

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM
DALI

TÜRKİYE'DE ARICILIĞIN YOĞUN OLARAK
YAPILDIĞI BÖLGELERDEN ÖRNEKLENEN *Varroa*
 destructor POPÜLASYONLARINDA İNSEKTİSİT
DİRENÇ MUTASYON FREKANSLARININ
BELİRLENMESİ

Elif ÇELİKKOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2024

MUĞLA

MUGLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

Elif ÇELİKKOL tarafından hazırlanan Türkiye’de Arıcılığın Yoğun Olarak Yapıldığı Bölgelerden Örneklenen *Varroa destructor* Popülasyonlarında İnsektisit Direnç Mutasyon Frekanslarının Belirlenmesi başlıklı tezinin, 07/06/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda yüksek lisans derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Prof. Dr. İrfan KANDEMİR (Jüri Başkanı)

Zooloji Anabilim Dalı,

Ankara Üniversitesi, Ankara

Doç. Dr. Ersin DOĞAÇ (Danışman)

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Doç. Dr. Okan ÖZGÜL (Üye)

Arıcılık Bölümü,

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

İmza:

İmza:

ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Reşat ÜNAL (Ana Bilim Dalı Başkanı)

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı Başkanı

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Doç. Dr. Ersin DOĞAÇ (Danışman)

Danışman, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı,

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

İmza:

Savunma Tarihi: 07/06/2024

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

Elif ÇELİKKOL

07/06/2024

ÖZET

TÜRKİYE’DE ARICILIĞIN YOĞUN OLARAK YAPILDIĞI BÖLGELERDEN ÖRNEKLENEN *Varroa destructor* POPÜLASYONLARINDA İNSEKTİSİT DİRENÇ MUTASYON FREKANSLARININ BELİRLENMESİ

Elif ÇELİKKOL

Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ersin DOĞAÇ

Haziran 2024, 106 sayfa

Varroa destructor (Mesostigmata: Varroidae) akarları arı yetiştiriciliğinde doğrudan neden olduğu zararlı etkisinin yanı sıra birkaç önemli arı virüsünün vektörü olması nedeniyle de günümüzde bal arıları için global ölçekte en ciddi tehditlerden biri olarak kabul edilmektedir. *Varroa* akarları, yetişkin arının yağ dokusu ile beslenir, böylelikle parazitlenmiş arıların veya arı kolonilerinin bağışıklık tepkisini bastırarak bireylerin ya erken ölmesine ya da optimal üreme performansı gösterememesine neden olurlar ve bu da koloninin hayatta kalmasını ve üremesini tehdit eder. Arıcıların *V. destructor* istilasından kaynaklanan koloni kayıplarını önlemek amacıyla en yaygın olarak kullandıkları mücadele yöntemi ise insektisitlerin (akarisit) kullanıldığı kimyasal mücadeledir. Ancak bu kimyasal bileşiklerin yıllarca yaygın ve kontrolsüz bir şekilde kullanımı akar popülasyonları üzerinde güçlü bir seçim baskısı oluşturmuş, dolayısıyla dünya çapında birçok ülkede dirençli akar popülasyonları ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada, Türkiye’de arıcılık faaliyetlerinin yoğun olarak yapıldığı Ege, Karadeniz ve Akdeniz Bölgelerinden Muğla, Aydın, İzmir, Ordu, Trabzon, Kastamonu, Adana, Antalya ve Mersin illerinden her ilden 80 birey olacak şekilde toplam 720 *Varroa destructor* bireyi örneklenmiştir. Örneklemeye yapılan bu popülasyonlarda PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça

Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi ile piretroidlere dirençle ilişkili voltaj kapılı sodyum kanalının (VGSC) 925. pozisyonundaki mutasyonlar tespit edilmiştir.

Örnekleme yapılan tüm popülasyonlarda 925. pozisyonda direnç kazanımını sağlayan ve piretroidlerin yaygın kullanımını yansıtan mutasyonlara rastlanmıştır. Bununla birlikte analiz edilen 718 örnekten 498'i homozigot dirençli, 200'ü heterozigot duyarlı ve 20'si de homozigot duyarlı genotip sergilemiştir. %92 homozigot dirençli genotip (RR) oranı ve %96,25 dirençli alel (925V) frekansı ile en yüksek direnç Mersin ilinden örneklenen akarlarda gözlemlenmiştir. Ülke genelinde dirençli ve duyarlı alel frekansı ise sırasıyla %83,29 ve %16,71 olarak bulunmuştur.

Sonuçlarımız ülke genelinde piretroid grubu insektisit uygulamalarının başarı oranının düşük olmasına dair raporların, kovanlarda direnç kazanımını sağlayan mutasyonların yüksek oranda görülmesine atfedilebileceğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca *V. destructor* popülasyonlarında piretroid direnç mutasyonlarının uygulamalardan önce tespit edilmesi, hem kontrol sonucunu iyileştirecek olup hem de akarların kontrolüne yönelik daha etkili stratejilerin geliştirilmesine de olanak sağlayacaktır. Tüm bunlarla birlikte kovanlarda dirençli alel frekansını olabildiğince düşük tutmak ve akarın uzun vadede başarılı bir şekilde kontrol edilmesine katkıda bulunmak için etkinliğini koruyan bileşiklerin evrimsel ilkeler göz önünde bulundurularak kullanılması ve mevcut mücadele yöntemlerinin *Varroa* popülasyonlarının düzenli olarak izlenmesiyle şekillendirilmesi zorunludur.

Anahtar kelimeler: *Varroa destructor*, İnsektisit direnci, PCR-RFLP, VGSC, Kimyasal mücadele

ABSTRACT

DETERMINATION OF INSECTICIDE RESISTANCE MUTATION FREQUENCIES IN *Varroa destructor* POPULATIONS SAMPLED FROM REGIONS IN TURKEY WITH INTENSIVE BEEKEEPING

Elif ÇELİKKOL

Master of Science (M.Sc.)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ersin DOĞAÇ

June 2024, 106 pages

Varroa destructor (Mesostigmata: Varroidae) mites are considered one of the most significant global threats to honeybees today, not only due to the direct damage they cause but also because they serve as vectors for several important bee viruses. *Varroa* mites feed on the fat bodies of adult bees, thereby suppressing the immune responses of the parasitized bees or colonies. This suppression leads to premature death of individual bees or suboptimal reproductive performance, which in turn threatens the survival and reproduction of the entire colony. The most commonly used method by beekeepers to prevent colony losses caused by *V. destructor* infestations is chemical control through the use of insecticides (acaricides). However, the widespread and uncontrolled use of these chemical compounds over the years has exerted strong selection pressure on mite populations, resulting in the emergence of resistant mite populations in many countries around the world.

In this study, a total of 720 *Varroa destructor* individuals were sampled, with 80 individuals from each of the following provinces in Turkey, where beekeeping activities are prevalent: Muğla, Aydın, İzmir, Ordu, Trabzon, Kastamonu, Adana, Antalya, and Mersin, which are located in the Aegean, Black Sea, and Mediterranean regions. In these sampled populations, mutations at position 925 of the voltage-gated sodium channel (VGSC), associated with pyrethroid resistance, were detected using

the PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) method.

Mutations conferring resistance at position 925, reflecting the widespread use of pyrethroids, have been detected across all sampled populations. Among the 718 analyzed specimens, 498 exhibited a homozygous resistant genotype, 200 were heterozygous susceptible, and 20 displayed a homozygous susceptible genotype. The highest level of resistance was observed in mites sampled from Mersin, with a 92% rate of homozygous resistant genotype (RR) and a resistant allele (925V) frequency of 96.25%. Nationally, the frequencies of resistant and susceptible alleles were found to be 83.29% and 16.71%, respectively.

Our findings substantiate reports indicating a low success rate of pyrethroid insecticide applications nationwide, which can be attributed to the high prevalence of resistance-conferring mutations in hives. Moreover, the detection of pyrethroid resistance mutations in *V. destructor* populations prior to treatments would not only enhance control outcomes but also facilitate the development of more effective mite control strategies. Additionally, to maintain a low frequency of resistant alleles in hives and ensure the successful long-term control of mites, it is imperative to use compounds that retain their efficacy, guided by evolutionary principles, and to shape current management practices based on regular monitoring of *Varroa* populations.

Keywords: *Varroa destructor*, Insecticide resistance, PCR-RFLP, VGSC, Chemical control.

Ömrümde yürüdüğüm en güzel yollardan biriydi.

Hep gülümseyerek, mutlulukla, sevgiyle ve özlemle hatırlayacağım.

Yol arkadaşı olan herkese..



ÖNSÖZ

Öncelikle, tez çalışmam boyunca her zaman ve her konuda desteğini sonsuz hissettiğim, bana karşı anlayışını ve nezaketini hiç kaybetmeyen, bilgi ve önerileri ile yolumu aydınlatan çok değerli danışmanım Doç. Dr. Ersin DOĞAÇ'a yürekten teşekkür ederim. Canım danışmanım, içtenlikle söyleyebilirim ki siz olmasaydınız çok zordu..

Değerli hocalarım Prof. Dr. İrfan KANDEMİR ve Doç. Dr. Okan ÖZGÜL'e tezimi inceleyip yaptıkları katkılardan dolayı şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarında yer alan örneklerin toplanması aşamasında yardımları ve destekleri için Öğr. Gör. Dr. Taylan DOĞAROĞLU'na ve istatistiksel analiz kısmındaki destekleri için de Araş. Gör. Dr. Şükrü Serter ÇATAV'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca mental sağlığımı korumama yardım eden, isteyebileceğim en iyi takım arkadaşları ve Muğla'daki ailem olan çok kıymetli Sezer YALÇIN, Evin GÜNENÇ, Aleyna ÇAĞAN ve diğer laboratuvar arkadaşlarım ile uzanmak için ne zaman bir omuza ihtiyaç duysam orda olduğunu bildiğim canım dostum Ayşe Emine BOZKURT ve Birsen ATLI'ya minnettar olduğumu belirtmek isterim.

Kendimi bildim bileli bana koşulsuzca sevildiğimi hissettiren, istediğim yollarda özgürce yürümemi sağlayan, en büyük şansım ve gücüm olan canım annem ve babam Hiciran ÇELİKKOL ve Sezer ÇELİKKOL'a, ayrıca zamanın beni nasıl büyüttiğini iliklerime kadar hissettiren, ruhumun ışığı minik kardeşim Gülay ÇELİKKOL'a sonsuz minnetle teşekkür ederim..

Son olarak çok güçsüz hissettiğim zamanlarda bile asla pes etmeden, bir gün bile ara vermeden devam edebildiğim için kendime teşekkür ederim. İyi ki bu yolları yürüdüm, iyi ki çabaladım iyi ki emek verdim.

Bu çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, 23/152/16/1/5 proje hibe numarası ile mali olarak desteklenmiştir. Desteklerinden ötürü teşekkür ederiz.

Ayrıca yüksek lisans çalışmalarım boyunca, 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı ile beni destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1

ÖNSÖZ.....	ix
İÇİNDEKİLER.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. <i>Varroa destructor</i> (Mesostigmata: Varroidae) ile İlgili Genel Bilgiler	1
1.1.1 Arıcılık.....	1
1.1.2 Batı bal arısı.....	3
1.1.3 <i>Apis mellifera</i> 'nın Asya'ya girişi	4
1.1.4 <i>Varroa destructor</i> akarı	6
1.1.5 Morfolojik yapısı.....	7
1.1.6 <i>Varroa</i> akarlarının taksonomisi ve sınıflandırılması	10
1.1.7 Konakçı kayması ve dünya çapında dağılım	15
1.1.8 Yaşam döngüsü	17
1.1.9 <i>Varroa</i> akarlarının farklı bal arısı kolonilerine yayılması	19
1.1.10 <i>Varroa destructor</i> enfestasyonunun bal arıları üzerindeki etkisi.....	21
1.1.11 Varroosis'in arıcılık sektörüne etkisi	27
1.2 <i>Varroa destructor</i> Akarları ile Mücadele.....	28
1.2.1 Biyoteknik mücadele	28
1.2.2 Biyolojik mücadele.....	29
1.2.3 Kimyasal mücadele	30
1.2.3.1. Organik akarisitler	31
1.2.3.2. Sentetik akarisitler	32
1.3 Piretroidler.....	34
1.3.1 Piretroidlerin hedef bölgesi ve etki mekanizması	37
1.4 İnsektisit Direnci ve Genel Mekanizmaları.....	40

1.4.1	Vigor toleransı	41
1.4.2	Davranışsal direnç	41
1.4.3	Fizyolojik (metabolik) direnç	42
1.4.3.1.	Kütikuladan penetrasyonun azaltılması	42
1.4.3.2.	Metabolik Detoksifikasyonun Arttırılması	43
1.4.4	Hedef bölge duyarsızlaşması	44
1.4.4.1.	Voltaja duyarlı sodyum kanal proteini.....	44
1.4.4.2.	γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörleri	45
1.4.4.3.	Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi	46
1.5	Literatür Özeti	46
1.6	Çalışmanın Amacı	59
2.	MALZEME VE YÖNTEM	61
2.1.	<i>Varroa destructor</i> Örneklerinin Toplanması	61
2.2.	Toplanan Örneklerden Genomik DNA İzolasyonu.....	62
2.3.	PCR-RFLP	64
2.4.	Elde Edilen Görüntülerin Yorumlanması	67
3.	BULGULAR	69
4.	TARTIŞMA VE SONUÇ	78
	KAYNAKLAR.....	84
	ÖZGEÇMİŞ.....	106

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Türkiye’de Genel Durum	2
Çizelge 1.2. Ülkemizde Adet Cinsinden Kovan Varlığı Durumu.....	2
Çizelge 1.3. <i>Varroa</i> Cinsinin Türleri ve Haplotipleri..	14
Çizelge 1.4. Bal Arılarında Yağ Dokusunun Birincil Fonksiyonu ve Bu Fonksiyonlar ile İlgili <i>Varroa</i> Enfestasyonundan Kaynaklanan Patolojiler	24
Çizelge 2.1. Protokolde Kullanılan Primerler, PCR Ürününün Boyutu ve Enzimle Kesimden Elde Edilecek Bant Uzunlukları.	65
Çizelge 2.2. PCR Döngü Koşulları.	65
Çizelge 3.1. <i>V. Destructor</i> Akarlarında Piretroid Direncinin İllere Göre Dağılımı ve Hardy-Weinberg Eşitliği (P) Değeri	72
Çizelge 3.2. Akdeniz ve Ege Bölgesindeki İllerin Analiz Sonuçları.	77
Çizelge 3.3. Direnç Mutasyon Frekansının Bölgeler Bazında İstatistiksel Analiz Sonuçları ($P=0,0001$).....	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>A. Mellifera</i> ve <i>A. Cerana</i> Bal Arılarının Coğrafik Dağılımı..	5
Şekil 1.2. Bal Arısı Üzerindeki Yetişkin Dişi <i>V. Destructor</i> Akarı.	7
Şekil 1.3. Dişi ve Erkek <i>V. Destructor</i> Evreleri.	8
Şekil 1.4. <i>A. Mellifera</i> 'yı Enfeste Eden <i>V. Destructor</i> Japonya-Tayland (J1) ve Kore (K1) Haplotiplerinin Küresel Dağılımı.	15
Şekil 1.5. Erkek ve İşçi Bal Arılarında <i>V. destructor</i> Akarlarının Yaşam Döngüsü.	18
Şekil 1.6. <i>V. Destructor</i> ile Mücadelede Kullanılan Sentetik Akarisitler, Etki Mekanizmaları ve Uygulanma Şekilleri.	33
Şekil 1.7. <i>Tanacetum Cinerariaefolium</i> Çiçekleri.	35
Şekil 1.8. 6 Doğal Piretrin ve Yapıları.	36
Şekil 1.9. VGSC α Alt Biriminin Şematik Gösterimi.	38
Şekil 2.1. Ordu'dan Toplanan ve %96'lık Etanol İçerisinde Muhafaza Edilen <i>Varroa</i> Akarları.	61
Şekil 2.2. Çalışmada Kullanılan <i>V. Destructor</i> Örneklerinin Toplandığı İller.	62
Şekil 2.3. 9 İlden Toplanarak Laboratuvarımıza Getirilen, %96'lık Etanol İçerisinde ve -20°C'de Muhafaza Edilen <i>V. Destructor</i> Akarları.	62
Şekil 2.4. Adana'dan Örneklenen 10 Bireyin İzolasyon Sonrasında %1'lik Agaroz Jelde Yürütülen Genom DNA'larının Görüntüsü.	64
Şekil 2.5. Aydın'dan Örneklenen 12 Bireyde Hedeflenen Gen Bölgesinin PCR Sonuçlarına İlişkin Jel Görüntüsü.	66
Şekil 2.6. Ordu'dan Örneklenen 4 Bireyde PCR Ürününün Restriksiyon Enzimi ile Kesim Görüntüsü.	67
Şekil 3.1. SacI Enzimi ile Kesim Yapılan PCR Ürünlerinde Genotipe Göre Beklenen Elektroforetik Bantlanma Modelinin Şematik Gösterimi.	69

Şekil 3.2. Trabzon İlinden Örneklenen <i>Varroa</i> Akarlarında PCR-RFLP Analizi ile VGSC'nin 925. Pozisyonundaki Mutasyonların Tespiti.	71
Şekil 3.3. İllere Göre Genotip Frekansları.	74
Şekil 3.4. İller Bazında Alel Frekansları.	75
Şekil 3.5. Örnekleme Yapılan Tüm Popülasyonlarda ve Bölgeler Bazında Dirençli ve Duyarlı Alel Frekansları.	76
Şekil 3.6. Örnekleme Yapılan Tüm Popülasyonlardan Elde Edilen Genotip Frekansları.	76



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
bp	baz çifti
DNA	Deoksiribonükleik asit
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
rpm	Dakikadaki devir sayısı
PCR-RFLP	Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi
CO-I	Sitokrom oksidaz I
mtDNA	mitokondriyal DNA
VGSC	Voltaj kapılı sodyum kanalı
RNAaz	Ribonükleaz
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
M	Molar
mm	Milimetre
km	Kilometre
µm	Mikrometre
µl	Mikrolitre
dH ₂ O	Distile Su
V	Volt
dk	Dakika
J1	Japonya/Tayland
K1	Kore
kDa	Kilodalton
α	alfa
<i>kdr</i>	knockdown
IPM	Entegre Zararlı Yönetimi
<i>Vssc1</i>	voltaja duyarlı sodyum kanal geni

AChE	asetilkolinesteraz enzimi
LD ₅₀	letal doz 50
LC ₅₀	letal konsantrasyon 50
LC ₉₀	letal konsantrasyon 90
GABA	γ -aminobütirik asit
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
IFM	izolösin-fenilalanin-metiyonin
U	unit
GST	glutasyon-S-transferaz
ETS	elektron taşıma sistemi
ABPV	akut arı felci
DWV	deforme kanat virüsü
SBV	Sacbrood virüsü
CBPV	kronik arı felci virüsü
IAPV	İsrail akut arı felç virüsü
SBPV	Sacbrood Virüsü Hastalığı
AIV	Arı İsveç Virüsü
CWV	Kraliçe kaybı virüsü
BQCV	siyah kraliçe hücre virüsü
AmFV	Amara Fistularis Virus
IRAC	Insecticide Resistance Action Committee
R	Dirençli alel
S	Duyarlı alel
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CDS	coding sequence

1.GİRİŞ

1.1. *Varroa destructor* (Mesostigmata: Varroidae) ile İlgili Genel Bilgiler

1.1.1 Arıcılık

Arıcılık; bitki florasına ve iklim koşullarına bağlı olarak, bal arısı kolonilerinin kendi ihtiyaçlarının fazlası olan bal, polen ve propolis gibi ürünleri kovanlarında stoklamalarını sağlamaya, böylelikle de ihtiyaç fazlasını arıcılık ürünleri olarak elde etmeye yönelik yapılan hayvansal bir üretim faaliyetidir (Çevrimli, 2017). Arıcılık sektörü oldukça köklü bir tarihsel geçmişe sahip olmakla birlikte tam olarak gelişmesi bilim ve teknolojiye dayananarak geçtiğimiz yüzyılda olmuştur ve son yıllarda farklı amaçlarla hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde oldukça önem verilen bir sektör haline gelmiştir (Kahya ve Gürel, 2021). Arıcılık faaliyetleri diğer hayvansal üretim faaliyetleri ile karşılaştırıldığında arazi mülkiyeti gerektirmemesi, daha az sermaye gereksinimi gibi önemli avantajlara sahiptir ve günümüzde kutup bölgeleri hariç anakaranın hemen hemen her bölgesinde gerçekleştirilmektedir (Erkan ve Aşkın, 2001). Ülkemiz sahip olduğu eşsiz arı gen kaynakları ile dünya bal arısı kaynaklarının %20'sinde sahiptir. Bu muazzam genetik çeşitliliğe ek olarak, ülkemiz; coğrafi konumu, zengin bitki örtüsü, doğal koşulları ve uygun iklim şartları sayesinde her türlü arıcılık faaliyeti için elverişli olmakla birlikte Anadolu'nun kendine has topografik yapısı ile çiçeklenmelerin farklı bölgelerde ve yılın hemen hemen her mevsiminde olması da arıcılık faaliyetleri için ülkemizi uygun bir ekolojiye sahip kılmaktadır. Türkiye'de geleneksel olarak sürdürülen ve bireylerin ekonomik kazançlarını arttırmak amacıyla başvurdukları arıcılık, üretim payı açısından sırasıyla Ege, Karadeniz ve Akdeniz Bölgelerinde yoğun olarak yapılmaktadır ve Türkiye'de üretilen balın yaklaşık olarak %65'i üç bölgeden karşılanmaktadır (Çevrimli, 2017). 2023 TÜİK verilerine göre ülkemizdeki işletme sayılarında artış ve azalışlar söz konusu olsa da kovan sayısı her geçen yıl artmaktadır (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. Türkiye’de genel durum (TÜİK, 2023).

Yıl	İşletme Sayısı (adet)	Toplam Kovan Sayısı (adet)
2014	81,108	7,082,732
2015	83,467	7,748,287
2016	84,047	7,900,364
2017	83,21	7,991,072
2018	81,83	8,108,424
2019	80,675	8,128,360
2020	82,862	8,179,085
2021	89,361	8,733,394

Türkiye’nin toplam koloni sayısı 2022 yılında 9 milyon civarındadır ve Ege Bölgesi 1,7 milyon adet ile lider konumda yer alırken Türkiye’deki kovan sayısının %18,7’lik kısmını barındırmaktadır. Ayrıca 884,096 arı kovanıyla Türkiye’deki toplam kovan miktarında %9,8’lik pay ile birinci sırada yer alan Muğla’da, 609,000 kovan ve %6,8 pay ile ikinci sırada yer alan Ordu’da ve 494,000 arı kovanıyla %5,5 paya sahip olan Adana’da arıcılık, üreticisine ek gelir ya da ana gelir sağlama konusunda oldukça etkilidir (Çizelge 1.2.). Bunun yanı sıra arıcılık, tozlaşma faaliyetleri ile meyve kalitesini ve üretim miktarını arttırmak suretiyle ülke ekonomisine de katkı sağlamaktadır (TÜİK, 2023).

Çizelge 1.2. Ülkemizde adet cinsinden kovan varlığı durumu (TÜİK, 2023).

