum.
- Yıldız, M., Gürkan, M.O., Turgut, C ve Kaya, Ü., 2005. Tarımsal savaşmada kullanılan pestisitlerin yol açtığı çevre sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre, Ankara.
- Yılmaz, A., İnci, A., Tunçbilek, A. Ş., Yeşilöz, H., Koçak, O., Şirin, Ü., İça, A., Yıldırım, A., Demircioğlu, A. and Düzlü, Ö., 2007. Orta kıvırmak havzasında (*Simulium* (*Wilhelmia*) *lineatum*) (Diptera: Simuliidae) istilas. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 4 (2), 91-96.
- Yılmaz, M., Özsoy, E.D. and Bozcuk, A.N., 2008. Maternal age effects on longevity in *Drosophila melanogaster* populations of different origin. Biogerontology, 9, 163-168.
- Yu, Q., Fang, S., Zuo, W., Dai, F., Zhang, Z., and Lu, C., 2011. Effects of organophosphate phoxim exposure on certain oxidative stres biomarkers in the silkworm. Journal of Economic Entomology, 104: 101-106.
- Yu, S.J. 2008. The Toxicology and Biochemistry of Insecticides. CRC Pres Taylor-Francis Group, 250 pp.
- Zettler, J.L. and Lecato, G.L., 1974. Sublethal doses of malathion and dichlorvos: Effects of fecundity of the black carbet betle. Journal of Economic Entomology, 67 (1), 19-21.
- Zou, S., Meadows, S., Sharp, L., Jan, L.Y. and Jon, Y.N., 2000. Genome-wide study of ageing and oxidative stres response in *Drosophila melanogaster*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97 (25), 13726-13731.
- Zümreoğlu, S., 1978. Investigations on the gren peach aphid against insecticides on tobacco growing areas in Aegean Region. Turkish Journal of Entomology, 2 (2), 97-102.
- Zwaan, B.J., 1999. The evolutionary genetics of ageing and longevity. Heredity, 82 (6), 589-597.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Erzurum’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum’da, lise öğrenimini Tekirdağ’da tamamladı. 2008 yılında girdiği Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Muhasebe bölümünden 2010 yılında mezun oldu. Aynı yıl Giresun Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü’ne girerek bölüm birincisi ve üniversite üçüncüsü olarak 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılı Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji Bilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Halen öğrenimine devam etmektedir.