İller	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Muğla	958.328	935.463	918.116	900.583	949.267	884.096
Ordu	562.299	568.547	573.358	573.375	604.213	609.427
Adana	454.768	461.987	469.938	481.557	481.878	494.432
Antalya	226.592	230.323	217.705	216.423	335.686	347.045
Mersin	273.384	267.251	282.749	290.795	303.120	287.179
İzmir	215.743	232.009	244.519	273.949	276.918	287.104
Sivas	215.878	239.575	243.673	256.374	269.709	245.941
Bitlis	131.484	155.899	168.888	158.976	253.625	244.655
Aydın	280.386	281.060	274.826	257.738	253.606	207.120
Trabzon	166.191	180.182	172.785	167.246	178.696	180.595
Diğer	4.506.019	4.556.128	4.561.803	4.602.069	4.826.676	5.197.082
Türkiye	7.991.072	8.108.424	8.128.360	8.179.085	8.733.394	8.984.676

Tüm bunlarla birlikte bal arıları tarafından sağlanan tozlaşma, arı ürünlerinden elde edilen ekonomik katkının dışında, ekosistemlerin işleyişi ile tarımsal üretimden elde edilen verimin optimizasyonunda kritik bir rol oynamaktadır ve Batı bal arısı *Apis mellifera* dünya çapındaki en değerli tozlaştırıcılardan biridir (Dietemann vd., 2012; Hung vd., 2018).

1.1.2 Batı bal arısı

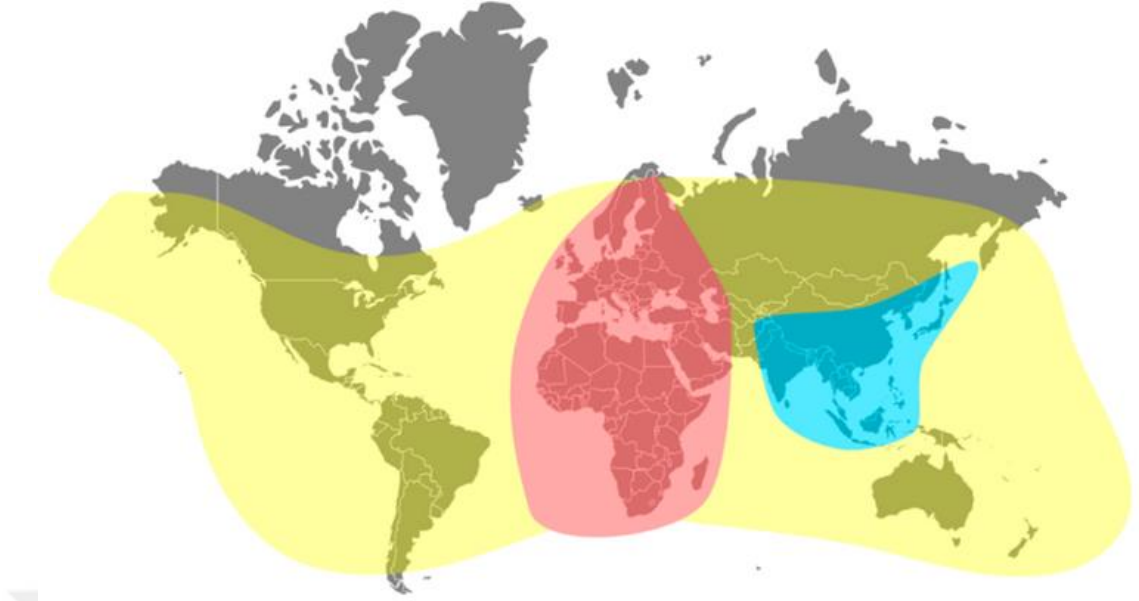
Dünya çapında en yaygın evcil arı türü Batı bal arısı *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae)'dır. Bu arılar başlangıçta besleyici ve tıbbi amaçlar doğrultusunda kullanılabilen bal, polen, arı sütü, propolis, balmumu ve arı zehri gibi ürünleri kovanlarında üretebilmeleri nedeniyle arıcılar tarafından muhafaza edilmiş olsalar da zamanla tarım sektöründe tozlaşma için en iyi türler haline gelmişlerdir ve günümüzde global ölçekte oldukça değerli bir kaynak olarak kabul edilmektedirler (Abrol, 2012; Rucker vd., 2012; Potts vd., 2016; Hung vd., 2018). Bal arıları tarafından sağlanan tozlaşma hem bir ekosistem hizmeti hem de anakara üzerindeki tüm çiftçiler tarafından bitkisel üretim amacıyla yaygın olarak kullanılan bir üretim faaliyetidir (Gallai vd., 2009). Aslında toplam diyetimizin yaklaşık olarak üçte biri doğrudan veya dolaylı olarak, bal arılarının en önemli tozlayıcı grubunu temsil ettiği böcekler tarafından tozlaştırılan bitkilere bağlıdır (McGregor, 1976; Boecking ve Veromann, 2020).

İnsanların beslenmesinde doğrudan kullanılmakta olan 107 küresel mahsul türü ile çiçeklerin %90'ından fazlasının arılar tarafından ziyaret edildiği tahmin edilmektedir (Klein vd., 2007). Bu durum; her türlü meyve ile sebze, yağlı tohumların hemen hemen hepsi ve yonca gibi meralar için geçerli olmakla birlikte yem bitkileri ve sebzelerin tohum üretimi için de bal arıları tarafından sağlanan tozlaşma faaliyetlerine gereksinim duyulmaktadır. Bunlara ek olarak badem gibi bazı mahsuller tozlaşma olmadığı zamanlarda çok az meyve vermektedir. Ayrıca çiçek tozlaşmasının tamamen arılara bağlı olmadığı elma ile çilek gibi bazı tarımsal ürünlerde de tozlaşma, kalite ve verimi önemli ölçüde arttırmaktadır (Klatt vd., 2014; Degrandi-Hoffman vd., 2019).

Bal arıları, yerel tozlayıcı faunayı desteklemek amacıyla birçok ülkede çiftçiler tarafından satın alınmakta veya kiralanmaktadır (Boecking ve Veromann, 2020). Mahsul tozlaşmasında ticari ve yaygın olarak kullanılan 12 bal arısı türü mevcut olmakla birlikte bunlar arasında tozlaşma faaliyetlerinde en çok kullanılanı Batı bal arısıdır. Batı bal arısı, genel tozlayıcı özellikleri ve çok yönlü iklim toleransı sayesinde tüm dünyada çok çeşitli tarım ve bahçecilik ortamlarına uyarlanabilmektedir (McGregor, 1976; Seeley, 1989; Potts vd., 2016). Bununla birlikte koloni büyüklükleri diğer bal arısı türleriyle kıyaslandığında daha fazladır dolayısıyla üretkenlikleri ve mahsul tozlama verimlilikleri de daha iyi durumdadır. Son birkaç yılda tozlaşma faaliyetleri ile hizmetlerine olan talep artarak ekonomik önem kazanmıştır. Tarım sektöründe özellikle 1950'li yıllardan bu yana yapılmakta olan yoğun uygulamalar böcekler için besin çeşitliliğinde azalmaya ve habitat kayıplarına yol açmıştır. Yabani arılar ile tozlaştırıcı böceklerin sayısındaki bu düşüşe bağlı olarak üreticiler ve çiftçiler ekosistemdeki biyolojik çeşitliliğin korunması adına yabani bitki üreme ihtiyaçlarının yanı sıra mahsul tozlaşması için de bal arılarını kullanmaktadırlar (Breeze vd., 2014; Deguines vd., 2014).

1.1.3 *Apis mellifera*'nın Asya'ya girişi

Batı bal arısı olarak isimlendirilen *A. mellifera* başlangıçta sadece Avrupa, Orta Doğu ve Afrika'da bulunmaktaydı (Şekil 1.1.). Bununla birlikte *A. mellifera*'nın yetiştirilen diğer bal arısı türlerine, örneğin Asya'daki *A. cerana*'ya, kıyasla daha fazla gelir getirme potansiyeline sahip olması Avrupa'dan Kuzey Amerika'ya (yaklaşık 1621'den itibaren), Doğu Rusya'ya (1700'lerin sonlarında), ardından Japonya'ya (1877), Hindistan'a ve Endonezya'ya (1800'lerin sonlarında), Güney Amerika'ya (1839), Avustralya'ya (1810), Yeni Zelanda'ya (1839), Yeni Gine ve Pasifik Adaları'na (1857) geniş çaplı ithalatına yol açmıştır. Öyle ki 1980'li yıllara gelindiğinde Amerika ve Asya'daki hemen hemen her ülkede *A. mellifera* bulunmaktaydı (Chantawannakul vd., 2016).



Şekil 1.1. *A. mellifera* ve *A. cerana* bal arılarının coğrafik dağılımı. *A. mellifera*'nın doğal alanları kırmızı renkle, mevcut yayılış alanları da sarı renkle gösterilmektedir. Bu tür, kırmızı renkle gösterilen bölgelerden köken almakla birlikte zamanla sarı renkle gösterilen bölgelere yayılmıştır. *A. cerana*'nın ise doğal yayılış alanları mavi renkle gösterilmektedir ve bu türdeki bal arıları işaretlenmiş bölgelerde bulunmaktadır (Beaurepaire vd., 2020).

Bal arıları kendiliğinden ortaya çıkan parazit ve patojenlere sahiptir; bunlar genellikle aynı yaşam alanlarında evrimleşmişlerdir, dolayısıyla arı kolonilerini yok etmezler (Sammataro vd., 2000). İnsanlar arasında uzun mesafeli seyahatin gelişmesi, bitki ve hayvan ticaretini de küreselleştirerek bazı türler ile hastalıkların daha önce var olmadığı bölgelere girmesine neden olmuştur. Yeni ortaya çıkan bu hastalıklardan bazıları *A. mellifera* üzerinde ciddi etkiler yaratmış ve kolonilerde önemli kayıplara yol açmıştır. Bunlar arasında virüsler ve akarlardan kaynaklanan hastalıklar en ciddi olanlardır (Staveley vd., 2014). Bununla birlikte, arıcılığın uzun tarihinde *Varroa destructor* akarı kadar etkili başka bir patojen bulunmamıştır.

1.1.4 *Varroa destructor* akarı

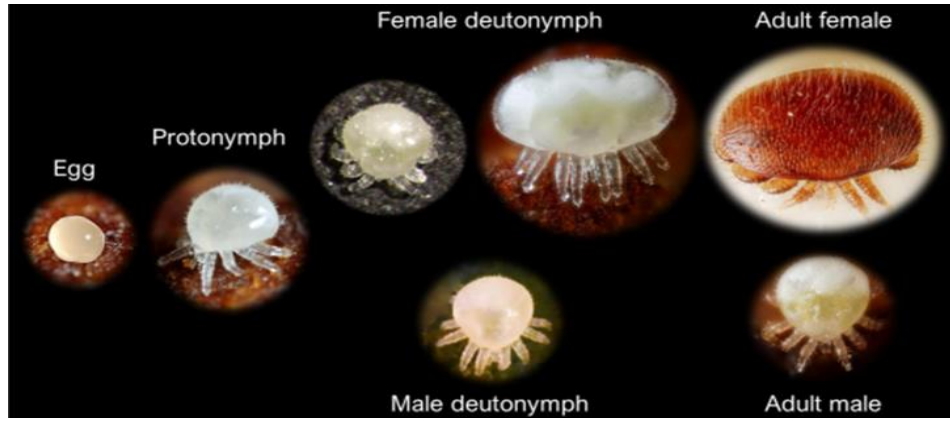
Ektoparazitik bir akar olan *V. destructor* (Anderson ve Trueman, 2000) yalnızca arı yetiştiriciliğinde doğrudan neden olduğu zararlı etkisiyle değil aynı zamanda birkaç önemli arı virüsünün vektörü olması nedeniyle de bal arıları için dünya çapında en ciddi tehditlerden biri olarak kabul edilmektedir (Guzman-Novoa vd., 2010). *V. destructor* Güneydoğu Asya'dan köken almakla birlikte 20. yüzyılın başlarında orijinal konakçısı *A. cerana*'dan *A. mellifera*'ya geçmiştir ve günümüzde küreselleşen ticaret nedeniyle anakara üzerindeki hemen hemen her ülkede yayılış göstermektedir (Oldroyd, 1999). Bal arısı kolonilerinin gelişme hızının azalmasına, canlı ağırlık kayıplarına, kış kaybına, nektar ile polen toplama kapasitesinin azalmasına ve yine ergin arılarda vücut deformasyonlarına neden olan *Varroa* akarları, gelişen arının yağ dokusu ile beslenir ve böylelikle parazitlenmiş arıların veya arı kolonilerinin bağışıklık tepkisini bastırır (Ramsey vd., 2019; Lester vd., 2022). Bununla birlikte *V. destructor*, konakçı-parazit ilişkisinin birlikte evrimi nedeniyle orijinal konukçusu olan *A. cerana* için öldürücü değildir. Sadece erkek arıların (drone) kuluçkasını istila eder ve bu davranış akarın büyümesini kısıtlamaktadır. Buna karşın *A. mellifera*'da ise konukçu-parazit ilişkisi henüz dengeye ulaşmadığından bu bal arılarında akara karşı savunma mekanizması yoktur ve akar hem işçi hem de erkek arı (drone) kuluçkalarını istila etmektedir (Alemlı, 2018). Böylece koloninin büyük bir kısmı, anne akarı ile yavrularının beslenme ve patojen-vektörleme aktivitesi sebebiyle zayıflar. Sonuç olarak istila edilmiş bireyler ya erken ölürlere ya da optimal üreme performansı gösteremezler bu da koloninin hayatta kalmasını ve üremesini tehdit eder (Guichard vd., 2020). *Varroa* akarlarının enfestasyonu ve parazitizminin zararlı etkilerine bağlı olarak bal arısı kolonilerinde meydana gelen hastalık durumu varroosis olarak adlandırılmaktadır (Boecking ve Genersch, 2008).



Şekil 1.2. Bal arısı üzerindeki yetişkin dişi *V. destructor* akarı (Wild, 2019).

1.1.5 Morfolojik yapısı

Varroa akarları belirgin bir eşeyssel dimorfizm gösterirler. Yetişkin dişiler düz olmakla birlikte yaklaşık 1.1-1.2 mm uzunluğunda ve 1.6-1.7 mm genişliğinde oval şekilli bir gövdeye sahiptir. Erkekler ise 0.8-0.9 mm uzunluğa, 1-1.1 mm kadar genişliğe ve gri-beyaz sarımtırak renge sahiptir, dolayısıyla erkek ve dişi akarlar çıplak gözle kolaylıkla ayırt edilebilir. Olgun dişi bireylerin dorsal ve ventral kalkanları koyu kırmızı kahverengimsi renkte ve oldukça sklerotizedir ancak erkek akarlar ile olgunlaşmamış dişi akar evrelerinde sklerotizasyon zayıftır (Şekil 1.3.) (Kaftanoğlu vd., 1992).



Şekil 1.3. Dişi ve erkek *V. destructor* evreleri.

Hem erkek hem de dişi akarların vücutları, idiosoma ve gnathosoma olmak üzere iyi tanımlanmış iki ana bölümden oluşmaktadır. Gnathosoma ön ve orta kısmı oluşturan, ağız parçalarının da yer aldığı bölümdür. İdiosoma arka tarafta kalan ve dört bacağı da içeren bölümdür. İdiosoma, gnathosomaya göre daha büyük olmakla birlikte bir dorsal ve birden fazla da ventral kalkan bulundurmaktadır. Dişi akardaki dorsal ve ventral kalkanlar arasındaki ince ve esnek zarlar akarın beslenme ve yumurta oluşumu sırasında genişlemesini sağlamaktadır. Erkek akarların vücutları ise armut şeklindedir ve gelişimin tüm aşamalarında dişilerden daha küçüktür. Buna rağmen bacakları, vücut büyüklüğüne göre, dişilere kıyasla daha uzundur (Rosenkranz vd., 2010).

Dişinin vücutu dorsoventral olarak sıkışmıştır, bu durum akarın arının abdominal skleritlerinin altına sığmasını sağlar ve böylelikle transpirasyondan kaynaklanan su kaybındaki azalmanın yanı sıra akarın burada saklanması konakçı aktivitesi sırasında yerinden çıkma riskini de azaltır (Sammataro vd., 2000). Dişi akarlar, delici-emici ağız yapısına sahip olup ağızlarında keskin ve eğri uçlu bir çift chelicera bulunmaktadır. Chelicerae, bazal, orta ve distal olmak üzere üç bölümden oluşmakla birlikte ileri ve geri hareket edebilir. Bu hareket ve ön kısımda bulunan iğneler sayesinde akar, arının segmentleri arasında kolaylıkla tutunabilmektedir (Akyol vd., 1997). Cheliceranın her iki tarafında kütikulanın delinmesine yardım ederek akarın ergin arının yağ dokusu ile beslenmesini sağlayan ve pedipalpus olarak adlandırılan yapılar yer almaktadır. Erkek *V. destructor*'ların ağız yapısı ise spermlerini dişiye aktaracak şekilde gelişmiştir ve beslenmeye uygun değildir.

Dolayısıyla erkek *V. destructor*’lar petek gözler içerisinde çiftleşmekte, çiftleştikten kısa bir süre sonra ise ölmektedirler (Tutkun, 1992).

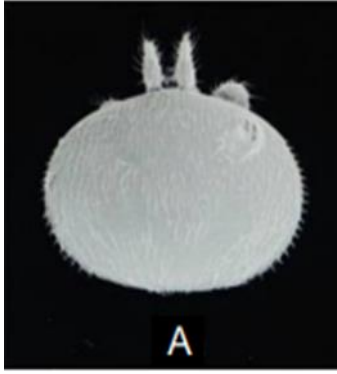
Varroa akarlarının bacakları ile ağız parçaları da dahil olmak üzere tüm vücutları farklı tiplerdeki kıllar ile kaplıdır ve bu kıllardan bazılarının mekanik ve kemoreseptif işlevleri olduğu bilinmektedir (Milani ve Nannelli, 1988). Böcek anteni gibi havada kalkık durumda olan ön bacaklar hareket etmek amacıyla nadiren kullanılır. Ön bacakların tarsisinde, organı çevreleyen uzun tüylere sahip dokuz sensilla ile dokuz iç sensilladan oluşan bir duyuşal çukur organı bulunur. Bazı sensillalar diğer eklembacaklıların koku alma duyusuna benzer şekilde görev yapan gözenek sensillalarıdır. Diğerleri ise gözeneksiz sensillalar olup hidro ve termo reseptörler olarak işlev görmektedirler. Duyuşal çukur organını çevreleyen sensillalar tat alma fonksiyonuna sahip temas kemo-reseptörleri ve eklembacaklılarda ek bir termo-algılama fonksiyonuna sahip kemo-reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar (Rickli vd., 1992; Akyol ve Korkmaz, 2005).

Trake solunum sistemine sahip olan *Varroa*’ların trake borucukları ağısı bir yapı gibi vücut içerisine yayılmış ve stigma adı verilen delikler ile de dışarıya açılmıştır. *Varroa* akarlarının solunum organı birden fazla ortama uyum sağlayacak şekilde gelişmiştir. Dolayısıyla hem uçan arılar üzerinde hem de petek gözler içerisinde yaşarken solunum gerçekleştirebilme yeteneğine sahiptirler. Bu yetenek stigmaya bitişik halde bulunan peritremal uzantının serbest hareketi ile mümkün olmaktadır. Merkezi sinir sistemini ise yemek borusunun alt ve üst taraflarında bulunan sinir iplikçileri meydana getirmektedir. Son olarak akarın karın kısmındaki kıllar ile bacakları üzerinde bulunan ve yapışmayı kolaylaştıran vantuzlar arının üzerinde tutunmalarını sağlamaktadır (Akyol ve Korkmaz, 2005).

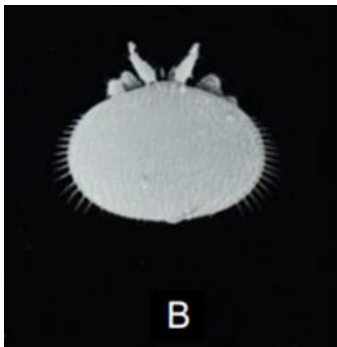
1.1.6 *Varroa* akarlarının taksonomisi ve sınıflandırılması

A. mellifera'da koloni sağlığı ile ömrünü azaltan ve varroosis olarak bilinen hastalığın klinik semptomlarından sorumlu olan akar, 2000 yılına dek *V. jacobsoni* olduğu varsayılan *V. destructor* türüdür (Anderson ve Trueman, 2000). Dolayısıyla 2000 yılına dek yapılan çalışmaların neredeyse hepsinde araştırma konusu *V. destructor* olmasına karşın *Varroa* akarları hakkında yazılan tüm makaleler *V. jacobsoni*'ye atıfta bulunmaktadır (Rosenkranz vd., 2010).

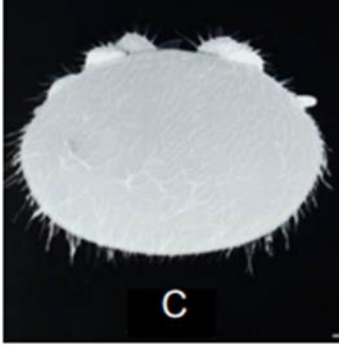
Varroidae, *Varroa* ve *Euvarroa* olarak adlandırılan ve *Apis* cinsine ait arıların zorunlu ektoparazitleri olan iki cins içermekle birlikte *Varroa* cinsi ile *V. jacobsoni* türü ilk olarak 1904 yılında A. C. Oudemans tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde ise *Varroa* cinsi; *V. jacobsoni*, *V. underwoodi*, *V. rindereri* ve *V. destructor* olmak üzere bu dört türden oluşan ektoparazitik akarlar tarafından temsil edilmektedir.



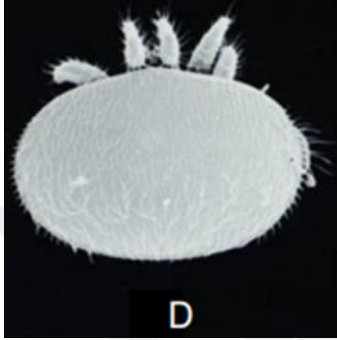
***V. jacobsoni* (Oudemans, 1904):** Asya ve Endonezya'da *A. cerana*, *A. mellifera*, *A. koschevnikovi*, *A. nigrocincta* ve *A. nuluensis* olmak üzere toplamda beş bal arısı türünü enfekte etmektedir (de Guzman ve Delfinado-Baker, 1996; Delfinado-Baker vd., 1989).



***V. underwoodi* (Delfinado-Baker ve Aggarwal, 1987):** İlk defa Nepal'deki *A. cerana*'da tanımlanmıştır.



***V. rindereri* (de Guzman ve Delfinado-Baker, 1996):** Yalnızca Borneo’da tanımlanmıştır ve konakçısı da sadece *A. koschevnikovi*’dir ama aynı zamanda *V. jacobsoni* ile birlikte *A. dorsata*’da da rastlanmıştır (Koeniger vd., 2002).



***V. destructor* (Anderson ve Trueman, 2000);** hem orijinal konakçısı olan *A. cerana*’yı hem de yeni konakçısı olan *A. mellifera*’yı enfeste etmektedir. Bununla birlikte 2000 yılına dek *V. destructor*, *V. jacobsoni* olarak yanlış tanımlanmıştır (Anderson ve

Farklı popülasyonlara ait *Varroa* akarları fiziksel olarak birbirlerine benzer olsalar da Batı bal arısı *A. mellifera*’ya karşı virölansları tek tip değildir ve içlerindeki en büyük varyasyon türün ilk kez tanımlandığı Java kökenli *V. jacobsoni* ile ilişkilidir (Qudemans, 1904). *V. jacobsoni* türündeki akarlar *A. mellifera* üzerinde üreme yeteneğinden tamamen yoksun olup, bu akarların mitokondriyal DNA (mtDNA) ile sitokrom oksidaz I (CO-I) gen dizileri *A. mellifera* üzerinde çoğalabilen ve fiziksel olarak benzer olan diğer akarların gen dizilerinden farklıdır (Anderson ve Fuchs, 1998). *V. jacobsoni* popülasyonları arasındaki varyasyondan dolayı bu akarın birden fazla tür olabileceği öne sürülmüş ve sonrasında da bu hipotez doğrulanmıştır (Anderson ve Trueman, 2000).

V. jacobsoni, iki farklı kardeş türe sahip bir tür kompleksi olup vücut boyutu ve mtDNA gen dizilerindeki farklılıklara bağlı olarak yeniden tanımlanmıştır (Gen Bankası veri tabanı; *V. jacobsoni*: [AF106902–AF106910](#); *V. destructor*: [AF106897–AF106901](#)). Ortalama vücut uzunluğu ve vücut genişliği sırasıyla 1063.0 µm (±26.4 µm) ve 1506.8 µm (±36.0µm)'dir. mtDNA'daki COI gen dizileri *V. destructor*'inkilerden %6.7 oranında farklılık göstermektedir (Anderson ve Fuchs, 1998). Bununla birlikte *V. jacobsoni*'nin *A. cerana*'yı parazitleştirici özellik gösteren minimum 9 haplotipi tanımlanmış olmasına karşın akar *A. mellifera*'da parazitleşmeye neden olmamaktadır.

Yeni bir tür olan *V. destructor* ise Japonya/Tayland-Vietnam kladının akarları tarafından temsil edilmektedir. *V. jacobsoni* haplotiplerinden önemli ölçüde daha büyük ve üreme açısından da izole olan Kore haplotipinin akarları *A. mellifera*'yı global ölçekte istila etmektedir (Anderson ve Trueman, 2000). *V. destructor* akarlarının 6 farklı haplotipi tanımlanmakla birlikte yakın geçmişte Sırbistan'da Sırbistan 1 (S1) ve Peshter 1 (P1) olmak üzere sitokrom c oksidaz 1 (*cox1*) ve sitokrom b (*cytb*) genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri orijinal K1 haplotipinden farklı olan ve *A. mellifera* kolonilerini enfekte eden iki yeni haplotip daha tanımlanmıştır. *V. destructor* haplotipleri ilk kez tanımlandıkları popülasyonlara dayanarak isimlendirilmiştir: Çin 1 (C1), Çin 2 (C2), Çin 3 (C3), Japonya/Tayland 1 (J1), Kore 1 (K1), Vietnam 1 (V1), Nepal (N1), Sırbistan (S1) ve Peshter 1 (P1) (GenBankası erişim numaraları: C1: AF106900, C2: AY372063, C3: GQ379068, J1: AF106897, K1: AF106899, V1: AF106901, N1: AF106898, S1: JX970938, and P1: JX970939) (Anderson ve Trueman, 2000; Navajas vd., 2010; Gajic vd., 2013).

V. destructor için tanımlanan bu sekiz haplotipten Japonya/Tayland ve Kore haplotipi olmak üzere yalnızca iki tanesi *A. mellifera*'yı enfeste etmekte ve çoğalmaktadır. Bununla birlikte Japonya/Tayland haplotipi Kore haplotipine kıyasla daha kısıtlı bir dağılıma ve daha az virülansa dolayısıyla da daha az öldürücülüğe sahiptir. Geriye kalan diğer altı haplotip *A. mellifera*'da başarılı bir şekilde üreyememekte, dolayısıyla *A. mellifera* kolonilerde geçici olarak bulunmaktadır (Anderson ve Fuchs, 1998; De Guzman ve Rinderer, 1999; Roberts vd., 2015).

V. jacobsoni akarlarının da tıpkı bu altı haplotip gibi *A. mellifera* üzerinde üreme yeteneği açısından yoksun olmasına rağmen yakın geçmişte Papua Yeni Gine’de *A. mellifera* üzerinde üreyebilen *V. jacobsoni* popülasyonlarının varlığı bildirilmiştir (Roberts vd., 2015; Andino vd., 2016). J1 ve K1 haplotiplerinin her ikisi de hem *A. mellifera* hem de *A. cerana*’da üreyebilmelerine rağmen K1 haplotipindeki akarlar yeni konak olan *A. mellifera*’da orijinal konak olan *A. cerana*’ya kıyasla daha yüksek bir üreme aktivitesi sergilemektedir (Li vd., 2019a). Bununla birlikte Japonya/Tayland haplotipi sadece Japonya, Tayland, Kuzey ve Güney Amerika’daki *A. mellifera* kolonilerinde bulunurken Kore haplotipi dünya çapında yayılmış durumdadır (Rosenkranz vd., 2010). İki haplotip arasındaki genetik farklılaşma oldukça düşüktür; mikrosatellitler kullanılarak yapılan çalışmalarda K1 ve J1 haplotipleri arasında neredeyse hiç polimorfizm bulunamamış ve bunlar yarı klonal bir popülasyon yapısı olarak kabul edilmiştir. Bu durumun muhtemel sebebinin üreme özelliklerinin yanı sıra konakçı kaymasına bağlı olarak güçlü genetik darboğazların meydana gelmesi ve bu darboğazların ardından dünya çapındaki yayılım hızının etkisi olduğu düşünülmektedir (Solignac vd., 2003; Solignac vd., 2005; Techer vd., 2019). Özetle ekonomik açıdan öneme sahip olan tek akar orijinal konukçusu olan *A. cerana*’dan, *A. mellifera*’ya başarılı şekilde geçen *V. destructor*’dır.

Çizelge 1.3. *Varroa* cinsinin türleri ve haplotipleri. *Apis mellifera*'da bulunan ve iki farklı haplotipinin virölansı sebebiyle *V. destructor* akarları, ekonomik öneme sahip olan tek akar türüdür (Rosenkranz vd., 2010).

Parazit	Konakçı	Haplotipler	Patojenite
<i>Varroa destructor</i>	<i>Apis mellifera</i>	Japan/Thailand	+
		Korea	++
		China	—
		Korea	—
	<i>Apis cerana</i>	Japan/Thailand	—
		Nepal	—
		Vietnam	—
<i>Varroa jacobsoni</i>	<i>Apis cerana</i>	Ambon	—
		Bali	—
		Borneo	—
		Flores	—
		Java	—
		Lombok	—
		Sumatra	—
		Sumbawa	—
		Malaysia	—

V. destructor türünün NCBI tabanlı taksonomik sınıflandırılması ise şöyledir;

Domain: Eukaryota

Şube: Arthropoda

Alt şube: Chelicerata

Sınıf: Arachnida

Alt sınıf: Acari

Üst takım: Parasitiformes

Takım: Mesostigmata

Alt takım: Monogynaspida

Üst aile: Dermanyssoidea

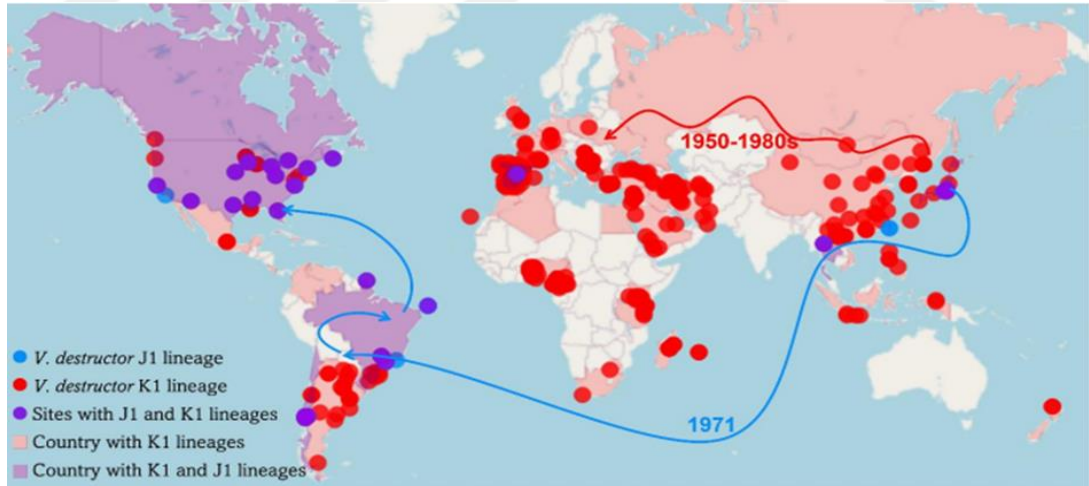
Aile: Varroidae

Cins: *Varroa*

Tür: *V. destructor*

1.1.7 Konakçı kayması ve dünya çapında dağılım

Bal arılarının arıcılık faaliyetleri için insanlar tarafından taşınmasından önce *V. destructor*'ın orijinal konakçısı olan *A. cerana* ve yeni konakçısı olan *A. mellifera* arasında coğrafi bir temas alanı bulunmamaktaydı. Ancak *A. mellifera*'nın ticari amaçlarla Asya'ya girmesinden birkaç sene sonra *Varroa* akarlarının enfeste ettiği *A. mellifera* kolonileri bildirildi. *Varroa* akarlarında konakçı kayması ile ilgili detaylı bilgiler bilinmemekle birlikte büyük olasılıkla yirminci yüzyılın ilk yarısında gerçekleştiği ve muhtemelen iki türün birbiriyle yakın temasta bulunduğu alanlar ile arılıklarda meydana geldiği düşünülmektedir. (De Jong vd., 1982).



Şekil 1.4. *A. mellifera*'yı enfeste eden *V. destructor* Japonya-Tayland (J1) ve Kore (K1) haplotiplerinin küresel dağılımı. Renkli noktalar, *V. destructor*'ın *A. mellifera*'daki K1 ve J1 haplotipleri için literatür ve GenBank veri tabanında bildirilen konumları göstermektedir. Oklar ise konak kayması meydana geldikten sonra K1 ve J1 haplotiplerinin menşé bölgelerinden dağılım yönlerini göstermektedir (Traynor vd., 2020).

V. destructor'ın birçok haplotipi olmasına rağmen Japonya/Tayland haplotipi (J1) ile Kore haplotipi (K1) olmak üzere yalnızca iki tanesi başarılı bir şekilde *A. mellifera*'ya geçmiştir (Solignac vd., 2005). J1 haplotipinin *A. cerana*'dan *A. mellifera*'ya geçişi muhtemelen ilk olarak Japonya'da 1957 yılının sonlarında *A. mellifera*'nın piyasaya tanıtılmasının ardından gerçekleşmiştir. Sonrasında J1 haplotipindeki akarlar, *A. mellifera* üzerinde taşınarak 1971 yılında Tayland ve Paraguay'a, ardından Brezilya ile Kuzey Amerika'ya (1987) ve diğer Güney Amerika ülkelerine yayılmıştır (Şekil 1.3.). K1 haplotipinin ise 1950'li yılların sonlarında *A. mellifera*'nın Ukrayna'dan getirilmesi sonucu Kore Yarımadası'nın kuzeyinde yer alan Vladivostok yakınlarındaki Ussuri bölgesinde *A. cerana*'dan *A. mellifera*'ya geçtiği düşünülmektedir. *V. destructor* akarları, *A. mellifera* kolonileri veya kraliçe arı paketlerinin Ussuri'den coğrafi olarak uzak olan bölgelere ihraç edilmesiyle Bulgaristan, Romanya ve Tunus'a ve oradan da 1955'te Pakistan'a, 1959'da Çin'e, 1967'de Bulgaristan'a ve 1960'larda Avrupa'dan dünya geneline yayılmasıyla da Amerika ve Afrika'ya ulaşmıştır (Şekil 1.3.) (Crane, 1978; Oldroyd, 1999; Sammataro vd., 2000; Kamler vd., 2016).

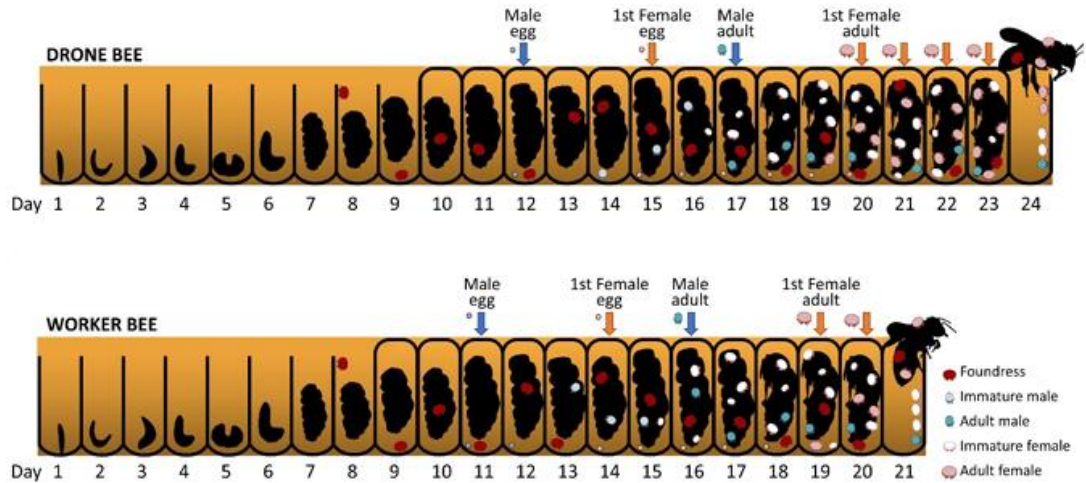
Varroa akarları ekonomik bir endişe haline gelmeye 1950'li ve 1960'lı yıllarda başlamıştır. Japonya ve Çin'deki *A. mellifera* kolonilerini takiben 1960'ların sonlarında ve 1970'li yıllarda Avrupa'daki, 1980'li yıllarda da İsrail ve Kuzey Amerika'daki *A. mellifera* kolonilerine ciddi zararlar vermiştir (Sammataro vd., 2000). Hem yasal hem de yasadışı olan küresel ölçekteki bal arısı ticareti aracılığıyla *V. destructor* yarım yüzyıldan daha kısa bir sürede neredeyse anakara üzerindeki hemen hemen her bölgeye yayılış göstermiş ve dünya genelinde arıcılığı derinden etkilemiştir. Günümüzde *V. destructor* akarları tarafından enfeste edilmeyen *A. mellifera* popülasyonlarının sayısı oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte Avustralya büyük ölçekli bir ticari arıcılık endüstrisine sahip olmasına karşın küresel ölçekteki *Varroa* krizinden etkilenmeden kalabilmiştir.

1.1.8 Yaşam döngüsü

V. destructor akarının yaşamı özgür bir yaşam evresinden yoksun olması nedeniyle konakçısı olan bal arıları ile doğrudan ilişkilidir. *Varroa* dişilerinin yaşam döngüsü kapalı kuluçka hücresi içindeki üreme aşaması ve yetişkin bal arıları üzerinde, foretik faz olarakta isimlendirilen, dağılma aşaması olmak üzere iki aşamaya ayrılmaktadır (Rosenkranz vd., 2010). Hem dişi hem de erkek *Varroa* akarlarında nimf evreleri kısa ömürlü olmakla birlikte sadece kapalı kuluçka hücrelerinde bulunabilmektedir (Karakuş, 2024).

Üreme aşaması konakçı bal arısının kapalı kuluçka hücrelerinde gerçekleştiğinden üreme büyük ölçüde kuluçka mevcudiyetine bağlıdır. Kuluçka hücresinin olmaması üremenin de olmaması anlamına gelmektedir (Beaurepaire vd., 2017). Üreme aşaması, çiftleşmiş ergin bir dişinin hücre kapatılmadan hemen önce konağın ileri larva aşamalarındaki bir kuluçka hücresine girmesiyle başlamaktadır; işçi arılarda bu süre yaklaşık 20 saat önceyken erkek arılar için 40 saat öncedir. Çiftleşmiş ergin dişi akar, arı larvasını geçerek hücrenin dibine doğru kaymakta ve yaklaşık olarak beş saat boyunca hücrenin altındaki larva besininde saklanmaktadır. Akar ancak hücre bal arısı tarafından kapatıldıktan ve larva besini tükendikten sonra serbest kalır (Ifantidis, 1988; Beetsma vd., 1999). Sahip olduğu bir çift chelicera aracılığıyla gelişmekte olan arı larvasının yağ gövdesinden beslenebileceği tek bir beslenme deliği açar ve akarın tükürüğünde bulunan anti-koagülan proteinler sayesinde de konağın bu deliği iyileştirmesi baskılanarak açık kalması sağlanır. Açılan bu tek beslenme deliği anne akar ve aynı kuluçka hücresinde yaşamakta olan yavruları tarafından tekrar tekrar kullanılır. Bunlara ek olarak *Varroa* akarları beslenme deliği oluşturmak amacıyla konakçısı olan bal arılarının pre-pupa aşamasında herhangi bir vücut segmentini özellikle tercih etmemelerine rağmen yetişkin bal arılarında sıklıkla abdomen metasomasının alt tarafını tercih etmektedirler (Calderón vd., 2009; Richards vd., 2011; Li vd., 2019b; Ramsey vd., 2019; Becchimanzi vd., 2020).

Kuluçka hücresinin kapatılmasının ardından yaklaşık 60 saat sonra çiftleşmiş ergin akar hücresinin st kısmına yakın olan duvara ilk yumurtasını bırakır. Yumurtanın buraya bırakılmasının sebebi konakçı tüy döktüğü zaman zarar görme ihtimalinin düşük olmasıdır (Martin, 1994). *V. destructor* haplo-diploid bir türdür ve cinsiyet tayini arhenotokous partenogenez yoluyla yapılır yani dllenmeyen yumurtalar erkeklerle (7 kromozom), döllenmiş yumurtalar ise dişilerle (14 kromozom) sonuçlanmaktadır. Anne akar ilk yumurtasını dllemediğ için bir erkeğ dönüşen ilk yumurtayı üretir. Sonrasında yaklaşık 24-30 saatlik aralıklarla en fazla beş tane olacak şekilde yumurta bırakır ve bu yumurtalar diploiddir dolayısıyla dişiye dnşrlir. Bununla birlikte nimfler de konağın derisine nüfus edemediklerinden yavrular için ortak bir beslenme alanı sağlarlar (Donz ve Guerin, 1994). Yumurtlamanın yaklaşık 6 gün ardından yavrular olgunlaşır ve kapalı olan kuluçka hücresinin içinde çiftleşmeye başlarlar (Rehm ve Ritter, 1989). Erkek akar, aynı kuluçka hücresinde bulunan dişi akarlarla birden çok kez iftleşmekle birlikte genellikle eşey feromonunu daha güçlü yayan yeni tüy dökmüş dişileri tercih eder (Huşermann vd., 2020). Böylelikle hcrenden ayrılmadan önce, tüm olgun dişilerin döllenmiş olması sağlanmaktadır (şekil 1.4.).



şekil 1.5. Erkek ve işçi bal arılarında *V. destructor* akarlarının yaşam dngş. Varroa akarları gelişmekte olan kapalı kuluçka hücrelerinde rerler (Millan-Leiva, 2022).

V. destructor, *A. mellifera* işçi kuluçka hücrelerinin dişilerinde genellikle 0,7-1,45, erkeklerinde ise 1,6-2,5 kız yavru üretmektedir. Dolayısıyla üreme potansiyelini arttırmaları nedeniyle erkek kuluçka hücreleri dişilere kıyasla sekiz kat daha fazla oranda tercih edilmektedir (Fuchs, 1992). Bununla birlikte erkek arı kuluçka hücrelerinin belirgin bir şekilde tercih edilmesinin nedenlerinden biri de işçi arı kuluçkasında üretilenden daha çekici ve bir türün bireyi tarafından salgılanarak başka bir türün bireylerinin davranışlarını değiştiren hormona benzer bir bileşik olan kairomonun üretilmesidir (Boot vd., 1992). Ayrıca bal arısı kolonilerinde, dişi larvaların hücre kapatılmadan 15-20 saat, erkek arı yavrularda ise 40-50 saat önce enfeste edilmesi ile erkek arı larvalarının daha sık ve yoğun şekilde beslenmesinin de erkek kuluçka hücrelerinin daha fazla oranda tercih edilmesinin ve bu hücrelerde daha fazla yavru üretilmesinin nedenlerinden olabileceği düşünülmektedir (Rosenkranz vd., 2010). Tüm bunlara ek olarak *V. destructor* dişilerinin kuluçka tercihi hücrenin boyutu, yüksekliği ile yaşı gibi faktörlerden ve davranışı da hücrenin boyutu ile hücre boyutuna göre larva boyutundan etkilenmektedir. Bununla beraber larvayla hücre kenarı arasındaki mesafe daha kısa olanlar uzunlara göre, eski kuluçka hücreleri de yeni olanlara göre daha sık istila edilmektedir. Fiziksel parametreler dahil birçok parametre *V. destructor* dişilerinin konukçu bulma davranışını etkilese de uygun konukçu evresi en nihayetinde konukçu larva ve yetişkin arının kimyasal uçucu sinyalleri tarafından tanınmaktadır (Rosenkranz vd., 2010).

1.1.9 Varroa akarlarının farklı bal arısı kolonilerine yayılması

Varroa akarları uçuş yeteneğinden yoksun olmaları nedeniyle coğrafi mesafeleri birbirine uzak olan bal arısı kolonileri arasında hem konakçısı olduğu bal arıları üzerinde hem de ticaret ve tozlaşma amacıyla insan aracılığıyla hareket yoluyla büyük bir yayılma potansiyeline sahiptirler (Sammataro vd., 2000). Yarı yüzyıldan daha kısa bir süre içerisinde dünya çapında yayılım göstermeleri ve anakara üzerindeki bal arısı kolonilerini neredeyse her yerde enfeste etmeleri bu durumu kanıtlar niteliktedir. *Varroa*'yla mücadelenin başarılı olduğu kovanlar ve bal arısı kolonileri bile kısa süre içerisinde yeniden enfestasyon riski ile karşı karşıyadırlar (Frey vd., 2011; Frey ve Rosenkranz, 2014).

Varroa akarları bal arısı kolonileri arasında konakçısı arıdan diğer bir arıya olacak şekilde doğrudan veya konakçısından nötr bir alana örneğin bir çiçeğe düşüp buradan yeni bir bal arısına bulaşarak dolaylı olacak şekilde transfer olabilir. Bununla birlikte yetişkin akarlar konakçı varlığı olmadığı taktirde beş günden fazla yaşayabilmektedir ama yine de koloniler arasında dolaylı bulaşmanın çok sayıda akarı dağıtması mümkün değildir. Aksine bal arısı kolonileri arasındaki akar bulaşmalarının büyük bir çoğunluğunun, akarın üzerinde bulunduğu bal arısı kendi yuvasıyla başka bir koloninin yuvası arasında uçtuğunda doğrudan gerçekleşmesi daha muhtemel görünmektedir (Peck ve Seeley, 2019).

Tüm bunlara ek olarak *Varroa* akarlarının yeni kolonilere bulaşmasına katkıda bulunan arı ve insan davranışları da mevcuttur. Bunlar;

Yiyecek arama: işçi arılar nektar ve polen toplamak amacıyla çiçekleri ziyaret ettiği sırada akar diğer bal arılarına doğrudan veya çiçeğe düşerek dolaylı olarak bulaşabilir.

Göç: Çöken kolonilerde bulunan bal arıları başka kolonilere göç ederek *Varroa* akarlarını diğer kolonilere bulaştırabilir.

Yağmacılık: Bir bal arısının nektar ve polen çalmak amacıyla başka bir koloniye dahil olması durumudur. Foretik akarları da taşıyan yağmacı arılar, ballarını ve nektarlarını yağmalayabileceği ve savunmasız durumda olan zayıf kolonileri tercih etmektedirler.

Sürüleşme: Enfeste edilmiş bir bal arısı kolonisinden gelen bir sürü daimî olarak akarları da beraberinde taşıyacağından bu sürüler akarı yılda 3-5 km kadar yayabilmektedirler.

Sürüklenme: İşçi veya erkek bal arıları bazen doğdukları yuvadan ayrılır ve yönlerini şaşırarak üzerlerinde bulunan akarlarla beraber başka bir koloniye girerler. Bu durum özellikle koloniye kabul edilen erkek akarlar adına ana arı çiftleşmesi için oldukça önemlidir. Buna ek olarak yön bulma yetenekleri tam olarak gelişmeden önce enfeste edilen arılara erken yemleme yapılması, bu bal arılarının yönlerini bulamamaları nedeniyle yakındaki arılıklara sürüklenme ihtimalini arttırmaktadır.

Arıcılar: Gezer arıcılık faaliyetleri ile enfeste edilen bal arılarının küresel ölçekteki ticareti akarların büyük mesafelerde hızla yayılmasıyla sonuçlanabilir (Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Peck vd., 2016).

1.1.10 *Varroa destructor* enfestasyonunun bal arıları üzerindeki etkisi

V. destructor ile orijinal konak olan *A. cerana* arasında konakçı-parazit ilişkisinin birlikte evrimi söz konusudur, bu durum birbirlerine karşı uyguladıkları seçici güçlere yönelik olarak ortak bir adaptasyon geliştirdikleri anlamına gelmektedir (Alemlı, 2018). *A. cerana* cinsi bal arıları, *Varroa* akarları ve sebep oldukları enfestasyon ile iyi baş edebilmektedir. Dolayısıyla *Varroa* enfestasyonunun *A. cerana* kolonileri üzerindeki etkisi minimum düzeydedir (Chantawannakul vd., 2016). Buna karşın, *Varroa* akarları evrimsel açıdan *A. mellifera* cinsi bal arıları için yeni bir parazittir, dolayısıyla konakçı-parazit ilişkisi henüz dengeye ulaşamamıştır. Bu nedenle *A. mellifera* cinsi bal arılarında akara karşı savunma mekanizması yeterince gelişmemiştir. Bunun yanı sıra *A. mellifera* yetiştiren arıcıların bu zararlıyla mücadelede uzun vadeli deneyimleri yoktur. Tüm bunlar göz önüne alındığında *V. destructor* enfestasyonunun *A. mellifera* kolonileri üzerindeki zararlı etkisi o kadar fazladır ki, trakeal akarlar gibi diğer bal arısı parazitlerinin *A. mellifera* kolonileri üzerindeki etkisini gölgede bırakmıştır (Sammataro vd., 2000).

V. destructor akarı, orijinal konak olan *A. cerana*'nın yalnızca literatürde drone olarak adlandırılan erkek arı yavruları üzerinde ürerken *A. mellifera*'da ise erkek arıların yanı sıra işçi arılar üzerinde de başarılı bir şekilde üreyebilmektedir (Alemlı, 2018). İşçi yavrularda da üreyebilme yeteneği, şüphesiz, yeni konak olan *A. mellifera*'ya özgü geliştirilen bir adaptasyon olarak ortaya çıkmakla birlikte *V. destructor* popülasyonunun büyüme potansiyelini önemli ölçüde arttırmakta, *A. mellifera* kolonilerinin üretim kapasitesinin ve veriminin yanı sıra koloni sağlığına da önemli ölçüde zarar vermektedir (David, 1988).

Buna ek olarak, *A. cerana* kolonileri, koloni içindeki akar popülasyonlarının tolere edilebilir seviyelerde sınırlandırılmasına yönelik olarak “hijyenik davranış” veya “*Varroa* hassas hijyen (VSH)” olarak adlandırılan davranışsal savunmalar da sergilemektedir (Kirrane vd., 2015). Hijyenik davranış, bal arılarının bazı hastalıklar ile zararlılara karşı geliştirdikleri en önemli ve aslında en iyi bilinen savunma mekanizmasıdır (Öztürk, 2013). Bu savunma mekanizması kovanlardaki işçi arıların enfestasyonlar ile enfeksiyonlara karşı geliştirdikleri davranışsal bir tepki olup hastalık ve zararlıların bulaştığı yavruların bulunduğu petek gözlerin açılması ve bunların koloniden uzaklaştırılması esasına dayanmaktadır. Böylelikle kolonilerdeki işçi arılar herhangi bir hastalık etmeniyle bulaşık ya da herhangi bir hastalık etmeni yüzünden ölmüş larva ve pupaları petek gözler içerisinden temizleyip koloniden uzaklaştırarak bu hastalıklara sebebiyet veren patojenlerin koloni içerisinde çoğalıp diğer arılara bulaşmasını engellemektedirler ve bu durum arıcılık sektörü için ekonomik açıdan oldukça değerlidir (Alemlı, 2018; Bıyık, 2019). *A. mellifera* cinsi bal arılarının bazı alt türlerinde de hijyenik davranış gözlemlenmiş olmasına karşın *A. cerana* cinsi bal arıları ile kıyaslandığında bu davranışsal tepki çok daha seyrek şekilde karşımıza çıkmaktadır (Morais vd., 2009; Büchler vd., 2010; Guzman-Novoa vd., 2012; Pritchard, 2016). *Varroa* enfestasyonunun neden olduğu sorunlara yönelik olarak, *Varroa*’ya toleranslı davranışlar sergileyen *A. mellifera* türlerinin yetiştirilmesi hem en sürdürülebilir hem de en uzun vadeli olası çözüm olarak kabul edilmesine rağmen *Varroa*’ya toleranslı ve verimli olan bir bal arısı stoğu yetiştirme çabasının ticari olarak kullanılabilir hale gelmesi onlarca yıl alabilir (Dietemann vd., 2012; Jack ve Ellis, 2021).

V. destructor enfestasyonunun *A. mellifera*’da hem bireyler hem de koloni üzerinde tetiklediği fizyolojik ve fiziksel olaylar, *Varroa* akarlarının yıkıcı etkilerinin nedenlerini açığa çıkarmak amacıyla kapsamlı şekilde araştırılmıştır. *V. destructor* hem olgunlaşmamış hem de yetişkin arıların yağ gövdesiyle beslenmek suretiyle bireyleri ve koloni sağlığını doğrudan etkilemektedir. Bununla birlikte yakın geçmişte *Varroa* akarlarının, bal arılarının hemolenfi ile beslendiği düşünülmekteydi; dolayısıyla geçmiş dönemlerdeki çalışmaların çoğunda *Varroa*’nın hemolenf ile beslenen bir parazit olduğu ifade edilmektedir. Yine benzer bir şekilde, enfestasyonun

zararlı etkisinin büyük çoğunluğuna ikincil patojenlerin neden olduğu düşünülmekteydi. Ancak 2019 yılında yapılan bir çalışmada *V. destructor*'ın yağ dokusuyla beslendiği ve böylelikle arıya doğrudan zarar verdiği gösterilmiştir. Enfeste olan bal arılarında gözlemlenen bağışıklık tepkisi ve pestisit toleransının azalması, gelişimin bozulması ve ömrün kısalması gibi çeşitli patolojiler, hemolenften ziyade yağ dokusu besin olarak kullanıldığında daha iyi açıklanmaktadır (Çizelge 1.4.) (Ramsey vd., 2019).



Çizelge 1.4. Bal arılarında yağ dokusunun birincil fonksiyonu ve bu fonksiyonlar ile ilgili Varroa enfestasyonundan kaynaklanan patolojiler (Ramsey vd., 2019).

Yağ Dokusunun İşlevi	<i>V. destructor</i> tarafından parazitlenen <i>A. mellifera</i>'larda bildirilmiş ilişkili patoloji
Büyüme, gelişme ve metamorfozun düzenlenmesi	Büyümenin kısıtlanması, hatalı biçimlendirilmiş organlar, erken yiyecek arama
(Amdam vd., 2003; Arrese ve Soulages, 2010; Stell, 2012)	(Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Amdam vd., 2004; Rosenkranz vd., 2010)
Besin depolanması ve mobilizasyonu	Amino asitlerin yerine konulamaması ve depolanamaması; amino asit ve karbonhidrat seviyelerinde azalma
(Arrese ve Soulages, 2010; Bordier vd., 2017)	(Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Van Dooremalen vd., 2013)
Protein ve lipid sentezi	Lipid ve amino asit üretiminde azalma
(Locke, 1980; Arrese ve Soulages, 2010)	(Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Amdam vd., 2004)
Antimikrobiyal peptidlerin üretimi	Azalan bağışıklık tepkisi
(Arrese ve Soulages, 2010)	(Amdam vd., 2004; Erban vd., 2019)
Metabolik aktivitenin düzenlenmesi	Oksidatif fosforilasyonda ve genel metabolik hızda azalma
(Arrese ve Soulages, 2010; Bordier vd., 2017)	(Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Erban vd., 2019)
Pestisit detoksifikasyonu	Pestisitlere karşı artan duyarlılık
(Locke, 1980; Chan vd., 2013)	(Drescher ve Schneider, 1988; Blanken vd., 2015)
Osmoregülasyon	Artan su kaybı ve buna bağlı olarak canlı ağırlıkta azalış
(Arrese ve Soulages, 2010)	(Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Annoscia vd., 2012)
Termoregülasyon	Kış ölümlerinde artış
(Locke, 1980; Arrese ve Soulages, 2010)	(Amdam vd., 2004; Van Dooremalen vd., 2012)
Vitellogeniz	Vitellogenin titrelerinde ve yaşam süresinde azalma, kış ölümlerinde artış
(Amdam vd., 2003; Arrese ve Soulages, 2010)	(Amdam vd., 2004)

Proteinler ile lipidlerin sentezi ve depolanması için birincil yapı yağ dokusudur. Bununla birlikte yağ dokusu, metabolizmanın düzenlenmesi ve termoregülasyonda da rol oynamaktadır (Arrese ve Soulages, 2010). Enfeste olan bal arılarında, amino asitleri depolama kapasitesi azalmakta, lipidler ile proteinlerin sentezi engellenmekte, su kaybı artmakta ve metabolik hız da yükselmektedir.

Tam başkalaşım görülen böceklerde yağ dokusu, larva organlarının parçalanmasından kaynaklanan makromolekülleri depoladığı ve pupa evresinde yetişkin organları oluşturmak için bunları yavaşça serbest bıraktığından olgunlaşma sürecinde oldukça önemli bir role sahiptir (Stell, 2012). Bu adım yetişkin arının gelişiminde kritik öneme sahip olup aynı zamanda *Varroa* enfestasyonunun en şiddetli olduğu zamana denk gelir ve koloninin geleceğini de önemli ölçüde etkiler. Böceklerdeki yağ dokusu aynı zamanda zararlı ksenobiyotiklerin emilimini gerçekleştirerek pestisit detoksifikasyonunda da öncü rol oynamaktadır. Yapılan son çalışmalarda, enfeste bal arılarının enfeste olmayan bal arılarına kıyasla neonikotinoidlerin etkisine karşı daha savunmasız olduğu bildirilmiştir (Blanken vd., 2015). Buna ek olarak yağ dokusu antimikrobiyal peptitler ile vitellogenin üreten ve depolayan bağışıklık tepkisi için de önem arz etmektedir. Vitellogenin, oksidatif stresin azaltılmasından sorumludur ve kış boyu bal arılarının ömrünü önemli ölçüde uzatmaktadır (Amdam vd., 2003; Amdam vd., 2004).

Bağışıklık tepkisinin baskılanması, *Varroa* akarlarının oldukça geniş yelpazede bir bal arısı virüs setine ve uykuda olan virüsleri de aktive edebilme yeteneğine sahip olması nedeniyle *Varroa*'ların bal arıları üzerindeki yıkıcı etkisiyle doğrudan ilişkilidir (Grozinger ve Flenniken, 2019; Beaurepaire vd., 2020). Uzun süredir bilinmekte olan ve bal arılarını enfekte eden virüsler, morfolojiyi (AIV, CWV, DWV, AmFV), gelişimi (SBV, BQCV) veya konağın davranışını (ABPV, CBPV, SBPV, IAPV) etkileyen semptomatik enfeksiyonlar yoluyla ortaya çıkanlardır (Geffre vd., 2020). *V. destructor* enfestasyonunun söz konusu olmadığı durumlarda, bu virüslerin konakçı üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadan, gizli enfeksiyonlar halinde bulunması arıcılık için önemli bir sorun teşkil etmemektedir. Ancak *V. destructor* akarlarının ortaya çıkması ve yayılmasıyla beraber bu virüslerin

yaygınlığı ile patojenitesi, akarın viral bir rezervuar görevi görmesi ve bal arılarına doğrudan bulaşmaya izin vermesi nedeniyle önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte *V. destructor* akarlarının küresel ölçekteki yayılımı simpatrik olmayan yani ortak yaşamda bulunmayan virüslerin de birlikte ortaya çıkmasına neden olmuştur (Sumpter ve Martin, 2004; Wilfert vd., 2016; Roberts vd., 2017; Grozinger ve Flenniken, 2019; Beaurepaire vd., 2020).

Koloni düzeyinde ise *Varroa* enfestasyonu, kolonin homeostatik sistemini bozmaktadır. Birçok sosyal böceğe benzer şekilde bal arılarında da koloninin iş bölümünü düzenleyen bir hiyerarşik davranışsal gelişim modeli sergilenmektedir (Seeley, 1989). Bal arıları yetişkin yaşamlarına kovan içindeki görevleri yerine getirerek başlamakta ve yiyecek aramak amacıyla kovandan ayrılmayı yetişkin yaşamlarının ilerleyen dönemlerine kadar ertelemektedirler (Winston, 1991). Kovan içindeki görevlerin yerine getirilmesinden yiyecek aramaya geçiş hem beslenme açısından hem de sosyal açıdan düzenlenmektedir, dolayısıyla kolonide toplayıcı kaybı ve açlık gibi durumlar söz konusu olduğunda genç arılar davranışsal gelişimlerini hızlandıracak ve erkenden yiyecek aramaya başlayacaklardır. Bununla birlikte yavru üzerinde enfeste olan arılarda yiyecek aramanın daha erken başlamasının, çoğunlukla yaşlı arılarda gözlemlenen, lipid içeriğindeki azalmadan kaynaklandığı da belgelenmiştir (Bowen-Walker ve Gunn, 2001; Leoncini vd., 2004; Toth ve Robinson, 2005; Ramsey vd., 2019). Özetle, *Varroa* enfestasyonunun sonucu, metabolik işlevler ile bağışıklık tepkisinde eksiklikleri olan, pestisitler ile dehidrasyona karşı daha az tolerans gösteren ve daha kısa ömre sahip arılar gelişmektedir (Beetsma, 1994). Bu durum, arının kışı atlatma veya stres faktörleriyle baş edebilme olasılığını büyük ölçüde azaltmaktadır. Tüm bunlar bir araya geldiğinde ise kolonin yapısını zayıflatmakta ve çöküşüne sebep olmaktadır.

Bununla birlikte pestisitler, iklim koşulları, çevre kirliliği, beslenme yetersizliği, yüksek kalitede polen olmaması, kolonilerin göçü, arıcılık yönetimi, yönetilen türlerdeki düşük genetik çeşitlilik ve yabani popülasyonlarda meydana gelen kayıplar gibi bazı faktörler de koloni çökmesi ile ilişkilendirilmektedir (Oldroyd, 2007; Ratnieks ve Carreck, 2010; Carreck ve Neumann, 2010).

Tüm bunlara ek olarak, yukarıda bahsedildiği gibi, bal arısı patojenleri ile bunların etkileşimlerini arı kolonileri adına ana tehdit olarak değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmaktadır. Bu patojenler arasında, *V. destructor*'ın doğrudan beslenmeyi zayıflatıcı etkisinin yanı sıra yüksek vektörlük kapasitesi ile gelişmiş viral patojenite kombinasyonu nedeniyle koloni çöküşlerine katkıda bulunan en büyük faktör olarak kabul edildiği son yıllarda birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Guzman-Novoa vd., 2010; Staveley vd., 2014; Roberts vd., 2017; Brodschneider vd., 2018; Steinhauer vd., 2018).

1.1.11 Varroosis'in arıcılık sektörüne etkisi

Arıcılar, koloni kayıplarındaki dramatik artışı fark eder etmez eyalet ve federal tarım kurumları, üniversite araştırmacıları ve arıcılık endüstrisi bu kayıpların altındaki nedenleri anlamak ve azaltmak adına birlikte çalışmaya başlamışlardır ve <https://honeybeehealthcoalition.org/> bunlardan biridir. Koloni kayıplarındaki yüksek oran, bal arıları tarafından gerçekleştirilen tozlaşma faaliyetlerine bağlı mahsullerin devamlılığını tehdit etmesinin yanı sıra maliyetlerde de önemli bir artışa neden olmakta ve ticari arıcılığı yaşayabilir bir endüstri olarak tehlikeye sokmaktadır (vanEngelsdorp vd., 2007; vanEngelsdorp vd., 2008). Bununla birlikte *Varroa* akarları, yönetilen bal arılarına benzer şekilde, çoğu yabancı bal arısı kolonisinin de yok olmasına katkıda bulunarak bunların da tozlaşma faaliyetlerini önemli ölçüde azaltmıştır, çünkü yabancı arılar söz konusu olduğunda akar kontrolü için akarisitlerin kullanımı gibi bir fırsat mevcut değildir (Sammataro vd., 2000; Büchler vd., 2010).

V. destructor enfestasyonunun tarıma yönelik ekosistem hizmetleri açısından sonuçlarına Yeni Zelanda mükemmel bir örnektir (Iwasaki vd., 2015). 2000 yılında *Varroa* akarlarının ortaya çıkmasından bu yana yabancı bal arısı kolonilerindeki azalmanın yaklaşık olarak %99 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde tarımsal üretim, tozlaşma faaliyetleri için, büyük ölçüde yönetilen bal arılarına bağlıdır. Bu durum, arıcıların hem kovan sağlığını korumak amacıyla başvurdukları çeşitli kontrol yöntemleri hem de kayıpları telafi etmek için katlandıkları artan maliyet göz önünde bulundurulduğunda arıcılık faaliyetlerinden elde edilen ürünlerin yanı sıra

tozlaşma hizmetleri için alınan ücretler üzerinde de etkili olacaktır. Örneğin ABD’de badem tozlaşmasında kullanılmak amacıyla kiralanen bal arısı kovanları 2003’te 50\$ civarındayken 2009’da 150-170\$’a yükselmiştir (Li, 2021).

1.2 *Varroa destructor* Akarları ile Mücadele

A. mellifera yetiştiren arıcılar, *V. destructor* enfestasyonundan kaynaklanan koloni kayıplarını önlemek, bal arısı kolonilerinin sağlığını kontrol etmek ve üretkenliğini arttırmak amacıyla farklı kontrol stratejileri uygulayarak kovanlarındaki parazit baskısını sınırlamaktadırlar (Rosenkranz vd., 2010). Bal arısı kolonilerinde *Varroa* akarları ile mücadelede yıllar içinde biyoteknik, biyolojik ve kimyasal kontrol yöntemleri de dahil olmak üzere çok çeşitli kontrol stratejileri geliştirilmiş durumdadır. Ne yazık ki, herkese uyan bir kontrol yöntemi mevcut değildir ve her kontrol yönteminin avantajları ile birlikte dezavantajları da bulunmaktadır. Hepsinden önemlisi, etkinlik açısından farklılık göstermektedirler ve bu genellikle çevresel koşullara bağlıdır (Underwood ve Currie, 2003; Gregorc vd., 2018; Steube vd., 2021; Jack ve Ellis, 2021). Bunlara ek olarak mücadelede kullanılan akarisit; *Varroa* akarlarını öldürmede yüksek bir etkinliğe sahip olması, bal arıları için düşük toksisite göstermesi ve arı ürünlerinde kontaminasyon riskinin düşük olması gibi bazı gereklilikleri de karşılaması gerekmektedir (Stanimirović vd., 2019). Ancak bu gereklilikler arı kovanlarında kullanılabilecek akarisit çeşitliliğini büyük ölçüde sınırlandırmakta ve yalnızca birkaç aktif bileşenin resmi olarak kullanımını mümkün kılmaktadır (Rosenkranz vd.,2010).

1.2.1 Biyoteknik mücadele

V. destructor popülasyonları bazı kültürel ve biyoteknik mücadele yöntemlerinin uygulanması suretiyle önemli ölçüde azaltılabilir. Biyoteknik mücadelede asıl amaç, akar popülasyonunun bal arısı kolonileri üzerindeki baskısını fiziksel yöntemler ya da mekanik cihazlar kullanarak azaltmak ve kontrol altında tutmaktır (Jack ve Ellis, 2021).

Erkek arı kuluçka hücrelerinin, dişi kuluçka hücrelerine kıyasla *Varroa* akarları tarafından daha yüksek oranlarda enfeste edilmesi ilkesine dayandırılarak yapılan erkek kuluçka hücrelerinin yakalanması, halihazırda başarılı bir şekilde kullanılan ve en yaygın uygulanan biyoteknik mücadele yöntemidir. Bal arısı kolonilerinin aktif olarak erkek arı yetiştirdişi ilkbahar ve yaz mevsimi başlarında, bu yöntemle, akar popülasyonu seviyelerinin %50,3-%93,4 oranında azaltılabileceşi gösterilmiştir. Ana arının kafeslenmesi, *Varroa* akarlarının popülasyon yoğunluğunu kontrol altında tutmak için kullanılan diğer bir biyoteknik mücadele yöntemidir. Bu yöntemde ana arı yaklaşık olarak bir ay boyunca petek üzerinde kafeslenerek dişi *Varroa* akarlarının üremesi için kullanılabilir kuluçka miktarı azaltılmaktadır. Bal arıları üzerinde olumsuz bir etkisi olmayan, ancak *Varroa* akarları için öldürücü olan bir sıcaklığa akarları sürekli maruz bırakarak uygulanan başka bir biyoteknik kontrol yöntemi de hipertermidir. Yeni cihazlarla birlikte hipertermi umut verici bir kontrol yöntemi haline gelebilir fakat cihazların etkinliği ve güvenliği hakkında literatürde yeterince bilgi mevcut değildir (Plettner vd., 2017; Jack ve Ellis, 2021).

Biyoteknik yöntemler; arıcılık faaliyetlerinden elde edilen ürünler için en yüksek kalite ve güvenlik standardını korumaları, entegre olmaları ve kimyasal yöntemleri tehdit eden basit evrimsel süreçlere karşi daha az duyarlı olmaları nedeniyle diğer kontrol stratejilerine göre çok daha avantajlı olmasına karşın büyük ölçekte uygulanmasının zor olması, ana arı/yavru arı kaybına yol açabilmesi gibi nedenlerden dolayı arıcılar tarafından sıklıkla tercih edilmemektedir (Mancuso vd., 2020; O'Shea-Wheller vd., 2022).

1.2.2 Biyolojik mücadele

Biyolojik mücadele, zararlı organizmaların popülasyonlarını kontrol etmek amacıyla doğal düşmanların veya diğer biyolojik etmenlerin kullanılması olarak tanımlanmaktadır. *Varroa* akarlarının biyolojik kontrolü için araştırmacılar yıllardır çeşitli patojenler ile predatörleri test etmekte olup uygulanabilirliklerini araştırmaktadırlar (Chandler vd., 2001).

Biyolojik kontrol, arıcılık ürünlerinde herhangi bir kontaminasyon riski olmadan uygulanabilir olması açısından önemlidir ancak biyolojik kontrol ajanlarının seçimi ve kullanımı hem etkili olması hem de bal arıları üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmaması gibi gereklilikler yüzünden oldukça zorlu bir süreçtir. Bununla birlikte *Varroa* akarlarının, potansiyel doğal düşmanlardan korundukları bir sığınak gibi işlev gören kuluçka hücrelerinde bulunması da etkili ve güvenilir bir biyolojik kontrol ajanı keşfedilmesini son derece zorlaştırmış olup efektif bir biyolojik kontrol yönteminin gelişmesini de engellemiştir. *Varroa* akarlarına karşı bazı biyolojik kontrol ajanları test edilmiş olsa da, tüm bu zorluklardan dolayı genel başarı oranları oldukça düşük kalmıştır (Jack ve Ellis, 2021).

1.2.3 Kimyasal mücadele

Erkek arı (drone) yavrularının uzaklaştırılması veya *V. destructor*'a dayanıklı bal arılarının geliştirilmesi gibi biyoteknik yöntemler hem entegre olmaları hem de kimyasal yöntemleri tehdit eden basit evrimsel süreçlere karşı daha az duyarlı olmaları nedeniyle diğer kontrol stratejilerine kıyasla çok daha avantajlı olmalarına rağmen uygulanmaları kimyasal mücadeleye oranla daha fazla iş gücü gerektirdiği için arıcılar tarafından tercih edilmemektedir (Calderone, 2005; O'Shea-Wheller vd., 2022). Buna karşın, tarımsal ve hayvansal üretimin neredeyse tamamında olduğu gibi *V. destructor*'a karşı mücadelede de sentetik böcek öldürücülere dayalı kontrol stratejileri diğer yöntemlere kıyasla hem daha etkilidir hem de çok daha kolay uygulanabilmektedir. Ancak bu bileşiklerin kalıntıları, kovan ürünlerinin kontamine olması ve *V. destructor*'ın dirençli soylarının ortaya çıkması gibi sorunlara sebebiyet vermektedir (Milani, 1999).

Ayrıca bu kimyasallar temelde böcek öldürücü olarak üretildikleri için her ne kadar düşük dozlarda uygulansalar da bal arılarında ölümlere ve gelişimsel bazı sorunlara neden olurlar (Qi vd., 2020). Tüm bunlarla birlikte arıcıların *V. destructor*'a karşı en yaygın olarak kullandıkları mücadele yöntemi kimyasal mücadeledir ve kimyasal mücadele kendi içinde sentetik akarisitler ve organik akarisitler olacak şekilde iki alt gruba ayrılabilir.

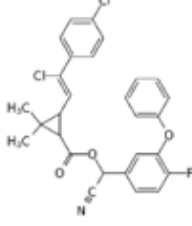
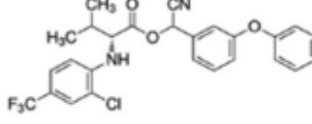
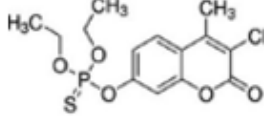
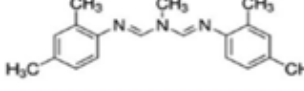
1.2.3.1. Organik akarisitler

Bitkisel ve uçucu yağların aktif bileşenlerinden elde edilen organik asitler *Varroa* akarlarının kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Gregorc ve Sampson, 2019). Organik akarisitlerin kullanıldığı kontrol stratejileri çoğunlukla formik, oksalik ve laktik asitler gibi organik asitleri veya timol gibi esansiyel bitki yağlarını içermektedir. Bunlara ek olarak şerbetçiotu beta asitlerinin kullanımı da her geçen gün artmaktadır (Jack ve Ellis, 2021). Sentetik kimyasal bileşiklere alternatif olarak değerlendirilen organik akarisitler; arıcılık ürünlerinde kalıntı ve birikme riski ile tekrar eden uygulamalar sonrasında direnç kazanma olasılığının düşük olması ve bu bileşiklerin çoğunun balın doğal bileşenleri olması nedeniyle kovan ürünlerinin kalitesini düşürecek kontaminasyonlara sebebiyet vermemesi gibi avantajlara sahiptir. Buna karşın bazı bileşiklerin etkinliğinin koloni içindeki buharlaşma basıncına bağlı olması nedeniyle iklimin, kovan ve akar popülasyonunun büyüklüğü, kuluçka varlığı gibi kovan içi koşulların ve uygulama şeklinin maksimum etkiyi sağlayacak şekilde ayarlanması ile laktik asit ve oksalik asitin kuluçkasız koşullar altında uygulanması gibi gereklilikler ve zorluklar dolayısıyla bazı dezavantajlara da sahiptir. Ayrıca arıcılar organik asitlerin kullanıldığı kontrol stratejilerini içeren uygulamalarla bal arısı kolonilerindeki akar seviyelerini yeterince kontrol edemediklerini de bildirmişlerdir (Rosenkranz vd., 2010; Pietropaoli ve Formato, 2019).

Organik akarisitler değişen doğası, kullanılan formülasyonlar ve etiketli kullanım kısıtlamaları nedeniyle *V. destructor* akarları tarafından enfeste edilmiş kolonilere birbirlerinden farklı şekillerde uygulanırlar. Dolayısıyla bu bileşiklerin kullanımları ve etkinlikleri, sentetik akarisitlerle kıyaslandığında oldukça değişkendir (Jack ve Ellis, 2021). Genellikle doğrudan koloni üzerine veya daha sonra buharlaşma özelliğine sahip ürüne batırılmış farklı matrisler kullanılarak sıvı ya da jel formda uygulanırlar. Yetersiz dozların *Varroa* akarlarını kontrol etmede etkili olamamasına ek olarak formik asit ve oksalik asit gibi bazı organik akarisitlerin yüksek konsantrasyonlarının bal arıları üzerinde olumsuz etkilere sahip olması gibi nedenlerden dolayı organik akarisitlerin kullanıldığı kontrol stratejileri, yeterli etkililiği sağlamak adına, arıcılar açısından daha fazla eğitim ve kullanım gerektirmektedir (Damiani vd.,2009; Pietropaoli ve Formato, 2019).

1.2.3.2. Sentetik akarisitler

Sentetik akarisitler akarlarla mücadelede ilk olarak 1970’li yıllarda kullanılmaya başlamıştır (Wharton vd., 1970). Ucuz, etkili ve kullanımlarının kolay olması nedeniyle de sentetik akarisitlerin kullanıldığı kimyasal mücadele, günümüzde *Varroa* akarlarını kontrol etmek için kullanılan en yaygın mücadele yöntemi haline gelmiştir (Haber vd., 2019). Son 15 yılda, *V. destructor* akarları ile mücadelede en çok dikkat çeken sentetik akarisitler voltaj kapılı sodyum kanalını hedef alan piretroidler olan flumetrin ile tau-fluvalinat, asetilkolinesterazı hedefleyen bir organofosfat olan kaumafos ve oktopamin/tiramin reseptörlerini hedefleyen bir formamidin olan amitrazdır (Rosenkranz vd., 2010). Bu bileşiklerin etki şekilleri literatürde aydınlatılmış durumdadır. Örneğin, kaumafos asetilkolinesteraz enzim inhibitörü olarak etki gösterirken, amitraz *Varroa* akarlarının merkezi sinir sistemindeki oktopamin reseptörleri ile etkileşime girerek artmış sinirsel aktivitelere ve anormal davranışlara yol açarak etkisini göstermekte ve nihayetinde iki insektisit de akarın ölümüne neden olmaktadır. Tau-fluvalinat ise sinirsel uyarılar süresince sinir membranlarında sodyum geçirgenliğini değiştirmek suretiyle aşırı duyarlılığa sebebiyet vererek etki etmektedir. Yine flumetrin de sinirsel uyarımlar süresince sinir membranlarında sodyum geçirgenliğini arttırmak sureti ile etki gösteren bir diğer sentetik akarisittir (Maggi vd., 2009; Mutinelli, 2016) (Şekil 2.1.).

Akarisit Adı	Kimyasal Yapısı	İnsektisit Grubu	Etki Mekanizması	Uygulanma Şekli
Flumetrin		Piretroid	Voltaj kapılı sodyum kanalı hedefler. Sinirsel uyarımlar süresince sinir membranlarında sodyum geçirgenliğini artırarak etki etmektedir.	Polietilen şeritler halinde
Tau-fluvalinat		Piretroid	Voltaj kapılı sodyum kanalı hedefler sinirsel uyarılar süresince sinir membranlarında sodyum geçirgenliğini değiştirmek suretiyle aşırı duyarlılığa sebebiyet vererek etki gösterir.	Polietilen şeritler halinde
Kaumafos		Organofosfat	Asetilkolinesteraz enzim inhibitörü olarak etki göstermektedir.	Polivinil klorür şeritleri halinde
Amitraz		Formamidin	Merkezi sinir sistemindeki oktopamin reseptörleri ile etkileşime girerek artmış sinirsel aktivitelere ve anormal davranışlara yol açmak suretiyle etki göstermektedir.	Polivinil klorür şeritleri halinde

Şekil 1.6. V. destructor ile mücadelede kullanılan sentetik akarisitler, etki mekanizmaları ve uygulanma şekilleri (Mitton vd., 2021).

Sentetik akarisitler çoğunlukla aktif bileşik emdirilmiş plastik polimer (LDPE veya PVC) şeritler halinde uygulanmaktadırlar. Uygulama şeritlerinin her iki tarafının da arılarla temas etmesi gerektiğinden kovana yerleştirilmelerine ek olarak çerçeveler arasına da bu şeritlerden asılmalıdır. Kuluçka odasında hareket eden arılar şeritlere sürtünürler ve sonra kovanda birbirlerine temas ederek kimyasalı diğer arılara da geçirirler. Ancak üreme durumundaki yani, kapalı kuluçka hücrelerindeki akarlar bu uygulamalardan korunduğundan uygulanan akarisitlere kuluçkadan çıktıkları zaman maruz kalırlar (Leiva, 2022).

Tarihsel olarak, sentetik akarisitlere dayalı kontrol stratejileri diğer yöntemlere kıyasla daha etkili olup çok daha kolay uygulanmaları nedeniyle arıcılar tarafından en çok tercih edilen mücadele yöntemi olmuştur. Bununla birlikte, tarımsal mücadelede

kullanılan kimyasal maddelerin ve doğadaki çok sayıdaki kontaminantın kovanlara arılar tarafından taşındığı ve arı ürünlerine karıştığı bilinmektedir. Bu kirleticilerin neden olduğu kalıntı seviyelerinin çok daha fazlasının *Varroa* başta olmak üzere arı hastalık ve zararlılarına karşı kullanılan kimyasallardan kaynaklandığı ve bu kalıntı sorununun bal ve balmumu gibi arı ürünlerinde çok yüksek seviyelere ulaşabileceği bildirilmiştir (Bogdanov, 2006). Pestisitlerin neden olduğu kalıntı problemlerine ek olarak kullanılan kimyasalların bal arıları üzerinde yaşam süresinin kısalması, davranış değişiklikleri, fizyolojik birçok aktivitenin inhibe olması gibi zararlı etkileri olduğunu bildiren çok sayıda araştırma da bulunmaktadır (Tan vd., 2013; Qi vd., 2020). Tüm bunlarla birlikte sentetik akarisitlerin en büyük dezavantajı, *Varroa* akarlarının bu bileşenlere karşı direnç kazanmasıdır. Günümüzde her üç etken maddeye karşı dünya çapında direnç rapor edilmiştir (Elzen vd., 1999; Elzen vd., 2000; Mozes-Koch vd., 2000; Macedo vd., 2002; Milani ve Della Vedova, 2002; Wang vd., 2002; Martin, 2004; Pettis, 2004; Rodríguez-Dehaibes vd., 2005; Gracia-Salinas vd., 2006; Maggi vd., 2009; Maggi vd., 2010; Maggi vd., 2011; Bak vd., 2012; Gonzalez-Cabrera vd., 2013; Hubert vd., 2014; Gonzalez-Cabrera vd., 2016; Alissandrakis vd., 2017; Rinkevich vd., 2017; Farjamfar vd., 2018; Gonzalez-Cabrera vd., 2018; Panini vd., 2019; Stara vd., 2019a; Stara vd., 2019b; Almecija vd., 2020; Higes vd., 2020; Rinkevich, 2020; Hernández-Rodríguez vd., 2021; Koç vd., 2021; Millán-Leiva vd., 2021a; Millán-Leiva vd., 2021b; Mitton vd., 2021; Ogihara vd., 2021; Roth vd., 2021; Vlogiannitis vd., 2021; Almecija vd., 2022; Benito-Murcia vd., 2022; Hernández-Rodríguez vd., 2022; Morfin vd., 2022; Lee vd., 2023; Erdem vd., 2024; Yarsan vd., 2024; Li vd., 2024).

1.3 Piretroidler

Başlıca insektisit gruplarından birini oluşturan piretroidler, iç mekân ve tarımsal zararlıları kontrol etmek amacıyla dünya çapında kullanılan önemli sentetik bileşiklerdir. Bu bileşikler antik çağlardan bu yana hamamböcekleri, karasinekler ve sivrisinekler gibi iç mekân zararlılarının kontrolünde yaygın olarak kullanılan *Tanacetum cinerariaefolium* çiçeklerinde doğal olarak bulunan ve bitki savunma aktif

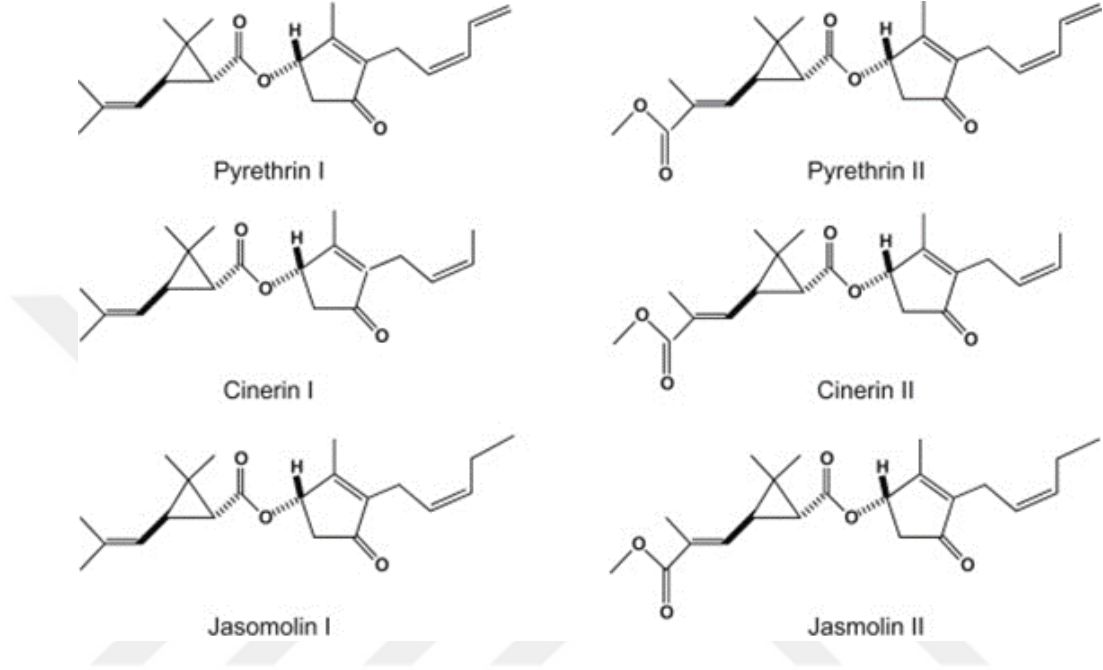
bileşenleri olan piretrinlerin sentetik analoglarıdır (Kaneko, 2010). *T. cinerariaefolium* çiçeklerinden elde edilen piretrum ekstraktları, memeliler ile kuşlar üzerinde düşük bir toksisiteye sahipken eklembacaklılar için oldukça toksiktir ve çok sayıda zararlı böcek türüne karşı yüksek bir etkinliğe sahiptir (Matsuo, 2019). Bununla birlikte *T. cinerariaefolium* ekstraktlarında bulunan doğal maddeler ışığın etkisi altında hızla ayrışmaya uğrayan kararsız bileşikler olduğundan bunların yerini daha dayanıklı ve daha güvenilir olduğu düşünülen sentetik türevler almıştır (Chrutek vd., 2018).



Şekil 1.7. *Tanacetum cinerariaefolium* çiçekleri.

Piretrum ekstraktları; piretrin I, sinerin I, jasmolin I, piretrin II, sinerin II ve jasmolin II olmak üzere altı doğal aktif piretrin içerir (Şekil 3.2.). Kimyasal olarak bu bileşiklerin ilk üçü krizantemik asit, son üçü ise piretrik asit esterleridir. Yapısal olarak ise doğal piretrinler bir asit kısmı (siklopropan karboksilik asit) ve bir alkol kısmı yani siklopentenolon içerirler. Çeşitlendirilmiş piretroidler, doğal piretrinlere spesifik fonksiyonel gruplar eklenerek üretilmektedir. Bugüne kadar değişen kimyasal yapılar ve stereoizomerlerin göreceli bileşime sahip 42 farklı piretroidin mevcut olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte piretrinlere insektisidal özelliklerini piretrik asit ve krizantemik asidin ketoalkolik esterleri kazandırmaktadır. Bu asitlerin güçlü lipofilik yapısı nedeniyle de piretrinler böceklerin sinir sistemine kolayca nüfus etmekte ve felce sebebiyet vermektedirler (Ravula ve Yenugu, 2021). Ancak, daha önce de bahsedildiği üzere, piretrinlerin güneş ışığında ve açık havada oldukça kararsız bileşikler olması tarımsal amaçlarla kullanımını sınırlandırmaktaydı (Ross, 2011).

Piretrum aktif elementlerinin tanımlanması ve piretrinlerin yapılarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar, piretrinler ile bunların insektisit uygulamaları üzerinde temel çalışmalar yapmak amacıyla analitik yöntemlerin geliştirilmesine imkân sağladı. Bu sayede de 1949 yılında tamamen sentetik ilk piretroid olan alletrin geliştirildi (Schechter vd., 1949).



Şekil 1.8. 6 doğal piretrin ve yapıları (Soderlund, 2010).

Alletrin, o yıllarda başlıca pestisit olarak kullanılan DDT (diklorodifeniltrikloroetan) ile kıyaslandığında çok daha etkili olmasının yanı sıra ciddi çevresel veya sağlık sorunlarına da sebebiyet vermiyordu. Bu durum, kimyagerlerin piretroid alkol ile asit kısımlarının yapısal modifikasyonlarını ve sonrasında da ester fonksiyonlarını araştırma çabalarıyla farklı özelliklere sahip bir dizi piretroidin sentezlenmesiyle sonuçlanmıştır (Elliott ve Janes, 1978; Davies vd., 2007).

Sentetik piretroidler birinci ve ikinci nesil olmak üzere iki ayrı sınıfa ayrılabilirler. Birinci nesil piretroidler krizantemik asit türevleri ile furan halkası ve terminal yan zincir kısımlarına sahip alkollerin esterleridir. Bu sınıftaki piretroidler ışığa, havaya ve sıcaklığa karşı oldukça hassas olmaları nedeniyle çoğunlukla iç mekân zararlılarının kontrolünde kullanılmıştır. Alletrin, resmetrin, tetrametrin ve fenotrin birinci nesil piretroid sınıfı üyeleridir (Kaneko, 2010). İkinci nesil piretroidler ise alkol

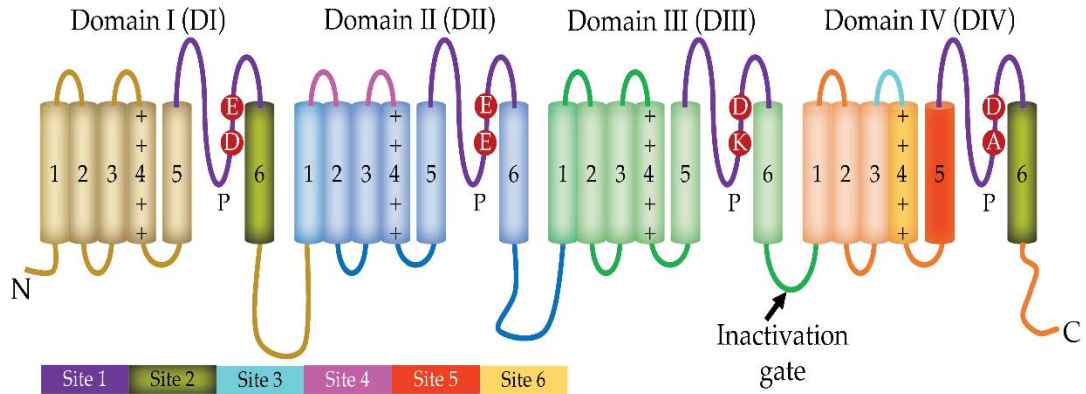
kısımında genellikle 3-fenoksibenzil alkol türevi bulundurulur. Bununla birlikte terminal yan zincir kısımlarından bazıları diklorovinil veya dibromovinil süstitüsüyonu ve aromatik halkalarla değıştirilmiştir (Ensley, 2018). Deltametrin, permetrin ve sipermetrin ikinci nesil sentetik piretroidlerin ilkleridir (Davies vd., 2007). Bunlar hem çok daha fazla böcek türüne karşı etkilidir hem de ışık ve hava yoluyla bozulmaya karşı önemli ölçüde daha dayanıklıdır. Bunlara ek olarak organofosfatlar ve karbamatlarla kıyaslandığında daha düşük akut toksisiteye sahiptirler. Bu nedenlerden dolayı ikinci nesil piretroidlerin dünya çapında tarımsal zararlılara karşı kullanımı önemli ölçüde artmıştır ve bugün küresel insektisit pazarının yaklaşık olarak %25'ini oluşturmaktadır (Ross, 2011; Gajendiran ve Abraham, 2018). Ayrıca piretroidler yapılarında α -siyano grubu içerip içermemelerine ve akut zehirlenmeye yanıt olarak ürettikleri semptomlara bağlı olarak Tip I ve Tip II olmak üzere iki gruba ayrılır (Ravula ve Yenugu, 2021). Tip I piretroidlerden olan permetrin, resmetrin ve tetramentin gibi insektisitler çevresel sinir sistemine etki ederken; sipermetrin ve deltametrin gibi Tip II piretroidler ise merkezi sinir sistemine etki etmektedir (Spencer vd., 2001).

1.3.1 Piretroidlerin hedef bölgesi ve etki mekanizması

Piretroidler ile piretrinler aynı etki mekanizmalarına sahiptirler. Her ikisi de voltaj kapılı sodyum kanalının (VGSC) modölatörleri olarak IRAC'ın 3A grubunda sınıflandırılır (Sparks ve Nauen, 2015). Piretroidler ve piretrinler, nöronlar ile diğer uyarılabilen hücrelerin zarında yer alan ve sinir impulsundaki aksiyon potansiyelinin başlatılması ve yayılmasında anahtar bir rol oynayan voltaj kapılı sodyum kanallarının kinetiğini değıştirerek böceklerdeki sinir hücrelerinin normal işleyişini değıştirir (Soderlund, 2010; Dong vd., 2014).

Büyük bir transmembran proteini olan VGSC, yalnızca sodyum iyonlarının geçişine izin veren yüksek iyonik seçiciliğe sahip bir kanal poru oluşturur ve membran potansiyellerindeki voltaja bağlı olarak aktivasyon (açılma) veya inaktivasyon (kapanma) kinetiği ile karakterize edilir.

VGSC'ler, iyon seçilimi, kanalın aktivasyonu/inaktivasyonu gibi esas fonksiyonel özellikleri içeren ve yaklaşık 260 kDa ağırlığa sahip bir α alt birimi ile kanalın fonksiyonunu düzenlemeye yardım eden bir veya daha fazla β alt birimlerinden oluşur (Coşkun, 2020). Eklem bacaklılar (Arthropoda)'da VGSC'nin birincil yapısı, memelilerdeki sodyum kanalı α alt birimlerine benzerdir. Her ikisinde de α alt birim, her biri 6 transmembran α -heliks segment içeren (S1-S6) dört homolog domaininden (I-IV) oluşmaktadır (Dong vd., 2014). Her bir domainde, 1'den 4'e kadar olan transmembran segmentleri (S1-S4) voltaj algılama modülünü oluştururken, S5-S6 segmentleri arasında membranı geçen bir döngü olan ve P-loop olarak adlandırılan bölge iyon kanalının gözenek modülünü oluşturur (Şekil 3.3) (Savio-Galimberti vd., 2010). Sodyum kanallarının iyon seçiciliği ise türler arasında oldukça korunmuş durumda olan ve sırasıyla I, II, III ve IV domainlerinin benzer konumlarındaki, 'DEKA' deseni olarak tanımlanan, aspartik asit (D), glutamik asit (E), lizin (K) ve alanin (A) aminoasitleri tarafından belirlenmektedir (Soderlund, 2012).



Şekil 1.9. VGSC α alt biriminin şematik gösterimi. VGSC proteini, her biri 6 transmembran segmentine (S1-S6) sahip 4 domain (DI-DIV) ve Na⁺ iyonu seçiciliğini belirleyen (DEKA) aminoasitler içermektedir. S5-S6 bağlayıcısı P-loop olarak adlandırılır ve her bir alandan S5 ve S6 segmentleri ile birlikte Na⁺ iyonu seçici kanal gözeneklerinin oluşturulmasına katkıda bulunur (Dongol vd., 2019).

Her domainin S4 segmentinde yer alan, bir pozitif yüklü aminoasiti iki hidrofobik aminoasit kalıntısının takip ettiği ve bu motifin 4-7 kez tekrar ettiği sarmal, kanalın voltaj sensörü olarak işlev görmektedir. Bu tekrarlayan aminoasit kalıntıları kanalın aktivasyon kapılanma yükleridir ve membran depolarizasyonu ile birlikte kanalın açılmasını sağlamak için belirli bir yönde hareket etmektedirler (Coşkun, 2020).

Yerel membran depolarizasyonuna yanıt olarak, S4 segmenti dışarıya doğru spiral bir yolla hareket ederek sodyum kanal porlarının açılmasına ve inaktivasyona neden olan konformasyonel değişikliklere yol açmaktadır. S4 ve S5 segmentlerini birbirine bağlayan kısa hücre içi bağlayıcılar (L4-5), kanalın açılması ve kapanması esnasında voltaj algılama modüllerinin hareketlerini S6 segmentlerine iletir ve sodyum iyonlarının pasif difüzyonla hücreye girişine izin verir. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının hızlı akışı, komşu membran potansiyelinde depolarizasyona ve aksiyon potansiyellerinde hızlı bir artışa yol açar. Bu durum yakındaki VGSC'lerin aktivasyonunu tetiklemektedir (Dong vd., 2014).

İnaktivasyon, yavaş ve hızlı inaktivasyon olmak üzere iki ayrı alt sürece ayrılabilir. Hızlı inaktivasyon, kanal gözenəğinin açılmasından sonraki birkaç milisaniye içinde III ile IV. domainleri birbirine bağlayan ve hücre içi bağlayıcıda bulunan IFM (izolösin-fenilalanin-metiyonin) motifi tarafından oluşturulan, açık gözenəği fiziksel olarak tıkayan, inaktivasyon kapısının hareketiyle elde edilir. Hızlı inaktivasyon, aksiyon potansiyellerinin sonlandırılmasında önemli bir role sahip olmakla birlikte hücrenin intrasellüler kısmı ile ekstrasellüler kısmı arasındaki elektriksel fark olan dinlenme membran potansiyelinin aşırı depolarizasyonunu da önlemektedir. Hızlı inaktivasyon oldukça hassastır, piretroidler ve diğer sodyum kanalı modülatörleri gibi birçok toksinden etkilenmektedir (Catterall, 2000; Dong vd., 2014).

Piretroidler, VGSC'leri hızlı inaktivasyonu inhibe etmek suretiyle etkilemektedirler. Böylelikle sodyum kanallarının daha uzun süre açık kalmasına neden olurlar. Sodyum iyonlarının uzun süreli olarak hücreye girişi ise sürekli bir depolarizasyona sebebiyet verir. Sodyum iyonlarının bu geçişi devam ettiği sürece uyarılma seviyesi, hücrenin sodyum-potasyum pompasının aktivitesini sürdürme kapasitesini aşarak hipereksitasyona ve bazı durumlarda da sinirlerin bloke olmasına neden olur. Nihayetinde hücreler tükenir, bu da organizmaların işlevsiz hale gelmesine ve “*knockdown*” fenotipine yol açar. Bununla birlikte, eğer etkileşim sona ererse membran potansiyeli değişir ve böylelikle sinir hücreleri yeni ve nispeten daha stabil bir anormal hipereksitabilite durumunda işlev görebilir (Davies vd., 2007).

1.4 İnektisit Direnci ve Genel Mekanizmaları

Önemli hastalıklara vektörlük eden böceklerin kontrolünde önemli bir rol oynayan ve yaygın olarak kullanılan inektisitler; organoklorinler, organofosfatlar, karbamatlar ve piretroidler olmak üzere dört temel gruba ayrılmışlardır (Hemingway ve Ranson, 2000; Doğaç, 2013).

Organofosfatlar diğer inektisit gruplarına kıyasla çok daha yaygın kullanılmaktadır. Öyle ki dünya genelinde tüketilen inektisitlerin nerdeyse yarısını bu gruptaki inektisitler oluşturmaktadır. Ülke ekonomisinde önemli bir paya sahip olan tarımda hem üretimin arttırılması hem de zararlıların sebebiyet verdiği ürün kayıplarının önlenmesi amacıyla gerek ülkemizde gerekse dünya çapında inektisitler, herbisitler ve fungusitler yaygın olarak kullanılmaktadır (Doğaç, 2013). Yüksek etkililiğe sahip olmaları, ekonomik olmaları, hızlı sonuç vermeleri, tarım ürünlerini toksin salgılayan organizmalardan koruyabilmeleri ve kolay uygulanabilirlikleri nedeniyle tercih edilen inektisitler bilinçsiz ve kontrolsüz kullanımlarının bir sonucu olarak günümüzde zararlı böceklerle mücadelede en ciddi sorunlardan biri olan direnç gelişimine neden olmuştur (Delen vd., 2005; Bursalı, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından normal bir popülasyondaki bireylerin çoğunu öldürdüğü tespit edilen zehirli bir maddenin belirli bir dozuna karşı, aynı türün diğer popülasyonundaki bireylerin tolerans kazanma yeteneğinin gelişmesi olarak tanımlanan direnç; oldukça hızlı, çoklu ya da bağımsız şekilde gelişebileceği gibi geniş bir coğrafi alanda ortaya çıkabilir ve son derece yüksek seviyelerde olabilir (Rinkevich, 2020). İnektisit direnci temel evrimsel süreçlerin bir sonucu olmakla birlikte genetik kökenlidir dolayısıyla sonraki döllere de aktarılmaktadır. Popülasyonlar, doğal habitatlarında çevresel faktörlerin sebep olduğu çeşitli seçim baskılarına maruz kalarak yaşamlarını sürdürürler. Pestisitlerde popülasyonlar üzerinde yapay olarak üretilmiş bir seçim baskısı oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu seçim baskısına bağlı olarak popülasyonlardaki alel frekansları değişim göstermekte ve dirençli fenotipik yapıyı oluşturan alellerin popülasyon içi frekansı artış göstermektedir (Kuyucu, 2007; Manap, 2021).

Böceklerde insektisit direnci ilk kez 1947 yılında karasinekte (*M. domestica*) bildirilmiş olup günümüzde 600'den fazla zararlı böcek türünün en az bir insektisite karşı direnç geliştirmiş olduğu belirlenmiştir. Direnç gelişiminin hızı; pestisit uygulama dozu, böceğin üreme hızı, göç durumu, konukçu genişliği ve yakınındaki hassas popülasyon varlığı gibi birçok özelliğe bağlıdır ve çoğu durumda oluşan direnci yönetmek direnç oluşumunu önlemekten daha zor olmakla birlikte daha pahalıya mâl olmaktadır. Direnç gelişimi sonucunda zararlı ile mücadelede başarısızlık görülmesi nedeniyle aşırı dozda ve sık ilaçlama yapılmaktadır ve bu da ürün maliyetini arttırmaktadır. Ayrıca söz konusu üründe kalıntıya neden olmakla birlikte çevre sağlığını tehdit etmesinin yanında insan sağlığını tehdidi de söz konusu olmaktadır (Simon, 2011).

Yirminci yüzyılın sonunda insektisitlere direnç geliştiren zararlıların sayısında ciddi bir artış olmuştur ve buna ek olarak zararlı böceklerin zamanla bu insektisitlere karşı geliştirdiği farklı direnç mekanizmaları kimyasal mücadelenin başarısını önemli ölçüde azaltılmıştır. Böcekler, hemen hemen bütün insektisitlere başarılı bir şekilde karşı koyabilmelerini sağlayan üç çeşit adaptasyonla direnç geliştirmektedirler (Bursalı, 2013; Demiröz, 2015). Bunlar; Vigor toleransı, davranışsal direnç ve fizyolojik (metabolik) dirençtir (Kuyucu, 2007).

1.4.1 Vigor toleransı

Popülasyondaki direncin herhangi özel bir direnç genine sahip olmadan, kullanılan insektisitin popülasyon üzerinde kurduğu baskının artmasına bağlı olarak artması durumudur. Kalınlaşmış kütikula, büyük vücut ya da yağ oranındaki artış gibi mevsimsel varyasyonlar sebebiyle ortaya çıkabilmektedir ve bu mekanizmanın işlevsel olarak canlıya daha yüksek seviyelerde direnç geliştirebilme yeteneği kazandırdığı düşünülmektedir (Bursalı, 2013).

1.4.2 Davranışsal direnç

Hedef canlının davranış özellikleri ya da modifikasyonları ile kontak süresini azalttığı veya temas yüzeyinden sakındığı direnç tipidir. Bu direnç tipinde önemli olan

zararlıının, kullanılan insektisit uygulama bölgesinden uzak kalma, temas süresini kısaltma ve kendini korumaya alma eğilimi göstermesidir (Plapp, 1984; Georghiou, 1986). Davranışsal direnç Vigor toleransı ile benzer etkilere sahip değildir (Kuyucu, 2007). Bu tip dirence sivrisineklerin ilaçlanan bölgelerde dinlenmemesi ve üreme alanlarını değiştirmesi (Kuyucu, 2007) ile elma iç kurtlarının içine girmek için kemirdiği meyvenin ilaçlı olması durumunda onu yutmayıp dışarı tükürmesi örnek olarak verilebilir (Doğaç, 2013).

1.4.3 Fizyolojik (metabolik) direnç

En önemli direnç mekanizmalarından biri olan ve çoğunlukla sentetik insektisitlerin ya da pestisitlerin yoğun ve yaygın kullanımıyla ortaya çıkan bu direnç mekanizması insektisitlerin toksik etkilerinin böceğin enzimleriyle miktarının azaltılması, hızla parçalanması veya hedef bölgelerde meydana gelen değişikliklerle ortaya çıkmaktadır (Çakır ve Yamaner, 2005; Doğaç, 2013). Böceklerde birincil direnç mekanizmaları olup kütikuladan penetrasyonun azaltılması, bazı enzimler aracılığıyla detoksifikasyonun artırılması ve hedef bölgelerde duyarlılığın azaltılması olmak üzere üç grupta incelenebilirler (Gressel, 1986; Knobler vd., 2003). İnsektisit direnci durumunda sık sık karşılaşılan bu üç temel mekanizma da genetik-biyokimyasal temelde işlemekte olup birden fazla direncin olması durumunda birbirleriyle bağlantılı olarak bir mekanizmanın diğer mekanizmayı indüklediği ve çoklu direnç olarak adlandırılan direnç tipinin oluştuğu görülmektedir (Bursalı, 2013).

1.4.3.1. Kütikuladan penetrasyonun azaltılması

Bu mekanizma, uygulanan insektisite karşı direnç oluşumunda en az etkili mekanizma olup genellikle diğer direnç faktörlerini arttırıcı etki göstermekle beraber sentetik pestisitlerin kullanımı sonucu büyük oranlarda ortaya çıkmaktadır (Şanlı, 1998; Kuyucu, 2007).

Zararlılar, bu direnç tipini vücutlarının dış kısmındaki değişimlere bağlı olarak geliştirmişlerdir (Plapp, 1984). Pestisit vücutta depolanması, canlı zarar görmeden insektisit vücuttan atılması, vücudun sık kıllı olması, zararlıının dış iskeletinin

pestisite karşı daha az geçirgen olması ya da kütikülanın kalın olması gibi özellikler bu direnç tipinin gelişmesini sağlayan özelliklerdir (Doğaç, 2013). *M. domestica* ile yapılan genetik çalışmalar sonucu 3. kromozomda lokalize olan *pen* geninin bu direnç tipinin oluşumuyla ilgili olduğu bulunmuştur (Hemingway ve Ranson 2000).

1.4.3.2. Metabolik Detoksifikasyonun Arttırılması

Bu direnç mekanizması tipinde insektisitlerin metabolize olma hızlarının arttırılması suretiyle daha az toksik olan öncü bileşiklere dönüştürülmesi gözlenmektedir. Toksik etkinin azaltılması, detoksifikasyon enzimlerinin aktivitelerinin birleştirilmesi ve ikincil olarak sudaki çözünürlüklerinin artışı ile sağlanırken insektisit parçalanma hızının arttırılması ya farklı enzim formlarıyla ya da duyarlı bireylerde az bulunan enzim miktarının arttırılması şeklinde gerçekleşmektedir (Hemingway ve Ranson 2000; Taskin ve Kence, 2004). İnsektisitlerin hedef bölgelerine ulaşmadan metabolize edilmesini sağlayan ve insektisitlere karşı metabolik olarak dirençten sorumlu 3 ana enzim grubu; esterazlar, P450-monooksijenazlar ve glutatyon-S-transferazlar (GST)'dir (Hemingway ve Ranson 2000).

Sinir iletimi, feromon ve hormon metabolizması, üreme davranışı, sindirim sistemi ve insektisitlere direnç gibi birçok mekanizmada rol oynayan esterazlar, karboksilik asitlerin ester bağlarını hidrolize ederler (Oekeshott vd., 1993; Claudianos vd., 1999). Esterazların, asetil esterazlar, aril esterazlar, karboksil esterazlar ve kolin esterazlar olmak üzere 4 sınıfı bulunmaktadır.

Temel detoksifikasyon sistemlerinden biri olan glutatyon-S-transferazlar (GST) böceklerde insektisitlerin toksik etkilerine karşı temel bir savunma olarak bilinmekte olup insektisitlere karşı dirençte görev alan bir enzim grubudur (Çakır ve Yamaner, 2005; Doğaç, 2013). Bu enzimler ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda rol oynayan dimerik çok yönlü enzimlerdir ve lipofilik bileşiklerin elektrofilik merkezlerindeki indirgenmiş glutatyonun nükleofilik atağını katalize etmektedirler. Böcekler üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada direnç durumunda artan GST aktivitesi gözlenmiştir (Ranson vd., 2000; Che-Mendoza vd., 2009).

70 aile ile 127 alt aileden oluşan monooksijenaz gen ailesi ise böceklerdeki detoksifikasyon enzim sistemlerinin üzerinde en yoğun olarak çalışılan grubu olmakla birlikte oksijenli solunumun ETS aşamasında görev alan sitokrom proteinlerini kodlamaktadırlar. Sitokrom P450'nin bağlı olduğu bu enzim grubu tüm aerobik organizmalarda mevcuttur ve böceklerde beslenme, büyüme, gelişme, bitki toksinlerine karşı tolerans ve insektisit direnci gibi pek çok fonksiyona sahiptir (Scott, 1999; Çakır ve Yamaner, 2005).

1.4.4 Hedef bölge duyarsızlaşması

Hedef bölge direnç mekanizmalarında, hedef enzimde meydana gelen değişiklikler vasıtası ile insektisitlerin enzimin hedef bölgelerine bağlanması engellenmekte ve dolayısıyla insektisite karşı duyarlılık azalmaktadır. İnsektisit direncinin oluşmasını sağlayan en önemli faktör yapısal genlerde meydana gelen mutasyonlardır ve bu mutasyonların büyük bir çoğunluğu hedef bölgenin protein dizisindeki tek bir amino asitin yer değiştirmesiyle gerçekleşmektedir. Meydana gelen bu amino asit değişimi hedef bölgede herhangi bir fonksiyon kaybına neden olmadan insektisit bağlanmasını azaltmaktadır (Hemingway ve Ranson, 2000). Bu şekilde gerçekleşen direnç mekanizmaları, sentetik piretroidlerin hedefi olan voltaja duyarlı sodyum kanal proteinlerinde, sikloiden insektisitlerinin hedefi olan γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörlerinde ve organofosfat insektisitleri ile karbamatların hedefi olan asetilkolinesteraz (AKE) enziminde karşımıza çıkmaktadır (Doğaç, 2013).

1.4.4.1. Voltaja duyarlı sodyum kanal proteini

Böcek sinir sistemindeki 2108 amino asit içeren voltaj-duyarlı sodyum kanalında, α -alt ünitesini şekillendiren porlardan her biri 6 adet transmembran sarmal segmentinden (S1–S6) oluşmaktadır (Catterall, 2000). S1 ve S4 segmentleri kanalın voltaj-duyarlı kısmını, S5 ve S6 segmentleri de akson zarı ile birlikte merkezi bir iyon iletilici poru meydana getirmektedir. Sinir hücrelerinin zarlarında bulunan voltaja duyarlı sodyum kanal proteinleri, sodyum iyonlarının iletimi ile zar potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak açılıp kapanmasından sorumludurlar ve uyarıların normal iletimi için bu fonksiyonları gereklidir. Piretroid grubu insektisitlerin birincil hedefleri

olan voltaja duyarlı sodyum kanal proteinlerine insektisitlerin bağlanması sonucu fonksiyonları bozulmakta ve nihayetinde ölüm meydana gelmektedir. Çok sayıda tarımsal zararlıda ve hastalık vektöründe, voltaja duyarlı sodyum kanalındaki proteinlerin amino asit dizilimini değiştiren birçok kalıtsal nokta mutasyonunun piretroid grubu insektisitlere karşı direnç gelişimini sağladığı gösterilmiştir (Dong, 1997; Davies vd., 2007).

Bu direncin temelinde, piretroid grubu insektisitlerin hedef bölgesi olan voltaja duyarlı sodyum kanal geni *Vssc1*'in ürünü kanal proteininin amino asit dizisinde değişimlere neden olan mutasyonlar yer almaktadır. *Knockdown (kdr)* mutasyonu olarak adlandırılan bu direnç tipi pek çok böcek türünde gösterilmiştir. Etkilerini voltaja duyarlı sodyum kanallarının fonksiyonunu değiştirerek gösteren piretroid grubu insektisitler, kanalın açılıp-kapanma kinetiklerini değiştirmek suretiyle inaktivasyonun yavaşlamasına, dolayısıyla membran depolarizasyonu ile ilişkili olan sodyum akışının devam ettirilmesine ve bunun bir sonucu olarakta aksiyon potansiyelinin kontrol edilememesine, kontrolsüz patlamalara ve ölüme neden olmaktadır (Bursalı, 2013).

1.4.4.2. γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörleri

Nikotinik asetilkolin reseptörlerini de içeren nörotransmitter reseptörlerine ait bir süper ailede yer alan GABA reseptörleri; α , α , β , β , δ olmak üzere 5 alt üniteden oluşmaktadır. Cliyon kanalı formunda olan bu proteinin alt ünitelerinin her biri M1, M2, M3 ve M4 olarak adlandırılan 4 adet transmembran helikse sahiptir. Bununla birlikte M2 heliksi merkezi bir transmembran kanalını çevrelemektedir. GABA reseptör kanalının amino ucunda ligand bağlanma bölgesi bulunmaktadır ve GABA da merkezi sinir sisteminin birincil nörotransmitter inhibitörüdür (Hemingway ve Ranson, 2000; Gupta, 2007). GABA, hücre içine cliyon geçişini arttırarak hücrenin uyarılmasını engeller. Hedef bölgede meydana gelen değişiklikler nedeniyle de siklodienlere karşı direnç gelişmektedir. Kanalda meydana gelen tek bir amino asitin değiştiği bir mutasyon sonucunda (Ala302Ser) GABA reseptörlerinin insektisitlere karşı duyarlılığı azalmaktadır (Gupta, 2007).

1.4.4.3. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi

Eritrositlerde, merkezi-periferal, kolinerjik-adrenerjik sinir ve kas dokusunda ve plasental dokuda yaygın olarak bulunan ve Ace geni tarafından kodlanan asetilkolinesteraz enzimi (AChE) böceklerde, post-sinaptik sinir membranındaki uyarıcı bir nörotransmitter olan asetilkolini hidrolizler ve asetilkolin seviyesini regüle eder. Organofosforlu ve karbamat grubu insektisitlerin sinir sinapsislerindeki hedef bölgesi olan asetilkolin (ACh), sinir iletilerinin sinapslardan geçişini kolaylaştırmaktadır (Chen vd., 2001; Yorulmaz ve Ay, 2010).

Organofosfat ve karbamat grubu insektisitler, asetilkolin ile benzer yapısal formüle sahip olmaları nedeniyle reseptör ile aynı yerden bağ yapabilmektedirler, dolayısıyla bu gruptaki insektisitler asetilkolin analogu olarak çalışırlar ve AChE'nin aktif bölgesinde bulunan serin aminoasidini karbamatlamak veya fosforlamak suretiyle enzimin ya çok düşük seviyede geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olarak inhibe olmasına yol açarlar. Asetilkolin hidrolize olmasına rağmen, insektisitlerin enzim-substrat kompleksi olarak sabit kaldığı bu durumda asetilkolin sinapslarda birikir ve asetilkolin reseptörlerinin kalıcı olarak açık kalmasına neden olarak nihayetinde canlıyı öldürür (Chen vd., 2001). Karbamat ve organofosfat grubu insektisitlere karşı gelişen insektisit direnci oldukça yaygın bir direnç mekanizması olan AChE'nin duyarlılığının azalması ile sağlanmakla birlikte bu mekanizmanın metabolik dirence eşlik ettiği ve diğer mekanizmalarla birlikte yüksek direnç oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir (Fournier ve Mutero, 1994).

1.5 Literatür Özeti

Hillesheim vd. (1996), Kuzey İtalya'daki farklı bölgelerden ve İsviçre'nin güneyindeki Ticino'dan topladıkları *Varroa jacobsoni* örneklerinde metabolik direnç (detoksifikasyon) mekanizmalarına odaklanarak tau-fluvalinata karşı oluşturulan direnç tipini araştırmışlardır. Yapılan deneyler sonucunda araştırmacılar akarların tau-fluvalinata karşı direncinin, piperonil bütoksit (PBO) tarafından bloke edilen P450 sistemindeki monooksijenazlar nedeniyle artan detoksifikasyonla kısmen

açıklanabileceğini bununla birlikte esterazların tau-fluvalinata karşı dirençte ihmal edilebilir bir rol oynadığını bildirmişlerdir.

Elzen vd. (1999), 1998 yılında *V. jacobsoni* örneklerini apistan, coumaphos ve amitraz ile muamele ederek bir saha testi yapmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar apistan ile muamele edilen *Varroa* popülasyonda %89'luk bir artışla apistanın bu akarlar karşı tamamen etkisiz olduğunu, coumaphos ile test edilen popülasyonda %97 oranında azalma ile mükemmel kontrol sağlandığını ve amitraz ile tedavi edilen popülasyonda da önceki çalışmalarda görülen %95 oranında azalmanın aksine yalnızca %75 oranında bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Buna ek olarak araştırmacılar bu *Varroa* popülasyonu üzerinde amitraz ile yaptıkları bir laboratuvar testi sonucunda bu akarların amitraz'a direnç göstermeye başladığını doğruladıklarını ve bunun Kuzey Amerika'da bilinen ilk amitraz direnci raporu olduğunu bildirmişlerdir.

Elzen vd. (2000), ABD'nin Minnesota eyaletinde arıcıların *V. jacobsoni*'nin apistan ile kontrolünde zorlukların gözlemlendiği arı kovanlarından elde ettikleri örnekleri fluvalinat, amitraz veya coumaphosa maruz bırakmışlar ve sonrasında ölüm oranlarının tespitine yönelik laboratuvar testleri yapmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar LD₅₀ değerlerini karşılaştırırken fluvalinatın Teksas'tan elde edilen duyarlı *V. jacobsoni* için en toksik ve amitrazın da en az toksik akarisit olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca apistan uygulanan koloniler için kontrol süresi boyunca %89.1'lik bir artış olduğunu dolayısıyla yüksek seviyede direnç gözlemlendiğini, bununla birlikte amitraz ile elde edilen kontrolün %75.4 ve coumaphos ile elde edilen kontrolün %97.0 olduğunu belirtirken; akarların fluvalinatla birlikte amitraza da dirençli; buna karşın coumaphosa duyarlı olduğunu belirtmişler ve bu çalışmanın ABD'de *V. jacobsoni*'de bilinen ilk amitraz direnci vakası olduğunu bildirmişlerdir.

Mozes-Koch vd. (2000), 1997 yılında İsrail'de Kfar Malal, Giv'at Chen, Ga'ash, Yas'resh ve Nezer olmak üzere beş farklı lokasyondan örnekledikleri *Varroa* akarlarında fluvalinata karşı direnci araştırmak ve bunun altında yatan biyokimyasal mekanizmayı belirlemek amacıyla çeşitli testler yapmışlardır. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonucunda Yas'resh, Ga'ash ile Nezer olmak suretiyle beş bölgenin üçünde direnç varlığını ve dirençli akarların esteraz aktivitesinde 1.5-2.5 kat

artış olduğunu belirtirken akarisit uygulaması yapılmayan kovanlardan örneklenen akarlara kıyasla akarisit uygulanan akarlarda monooksijenaz aktivitesinin yaklaşık 20 kat arttığını bildirmişlerdir.

Macedo vd. (2002), Amerika’da bulunan Nebraska eyaletinde 20 lokasyonda 75 farklı kovandan ve 308 koloniden *Varroa* örneği toplamışlardır. Araştırmacılar, örneklenen kolonilerin 17 farklı arıcılık işletmesinden geldiğini; bunların dördünün (%23.53) fluvalinata karşı oldukça dirençli, üçünün (%17.65) duyarlı ve 10 tanesinin de orta seviyede (%58.82) direnç sergilediklerini belirtmişlerdir. Direnç oranını ölçmek amacıyla araştırmacılar bir duyarlı ve bir dirençli koloni seçmişler ve bu popülasyonlar için LC₅₀ değerlerini belirleyerek fluvalinata dirençli akar popülasyonu için 12,95’lik bir direnç oranı bulduklarını bildirmişlerdir.

Milani ve Della Vedova (2002), 1997-2000 yılları arasında her yıl İtalya’nın Friuli bölgesindeki yedi bölgeden topladıkları örneklerin fluvalinata karşı direncini test etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, tüm duyarlı akarları öldürmesi beklenen konsantrasyonda (200 mg/kg) hayatta kalma oranının tüm bölgelerde üç yılda yaklaşık 10 kat azaldığını ve %19-66’dan %1.3-7.8’e düştüğünü bildirmişlerdir.

Wang vd. (2002), Florida’dan ve Michigan Eyalet Üniversitesi’nden topladıkları 180 *V. destructor* örneğinde fluvalinata direncin moleküler mekanizmasını araştırmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, dirençli akarlarda *kdr* veya *süper-kdr* mutasyonuna rastlanılmadığını belirtirken; IIIS6’da F758L, bağlantı bağlayıcı domainleri (linker connecting domains) III ve IV’te L826P, IVS5’de I982V ve IVS6’da M1055I mutasyonlarının hem Florida hem de Michigan popülasyonlarında fluvalinat direnci ile ilişkili olduklarını ve piretroid baskısına bağlı olarak akarlarda farklı sodyum kanalı gen mutasyonlarının seçilimi görüşünü destekleyen sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Johnson vd. (2010), 15 Eylül-2 Ekim 2006 tarihleri arasında ABD’deki Michigan State Üniversitesi arılığındaki dört koloniden topladıkları yaklaşık 350 *V. destructor* örneğinde sitokrom P450’lerin, glutatyon-S-transferazların ve esterazların detoksifikasyon aracılı dirençteki rolünü test etmişlerdir. Yapılan çalışmalar

sonucunda araştırmacılar, akar popölasyonlarında detoksifikasyon enzimlerinin tau-fluvalinata karşı dirençte minimal rol oynadığını bildirmişlerdir.

Maggi vd. (2010), Arjantin'in Santa Fe eyaletinde amitraz uygulaması yapılan üç ticari arılıktaki *Apis mellifera*'dan elde edilen *V. destructor* örneklerinde direnç durumunu incelemişlerdir. Yapılan alışmalar sonucunda araştırmacılar, dirençli ile duyarlı akarların LC₅₀ değerleri arasında farklılıklar olduğunu belirtmişler ve bununla birlikte 2008 yılındaki yaptıkları çalışma verilerine kıyasla amitraz LC₅₀ değerinin 35-39 kat arttığını dolayısıyla bu bölgede amitraza karşı yüksek seviyede direnç olduğunu bildirmişlerdir.

Maggi vd. (2011), Uruguay'daki *V. destructor* popölasyonlarında akarisit duyarlılığı ile uygulama yapılan kovanlarda coumaphosa karşı direnç durumunu araştırmışlardır. Buna yönelik olarak araştırmacılar, Colonia'da coumaphos uygulamasının başarısız olduğu 5 farklı lokasyondan ve Canelones ile Cerro Largo'dan daha önce hiç akarisit uygulaması yapılmayan 5 lokasyondan *V. destructor* örneği toplamış ve her bir akarisit için LC₅₀ değerlerini tespit etmişlerdir. Yapılan alışmalar sonucunda ise duyarlı akar popölasyonlarında coumaphos için petri kabı başına LC₅₀ değerı 0,15µg'ken diğer akarisitler için bu değerin 0,3µg'dan az olduğunu, buna karşın dirençli akar popölasyonlarında LC₅₀ değerinin coumaphos için 40µg'ın üzerinde saptandığını ve bunun Uruguay'da kaydedilen ilk coumaphos direnci raporu olduğunu bildirmişlerdir.

Bak vd. (2012), Polonya'nın kuzey-doğusundaki 79 arı kovanından topladıkları *V. destructor* örneklerinde sentetik piretroidler olan flumethrin ve amitraza karşı dirençli bireylerin varlığını araştırmışlardır. Yapılan alışmalar sonucunda araştırmacılar, Olsztyn yakınlarında bulunan bir arı kovanında flumethrin ve amitraza karşı direnç varlığını, Kwidzyn yakınlarında bulunan iki arı kovanında da fluvalinat ve flumetrine direnç geliştirme riski yüksek akarların bulunduğunu ve geri kalan 76 arı kovanının bu piretroidlere karşı duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca direnç geliştirme riski yüksek olan (%20.5) ve dirençli olan arı kovanlarındaki (%37) arılarda duyarlı kovanlardaki arılara (%2.8) kıyasla çok daha yüksek seviyelerde parazitlenmenin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir.

Gonzalez-Cabrera vd. (2013), 2009 ve 2012 yılında Orta/Güney İngiltere'deki Harpenden, Bishop Stortford, St. Albans, Peterborough, Henlow ve Shillington olmak üzere 6 farklı lokasyondan topladıkları uygulama yapılan ve yapılmayan *V. destructor* örneklerinde tau-fluvalinat direnç mutasyonunu incelemişlerdir. Araştırmacılar insektisit uygulaması yapılan 40 bireyin tamamında (39 homozigot, 1 heterozigot) V925 mutasyonunun gözlemlendiğini buna karşın uygulama yapılmayan 239 bireyin de sadece 25'inde (11 heterozigot, 14 homozigot) V925 mutasyonunun gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca yeni bir aminoasit değişimi olan ve L925V mutasyonu olarak adlandırdıkları ve tau-fluvalinat uygulaması yapılan örneklerdeki dirençle mükemmel bir korelasyon gösteren yeni bir nokta mutasyonu tanımladıklarını bildirmişlerdir.

Hubert vd. (2014), 2010-2011 yıllarında Çekya'nın Breclav ve Maslovice eyaletlerindeki arılıklardan topladıkları *V. destructor* örneklerinin sodyum kanalı genindeki mutasyonları araştırmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, dirençli popülasyonlarda karasinekteki L925 mutasyonuna karşılık gelen L1002V (kodon CTG → GTG) mutasyonunun gözlemlendiğini ve hem dirençli hem de duyarlı popülasyonlarda, karasinekteki F975 mutasyonuna karşılık gelen, S5 ile S6 domaininin II P-loop bağlantı segmentlerindeki F1052L (kodon TTC → CTC) mutasyonunun tespit edildiğini belirtirlerken; Breclav'dan elde edilen *V. destructor* örneklerinde V(1002) ve F(1052)'nin en yaygın olduğunu, Maslovice'den elde edilen örneklerde ise L(1002) ve F(1052)'nin dominant olduğunu belirtmişlerdir. Bunlara ek olarak, Breclav'daki tau-fluvalinat uygulamasından sonra hayatta kalan tüm bireylerin V (1002) ve F (1052) mutasyonlarını barındırırken Maslovice popülasyonundan gelen tüm ölü bireylerin sadece L(1002) mutasyonuna sahip olduklarını bildirmişlerdir.

González-Cabrera vd. (2016), 2014 yılında Florida'nın 6 bölgesinden ve Georgia'daki bir bölgeden olmak üzere toplamda yedi bölgeden topladıkları 257 *V. destructor* örneğinde tau-fluvalinata karşı direnç durumunu araştırmışlardır. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonucunda L925M ile L925I olmak üzere iki yeni mutasyon tanımlamışlar ve *Varroa* akarlarında tau-fluvalinat uygulamasının ardından hayatta kalma ile M925 veya I925 mutant alellerinin varlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca tau-fluvalinat uygulamasının ardından hayatta kalan akarların %2'sinin yabancı tip alel (L925) için

homozigot, %81'inin I925 için homozigot, %10'unun M925 için homozigot ve %7'sinin de M925/I925'in çift mutant kombinasyonu için heterozigot olduğunu; uygulama yapılmayan *Varroa* akarlarının ise %55'inin yabancı tip alel (L925) için homozigot, %34'ünün mutasyona uğramış alellerden herhangi biri için homozigot ve %11'inin ise L925/I925 veya L925/M925 için heterozigot olduğunu ve bu sonuçların seçim baskısı uygulandığında direnç evrimi için yüksek bir potansiyel olduğunu bildirmişlerdir.

Alissandrakis vd. (2017), Yunanistan'daki yedi bölgeden topladıkları 113 *V. destructor* örneğinde piretroidlerin hedefini kodlayan, voltaj kapılı sodyum kanal (VGSC) genindeki direnç mutasyonlarının varlığını incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucu araştırmacılar, VGSC geninin IIS4-IIS5 bölgesinin nükleotid diziliminin 925. pozisyonunda lösin-valin (L925V) ile lösin-izolösin (L925I) olmak üzere iki amino asit değişikliği bulunduğunu, bununla birlikte Amerika dışında Avrupa'da L925I mutasyonunun ilk kez tanımlandığını ve diğer önemli mutasyon bölgeleri olan 918 ve 929. pozisyonlarda herhangi bir mutasyon bulunmadığını belirtmişlerdir. Bunun yanı sıra araştırmacılar, direnç alellerinin baskın olduğu (%53) ve bunların çoğunun (%83) L925I baz değişimine karşılık geldiğini, genotipleme çalışmaları sonucunda homozigot 925L (%44.2) bireylere ek olarak homozigot dirençli 925I (%39.8) ve homozigot dirençli 925V (%7.1) bireylerin varlığını bildirmişler. Araştırmacılar ayrıca heterozigot bireylerin (925I/L, 925I/V ve 925V/L) sırasıyla 5.3, 2.7 ve 0.9 olmak üzere düşük frekansta bulunduğunu ve elde edilen bu genotipleme sonuçlarının da Yunanistan'daki *V. destructor* popülasyonlarında yüksek frekansta piretroid dirençli mutasyonların varlığını gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Rinkevich vd. (2017), 2015 yılında İtalya'da 36 arılıktan topladıkları 300 *V. destructor* örneğinde farklı seviyelerdeki akar istilalarının arıların fenotrin, amitraz ve klotianidin duyarlılığı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonrasında tüm insektisitlere karşı duyarlılığın hem yıl boyunca uygulama yapılan gruplar arasında, hem de gruplar içinde değişiklik gösterdiğini ve bununla birlikte klotianidin duyarlılığının artan akar seviyeleri ile azalırken, fenotrin ile amitrazda böyle bir ilişki görülmediğini belirtmişlerdir.

Farjamfar vd. (2018), İran’da 2015-2016 yıllarında 28 farklı bölge ve 11 ilden topladıkları *V. destructor* örneklerinde voltaj kapılı sodyum kanalında (VGSC) duyarlı ve dirençli alelleri tespit etmek amacıyla TaqMan bazlı bir allelik ayırım testi kullanmışlardır. 448 *Varroa* örneğinde yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar tüm bireylerin yabancı tip alel (L925) için homozigot olduğunu bildirmişlerdir.

González-Cabrera vd. (2018), Avusturya, Belçika, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya (Sicilya), İspanya, Hollanda ve Birleşik Krallık’taki bal arısı kolonilerinden topladıkları 4210 *Varroa destructor* örneğinde L925V mutasyonunun varlığı ile piretroidlere (tau-fluvalinat ve flumethrin) direnç arasındaki korelasyonu ve direnç mutasyonlarının Avrupa’daki dağılımını araştırmak için TaqMan® yüksek verimli genotipleme testlerini kullanmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, Avusturya ile Macaristan’dan toplanan örneklerin tamamen duyarlı olduğunu; en yüksek direnç oranlarının ise İtalya, Fransa ve Almanya’da bulunduğunu (sırasıyla homozigot dirençli %39.0, %30.5 ve %30.1 ve heterozigot dirençli %6.8, %3.1 ve %2.5) bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca Birleşik Krallık ve Çek Cumhuriyeti’nden toplanan dirençli akarlarda sadece lösin valin (L925V) değişimi olduğunu, ancak ABD örneklerinin izolösün (L925I) veya metionin (L925M) alternatif mutasyonlarını taşıdığını ve L925V mutasyonunun, eşit olmayan bir dağılımla da olsa, test edilen Avrupa ülkelerinin çoğunda mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

Panini vd. (2019), 2017-2018 yıllarında Lombardiya’nın 43 farklı bölgesinden topladıkları *V. destructor* örneklerinde tau-fluvalinata karşı hedef bölge direncinin yayılımını incelemişlerdir. TaqMan testi sonrasında araştırmacılar bu bölgede L925V mutasyonunun mevcut olduğunu ancak çok düşük frekanslarda tespit edildiğini ve dirençli akarların çoğunun homozigot (%11), küçük bir kısmının ise heterozigot genotipe (%2) sahip olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca, Mantova, Pavia, Sondrio ile Varese bölgelerinden toplanan akarların tamamının duyarlı ve Milano’dan toplanan örneklerin ise en yüksek direnç oranına (%17.1) sahip olduğunu dolayısıyla da direncin bölgeler arasında homojen olarak yayılmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bunlara ek olarak esterez aktivitesinin farklı popülasyonlar arasında hafif değişkenlik gösterdiğini ve bununla birlikte esterazların *Varroa* akarlarında piretroidlere dirençteki katılımını ve bunun enzim aktivitesindeki değişikliklerle

ilişkili olup olamayacağını doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Stara vd. (2019a), tau-fluvalinat, oksalik asit veya amitraz uygulamasına maruz kalan arılıklardan topladıkları *V. destructor* örneklerinde flakon testi ve PCR-RFLP yöntemini kullanarak *kdr* mutasyonunun varlığını incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar ölen bireylerin ortalama 0.0783 direnç değeri, hayatta kalan bireylerin ise ortalama 0.400 direnç değeri sergilediğini belirtirken PCR-RFLP analizi sonrasında *kdr* mutasyonunun varlığını doğruladıklarını bildirmişlerdir.

Stara vd. (2019b), 2011-2018 yıllarında Çekya'dan topladıkları *V. destructor* örneklerinde L925V mutasyonunu saptamak amacıyla PCR-RFLP yöntemi ve dansitometriden yararlanmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar 10 bireyden oluşan örnekleri PCR-RFLP modellerine göre tau-fluvalinata duyarlı (%56), dirençli (%9) veya karışık (%35) olarak sınıflandırmışlar, bununla birlikte uygulanan tau-fluvalinat miktarının akarlardaki direnç frekansı ile ilişkili olmadığını ve dirençteki en büyük artışın 2015 kışındaki büyük arı kolonileri kayıplarını takiben 2016 yılında gözlemlendiğini bildirirlerken; bu olayın dirençli akar popülasyonlarındaki dalgalanmalar ve bunların dağılımı ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Almecija vd. (2020), 2018 ve 2019'da 35 akar popülasyonunun amitraza, 21 akar popülasyonunun da tau-fluvalinata karşı duyarlılığını incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmalar sonucunda araştırmacılar, amitraz ve tau-fluvalinate için LC₉₀ değerini sırasıyla 0,4 ve 12 µg/mL olduğunu belirtmiş, değerlendirilen *V. destructor* örneklerinin %71'inin amitraza ve %57'sinin de tau-fluvalinata karşı direnç sergilediğini bildirmişlerdir.

Higes vd. (2020), İspanya'nın La Coruña, Orense, Toledo, Burgos, Guadalajara, Albacete ve Badajoz olmak üzere 7 ilinde bulunan 9 arılıktan topladıkları *V. destructor* örneklerinde tau-fluvalinat, amitraz ve coumaphosa karşı direnci değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, akarisitlerin neden olduğu ölüm oranlarının tau-fluvalinat için %5-96 arasında, coumaphos için de %2-89 arasında değiştiğini bununla birlikte amitrazın tüm popülasyonlarda %100 ölüme neden olduğunu bildirmişlerdir.

Rinkevich vd. (2020), Amerika Birleşik Devletleri'nin Louisiana, New York ve Güney Dakota eyaletlerinde en az 3 yıllık amitraz kullanım geçmişi olan ve ticari arıcılık yapılan arı kovanlarından topladıkları *V. destructor* örneklerinde amitraz direncini incelemiştir. Yapılan deneyler sonucunda örneklerin, *Varroa* kontrolünün başarısız olmasına neden olan dirençsizlikten yüksek dirence kadar geniş bir amitraz direnci yelpazesi sergilediğini ve bununla birlikte amitrazın arıcılıkta etkili bir kontrol ürünü olduğunu bildirmişlerdir.

Hernández-Rodríguez vd. (2021), 2018-2019 yıllarında İspanya'nın en önde gelen arıcılık bölgelerinden biri olan Comunitat Valenciana'nın üç ilinde 179 arı kovanından topladıkları *V. destructor* örneklerinde coumaphos, amitraz ve piretroidlere dayalı akarisitlerin etkinliğini belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar coumaphos bazlı Checkmite+ uygulamasının hem 2018 hem de 2019 örneklerinde %66 ile beklenilenin altında etkinlik gösterdiğini, amitraz bazlı akarisitlerle yapılan uygulama sonrası hem 2018 hem de 2019 yılında değerlendirilen arılıklarda çok çeşitli alel frekans paternleri bulunduğunu ve piretroidlerin tahmini ortalama etkinliğinin 2018 yılında örneklenen bireylerde %41 (± 32 SD) ve 2019 yılında örneklenen bireylerde ise %36 (± 32 SD) olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar elde edilen sonuçlardan yola çıkarak arıların çoğunlukla amitraz bazlı akarisitler (uygulamaların %88'i) kullandığını, piretroid ve coumaphos bazlı uygulamaların kullanımının ise toplam uygulamanın sırasıyla %5 ve %7'si olmak üzere çok düşük bir kısmı oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Koç vd. (2021), 2020 yılı Temmuz-Kasım ayları arasında biri Ordu'dan, biri Muğla'dan, biri Eskişehir'den, biri Zonguldak'tan ve diğer kalanları Ankara'dan olacak şekilde Türkiye'deki 17 lokasyondan topladıkları 22 *V. destructor* popülasyonundaki direnç durumunu test etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar Polatlı popülasyonu dışındaki diğer tüm popülasyonların L925V ve L925I mutasyonlarından birini veya bu mutasyonların bir kombinasyonunu barındırdığını buna karşın L925M mutasyonunun tespit edilmediğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, çalışılan popülasyonların %75'inden fazlasında direnç mutasyonu ile ilişkilendirilen L925V ve L925I mutasyonlarının farklı seviyelerde bulunduğunu ayrıca Kazan1 popülasyonunda flumetrin kullanımından kaynaklanan L925I

mutasyonunun sabitlendiği ve popülasyonların hiçbirinde M918L mutasyonuna rastlanılmadığını bildirmişlerdir.

Millán-Leiva vd. (2021a), dirençli mutasyonların evrimini değerlendirmek amacıyla 12 farklı ülkede 60 lokasyondan topladıkları 593 *V. destructor* örneğinde voltaj kapılı sodyum kanalı (VGSC)'nin bir bölgesini genotiplendirmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucu araştırmacılar, diğer türlerde piretroid direnci ile ilişkili olan M918L baz değişiminin ilk kez *V. destructor*'da, İspanya'daki akarlarda L925V ile birlikte rapor edildiğini, bununla birlikte filogenetik analizler sonucunda ABD ve Avrupa'daki direnç alelleri için bağımsız köken hipotezinin desteklendiğini ve L925V ve L925I alelleri arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirirken, parazitlenmiş bal arılarının kontrolsüz ticaretinin dirençli alelleri yaymada önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Millán-Leiva vd. (2021b), ABD'de 2016 ve 2017 yıllarında 228 arılıktan toplanan toplam 3576 *Varroa destructor* örneğinde TaqMan®'e dayalı yüksek verimli bir alelik ayırım testi kullanarak piretroid (tau-fluvalinat) direnç mutasyonlarının bir dağılım haritasını oluşturmuşlardır. Yapılan çalışmalar sonucu araştırmacılar Avrupa akarlarında bulunan bir mutasyon olan L925V mutasyonunun ABD' de tespit edilmediğini bunun yerine L925I ve L925M mutasyonlarının oldukça yaygın olduğunu belirtmişlerdir. Bununla beraber VGSC'nin 925 pozisyonundaki yabancı tip lösün alelinin baskın olduğunu ve her iki yılda da örneklenen akarlarda aynı sıklıkta bulunduğunu (her iki yıl içinde %54.7), izolösün mutantının iki yıl arasında sıklık

açısından önemli bir farklılık göstermezken (2016'da %25.1 ve 2017'de %28.7), metiyonin alellerinin sıklığının 2016 ve 2017 yılları arasında azaldığını (sırasıyla %20.2 ve %16.6), duyarlı akarların dirençli akarlara kıyasla daha yaygın olduğunu, elde edilen bu sonuçlardan hareketle de *kdr* tipi mutasyonların ülke genelinde *Varroa* popülasyonlarında yaygın olarak dağıldığını ve aralıklar arasında yüksek değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Mitton vd. (2021), 2014'te Uruguay'ın Colonia ilinden, 2018 yılında Arjantin'de Mar del Plata ve 2015'te Uruguay'da hiç akarisit uygulaması yapılmamış Treinta y Tres'ten topladıkları *V. destructor* örneklerinde piretroid grubu insektisitlere

karşı direnç durumunu incelemişlerdir. Araştırmacılar, Colonia'dan toplanan örneklerin biyoanalizlerde tau-fluvalinata duyarlıyken flumethrine dirençli olduğunu ve homozigot L925V mutasyonunu bulundurduğunu, bununla birlikte hiç akarisit uygulaması yapılmamış Treinta y Tres'teki arılıklardan toplanan akarların tamamında homozigot durumda yabancı tip alelin (L925) bulunduğunu belirtmişlerdir. Mar del Plata'dan toplanan örneklerin ise yapılan biyoanalizler sonucunda hem tau-fluvalinata hem de flumethrine duyarlı olduğunu ancak, genotipleme sonuçlarında heterozigot bireylerin (925 V/L) yanı sıra homozigot yabancı tip alel (L925) ile düşük frekansta homozigot dirençli bireylerin (L925V) de mevcut olduğunu ve bu çalışmanın Güney Amerika'daki flumethrine dirençli akarlarda L925V mutasyonunun ilk raporu olduğunu bildirmişlerdir.

Ogihara vd. (2021), daha önceki çalışmalarında Japonya'nın Hokkaido, Fukushima ve Osaka illerindeki 15 farklı ticari arı kovanından topladıkları *V. destructor* örneğinde PCR-RFLP analizi ile voltaj kapılı sodyum kanalındaki (VGSC) mutasyonları incelemişlerdir. Buna yönelik olarak araştırmacılar L925 alellerinin tespiti için PCR-RFLP'de kullanılmak üzere iki primer seti optimize etmiş ve çalışmalar sonucunda değerlendirilen akarların tau-fluvalinat direncine neden olduğu bildirilen L925M mutasyonuna sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Roth vd. (2021), 2018 yılı Haziran-Eylül ayları arasında, Virginia'nın üç coğrafi bölgesinden topladıkları *V. destructor* akarlarının amitraza, coumaphos ve tau-fluvalinata karşı direnç durumunu araştırmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, tüm arı kovanlarında önerilen uygulama dozunun üzerinde uygulama yapılan akarisitler bulunduğunu ancak herhangi bir akarSITE karşı direnç gelişiminin söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Vlogiannitis vd. (2021), Belçika'nın kuzeyindeki Flanders eyaletinden 2017'de 32, 2019'da 31 ve 8'i her iki dönemde de olmak üzere, toplamda 55 lokasyondan topladıkları *V. destructor* örneğinde piretroidlerin hedefini kodlayan, voltaj kapılı sodyum kanalı (VGSC) genindeki direnç mutasyonlarının varlığını incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucu araştırmacılar, 2017'de %43,7 ve 2019'da da %38,7 oranla L925V mutasyonunun en sık karşılaştıkları mutasyon olduğunu, bununla birlikte 2017 yılında toplanan örneklerde L925I mutasyonuna da

rastladıklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, 2019 yılında toplanan Wortegem-Petegem popülasyonunu %95 oranında dirençli alel frekansına sahip olması nedeniyle doz-cevap biyoanalizi için kullanmış ve çoğunlukla homozigot dirençli akarlardan oluşan bu popülasyonda LC₅₀ değerinin 12,64 kat arttığını bildirmişlerdir.

Almecija vd. (2022), 2019-2020 yılları arasında Fransa'nın farklı bölgelerinde bulunan 13 arı kovanından topladıkları 679 *V. destructor* örneğinin fenotipik ve moleküler analizler aracılığıyla tau-fluvalinata karşı direnç durumunu incelemişlerdir. Yapılan fenotipik analizler sonucunda araştırmacılar 13 popülasyonun altısının duyarlı, dördünün orta derecede, üçünün ise yüksek derecede dirençli; moleküler analizler sonucunda da akarların %71,4'ünün homozigot duyarlı (SS), %26,1'inin homozigot dirençli (RR), %2,5'inin de heterozigot dirençli (RS) olduğunu ve fenotipik analizler ile moleküler analizler arasındaki korelasyonun 0,89 olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca duyarlı fenotipe sahip *Varroa* akarlarının %97'sinin L925V mutasyonuna sahip olmadığını, bununla birlikte dirençli fenotipe sahip akarların ise L925V mutasyonuna sahip olma olasılığının %63 olduğunu, dolayısıyla fenotipik analizlerde *Varroa* akarlarının hayatta kalmasını açıklamak için başka mutasyonlar veya direnç türlerinin söz konusu olabileceğini belirtmişlerdir.

Benito-Murcia vd. (2022), 2006-2021 yılları arasında İspanya'daki arı kovanlarından topladıkları 131 *V. destructor* örneğinde voltaj kapılı sodyum kanalı (VGSC) genindeki direnç mutasyonlarının varlığını incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucu araştırmacılar, 2006 ve 2021 yılında analiz edilen örneklerde sırasıyla %56,7 ve %48 oranla yabancı tip alelin (L925) baskınken; 2007 ile 2010'da %60'ın üstünde bir frekansla olmak üzere, diğer yılların tamamında homozigot dirençli (925V) alelin baskın olduğunu belirtmişler ve sekiz yılın sadece dördünde heterozigot bireyleri (925V/L) tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca, M918L mutasyonuna ilk kez 2014 yılında rastladıklarını ve frekansının 2014'te %30, 2015'te %54, 2019'da %20, ve 2021'de de %44 olduğunu, bununla birlikte M918L mutasyonunun her zaman L925V mutasyonu ile birlikte bulunduğunu ve bu durumun, yalnızca L925V mutasyonuna sahip bireyler tarafından geliştirilenden daha fazla oranda direnci tetikleyen bir kombinasyon olabileceğini rapor etmişlerdir.

Hernández-Rodríguez vd. (2022), Fransız ve ABD arı kovanlarından toplanan *V. destructor* akarlarında tespit edilen amitraz direncinin mekanizmasını araştırmışlardır. Buna yönelik olarak araştırmacılar, amitrazın bilinen hedefleri olan oktopamin ve tiramin reseptörlerini tanımlayarak karakterize etmişler ve yapılan çalışmalar sonucunda Oct β R'deki N87S ile Y215H amino asit değişikliklerinin sırasıyla Fransız ve ABD arılıklarında bildirilen mücadele başarısızlıklarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca çalışmada elde edilen sonuçlara dayanarak, bu mutasyonlara sahip akarları tespit etmeye yönelik, Taqman teknolojisine dayalı iki teşhis metodu geliştirdiklerini de belirtmişlerdir.

Morfin vd. (2022), 2019 yılı Ağustos-Eylül tarihleri arasında Kanada'nın Ontario eyaletindeki 5 bölge ve 12 farklı kovandan topladıkları *V. destructor* örneğinde amitraz, tau-fluvalinat ve flumethrinin etkinliğini incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, örneklenen *V. destructor* akarlarında amitrazın (%92) tau-fluvalinat (%72) ve flumethrine (%78) kıyasla çok daha yüksek oranlarda ölüme sebebiyet verdiğini, bununla birlikte akarların kontrolü için amitrazın 'çoğunlukla etkili' (%90-97) özellik gösterirken flumethrin ile tau-fluvalinatın 'minimal etkinlik' (<%80) gösterdiğini bildirmişlerdir.

Lee vd. (2023), Kore'de 2020, 2021, 2022 ve 2023 yıllarında topladıkları *V. destructor* örneklerinde hem biyoanalizlerle hem de moleküller yöntemlerle tau-fluvalinata karşı direnç durumunu incelemişlerdir. Yapılan biyoanalizler sonucunda araştırmacılar, dört yılda toplanan popülasyonların tamamında potansiyel direnç gelişimi gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Yapılan moleküller çalışmalar sonucunda ise L925I/M mutasyonunun 2020 yılında toplanan popülasyonda mevcut olmadığını ve 2021 yılında örnekleme yapılan popülasyonda ortaya çıktığını, bununla beraber 2022 yılında mutasyon frekansının arttığını ve 2023 yılına kadar da ülke genelinde yaygınlaştığını bildirmişlerdir.

Erdem vd. (2024), 2022 yılında Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerindeki 21 ilden topladıkları 44 *V. destructor* popülasyonunda piretroidlerin hedef bölgesi olan voltaj kapılı sodyum kanalındaki (VGSC) ve coumaphosun hedef bölgesi olan asetilkolinesterazdaki (AChE) direnç mutasyonlarını incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar; AChE'nin aktif bölgesinde hiçbir aminoasit

değişikliğine rastlanmadığını, buna karşın değerlendirilen popülasyonların yaklaşık %80'inde daha önce piretroid direnciyle ilişkilendirilen üç amino asit değişikliğinin (L925V/I/M) tespit edildiğini ve buna ek olarak ABD'deki baskın mutasyon olan L925M'nin Türkiye'deki *Varroa* akarlarında ilk defa saptandığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca Türkiye'nin, İspanya ve Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerindeki *Varroa* popülasyonlarıyla kıyaslandığında en yüksek direnç mutasyon frekansına sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Li vd. (2024), 2019 yılının Nisan-Ağustos ayları arasında Portekiz'in 8 farklı bölgesinden topladıkları 96 *V. destructor* örneğinde voltaj kapılı sodyum kanal geninin (VGSC) 925. pozisyonunda meydana gelen mutasyonları PCR-RFLP yöntemiyle incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar, örneklenen akarların %47'sinin dirençle ilişkili mutasyon sergilediğini ve yalnızca %12,5'inin heterozigot genotipe sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Yarsan vd. (2024), 2021 yılı Eylül-Ekim aylarında Adana, Muğla, Ordu, Ankara, Tekirdağ, Bingöl ve Şanlıurfa'dan her ilden en az 50 birey olacak şekilde *V. destructor* örnekleme yapmış ve bu örneklerde voltaj kapılı sodyum kanal (VGSC) geninin 925. pozisyonundaki direnç oluşumundan sorumlu mutasyonları incelemişlerdir. 279 bireyde yapılan moleküler analizler sonucunda araştırmacılar, örneklerin %31'inin flumethrine karşı duyarlıyken %69'unun dirençli olduğunu ve dirençli bireylerin %27'sinde homozigot izolösün, %28'inde homozigot valin, %2,8'inde heterozigot izolösün, %8,5'inde heterozigot valin ve %2,8'inde de heterozigot metiyonin mutasyonunun gözlemlendiğini, bununla birlikte bu mutasyonların tamamının flumetrin direnciyle ilişkili olduğunu ve iller arasında flumetrin direncinin %51 ile %94 arasında değiştiğini bildirmişlerdir.

1.6 Çalışmanın Amacı

VGSC'nin 925. pozisyonunda meydana gelen nokta mutasyonu, dünyanın dört bir yanında yer alan arılıklardan elde edilen *V. destructor* popülasyonlarında piretroidlere karşı dirençle ilişkilendirilen tek mekanizmadır. Bununla birlikte, dirence

yol açan bu nokta mutasyonlarının evrimi, akar popülasyonlarında görülme sıklığı ve hatta voltaj kapılı sodyum kanalının piretroid insektisitlere karşı duyarlılığındaki gerçek etkileri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu tez çalışmasında, ülkemiz arıcılık faaliyetlerinin yoğun olarak yapıldığı Ege, Karadeniz ve Akdeniz Bölgelerinden Muğla, Aydın, İzmir, Ordu, Trabzon, Kastamonu, Adana, Antalya ve Mersin illerinden örneklenen *V. destructor* popülasyonlarında, piretroid grubu insektisitlere karşı direnç kazanımında rol oynayan temel mekanizmalardan biri olan hedef bölge duyarsızlaşması izlenmiş olup, bu amaçla sinir sisteminde bulunan, voltaja duyarlı sodyum kanal proteinini kodlayan ilgili genlerdeki direnç oluşumuna yol açan mutasyonların varlığı PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi ile tespit edilmiştir.

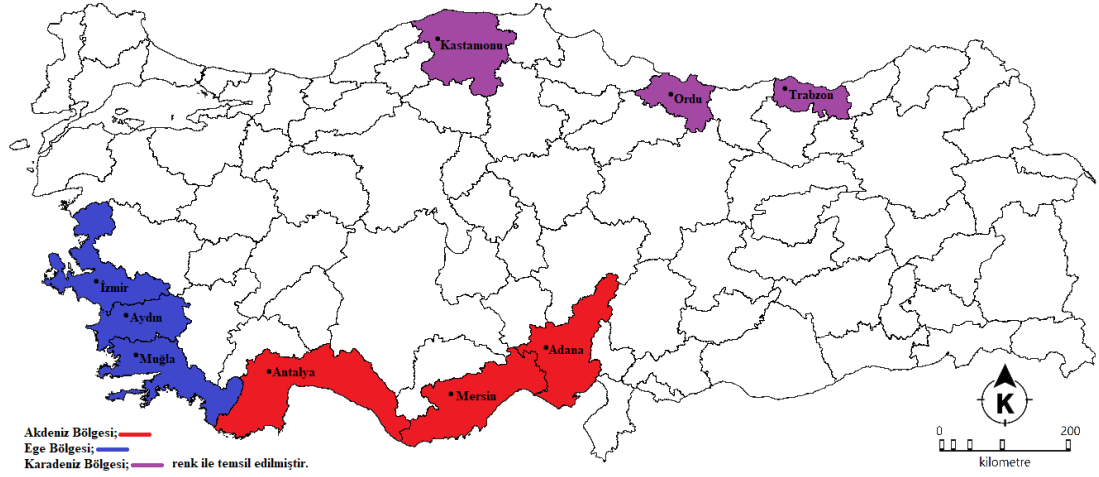
2.MALZEME VE YÖNTEM

2.1. *Varroa destructor* Örneklerinin Toplanması

Yetişkin dişi akarlar ülkemizde arıcılık faaliyetlerinin yoğun olarak yapıldığı Ege, Karadeniz ve Akdeniz Bölgelerinden Muğla, Aydın, İzmir, Ordu, Trabzon, Kastamonu, Adana, Antalya ve Mersin illerinden, bahar ve yaz ayları boyunca yoğun bir şekilde sürdürülen arıcılık aktiviteleri sonucunda kolonilerdeki *Varroa* akarı yükünün artması ve bu akarlar karşı uygulanan kimyasal mücadelenin etkilerini ortaya koyması açısından 2022 yılının Eylül ayında, voltaj kapılı sodyum kanalını hedef alan piretroid grubu insektisitlerden flumethrin etken maddeli şeritler kullanılan kovanlardan örneklenmiştir. Örnekler şaşıma yolu ile kovanlara başka arıların arılarının girmesine olanak vermeyecek kadar uzak mesafelerdeki kolonilerden seçilerek yapılmıştır. Çalışmada buna yönelik olarak *V. destructor* akarları Dietemann vd. (2013)'nin bahsettiği manuel toplama prosedürüne göre ince bir boya fırçası ve cımbız aracılığıyla doğrudan arı kovanındaki işçi bal arılarından her kovandan 10 ve her ilden 80 birey olacak şekilde örneklenmiştir. Örneklenen *Varroa* akarları %96'lık etanol içeren toplama şişelerine konularak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Moleküler Ekoloji ve Genetik laboratuvarına getirilmiş olup, DNA ekstraksiyonu için kullanılabilecek -20°C' de muhafaza edilmiştir.



Şekil 2.1. Ordu'dan toplanan ve %96'lık etanol içerisinde muhafaza edilen *Varroa* akarları.



Şekil 2.2. Çalışmada kullanılan *V. destructor* örneklerinin toplandığı iller (Akdeniz Bölgesi; kırmızı, Ege Bölgesi; mavi ve Karadeniz Bölgesi de mor renkle temsil edilmiştir).



Şekil 2.3. 9 ilden toplanarak laboratuvarımıza getirilen, %96'lık etanol içerisinde ve -20°C'de muhafaza edilen *V. destructor* akarları.

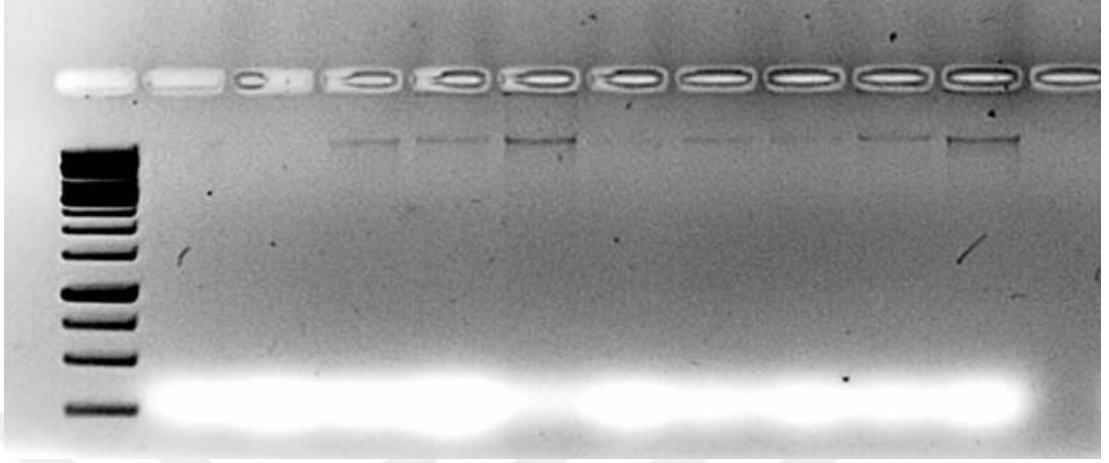
2.2. Toplanan Örneklerden Genomik DNA İzolasyonu

Her ilden 80 birey olacak şekilde 9 ilden toplanan örneklerin genomik DNA'ları literatürde yaygın olarak kullanılan tek bir dişi bireyden, Zymo Research

Quick DNA Miniprep Plus Kit (Cat. No.: D4069) kullanılarak elde edilmiştir. Kitle genomik DNA izolasyonu basamakları aşağıdaki adımlar izlenerek gerçekleştirilmiştir;

- Ependorftaki tek dişi birey üzerine 95µl otoklavlı distile su, 95µl Solid Tissue Buffer ve 10µl Proteinaz K eklenerek, her örnek ezilmiştir.
- Ezilen örnekler 55°C’de 3 saat inkübasyona bırakılmıştır ve saatte bir ters düz yapılarak homojenize edilmişlerdir.
- Ardından 1 dk 13.000 rpm’de santrifüj yapılarak, süpernatant yeni tüplere aktarılmıştır.
- 400µl (toplam solüsyonun iki katı) Genomic Binding Buffer süpernatant üzerine eklenmiş ve 15-20 sn. alt üst yapılmıştır.
- Yeni tüpe aktarılan mix kolona aktararak 1 dk 13.000 rpm’de santrifüj edilmiştir.
- Collection tube mix dökülüp ardından kolona 400µl DNA pre-wash buffer eklenmiştir ve 13.000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Collection tube mix dökülüp ardından kolona 700µl g-DNA wash buffer eklenmiştir ve 13.000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Yine collection tube mix dökülüp ardından kolona 200µl g-DNA wash buffer eklenmiştir ve 13.000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Collection tube atılıp kolon yeni ependorfa aktarılmıştır. Sonra üzerine 15µl DNA Elution Buffer eklenerek kapaklar kapatılıp 5 dk kolondaki DNA’nın süzülmesi beklenmiştir ve ardından 13.500 rpm’de 1dk santrifüj edilmiştir.
- 15µl daha DNA Elution Buffer eklenerek yine kapaklar kapatılıp 2 dk kolondaki DNA’nın süzülmesi beklenmiştir ve ardından tekrar 13.500 rpm’de 1dk santrifüj edilmiştir.
- Ardından kolon atılmış ve ependorf tüplere çöken DNA’lar +4°C’de bir gece bekletilmiştir. Ertesi gün örnekler %1’lik agaroz jelde yürütülerek elde edilen DNA’ların kalite ve yaklaşık miktar bakımından kontrolü yapılmıştır (Şekil 2.4).

- Kalite ve yaklaşık miktarı kontrol edilip başarılı bir şekilde izolasyonu gerçekleştirilen bireyler tekrar kullanılıncaya dek -20°C’de muhafaza edilmiştir.



Şekil 2.4. Adana’dan örneklenen 10 bireyin izolasyon sonrasında %1’lik agaroz jelde yürütülen genom DNA’larının görüntüsü.

2.3. PCR-RFLP

Bu çalışmada, GenBank’ta bulunan *V. destructor* VGSC geninin baz dizisi şablon olarak kullanılmıştır (Erişim Numarası; KC 152655.2). Bu doğrultuda kanal proteininin 925. kodonunun bulunduğu bölgeyi amplifiye etmek amacıyla Millán-Leiva vd. (2018)’nin uyguladığı metoda dayanarak forward 1273f (5’ AAG CCG CCA TTG TTA CCA GA 3’) ve reverse 1973r (5’ GCT GTT GTT ACC GTG GAG CA 3’) primerleri kullanılmış ancak istenilen verim alınamadığı için sonrasında GenBank’taki erişim numarasından alternatif reverse (5’ GTG AGA AGC GCT ACA ATG AGC 3’) primer tasarlanmıştır. Çalışmamızda alternatif olarak tasarlanan reverse primeri ile Millán-Leiva vd. (2018)’nin tasarladığı forward primeri kullanılmıştır. Bu primerler *V. destructor*’daki L925 bölgesindeki mutasyon bölgesini içermektedir ve 590 bp’lik bir PCR ürünü vermektedir (Çizelge 2.1.). Bununla birlikte, bu primerler *V. destructor*’ın genomik DNA’sı kalıp olarak kullanıldığında uygundur ancak, cDNA veya klonlanmış CDS gibi VGSC proteininin kodlama dizisi kalıp olarak kullanıldığında uygun değildir.

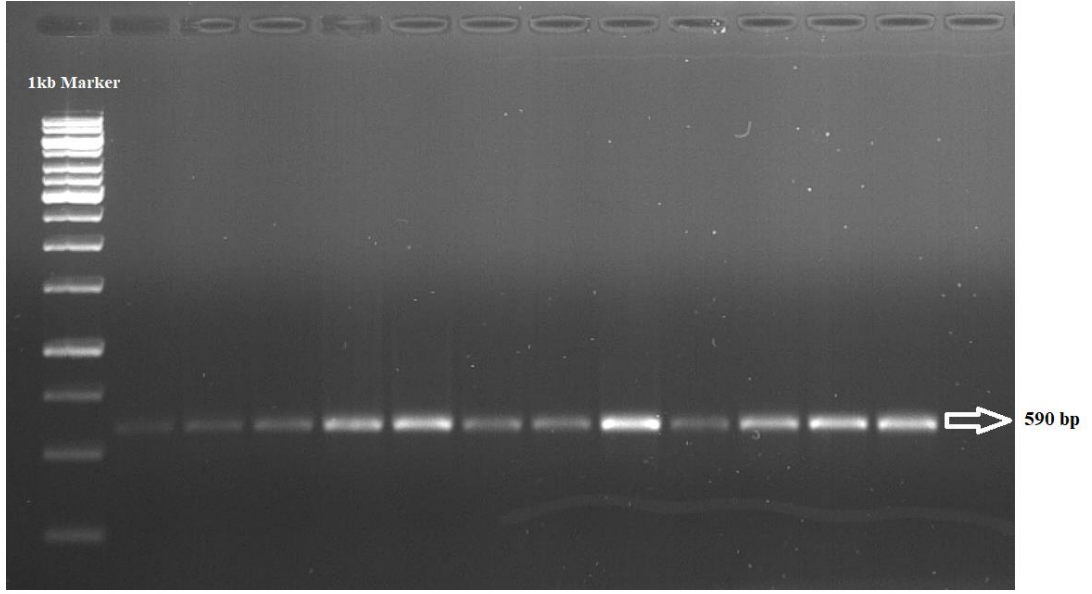
Çizelge 2.1. Protokolde kullanılan primerler, PCR ürününün boyutu ve enzimle kesimden elde edilecek bant uzunlukları.

Yön	Dizi (5'-3')	Bağlanma Sıcaklığı	PCR ürünü	SacI Kesimi	
Forward	AAGCCGCCATTGTTACCAGA	60 °C	590 bp	Duyarlı alel	Dirençli alel
Reverse	GTGAGAAGCGCTACAATGAGC			437 + 153 bp	590 bp

Optimum PCR karışımı ise 25 µl reaksiyon hacmi için 1µl DNA, 12,5µl MasterMix (Ampliqon 2X Taq MasterMix Red, Cat. No.:A180303) ve her primerden 0,5µl içermektedir. PCR koşulları; 95°C’de 2 dakika ön denatürasyon, her bir döngüsü 95°C’de 30 saniye (denatürasyon), 60°C’de 20 saniye (bağlanma) ve 72°C’de 1 dakika (uzama) olacak şekilde toplam 35 döngü ve 72°C’de 5 dakikalık son uzama basamaklarından oluşmaktadır (Çizelge 2.2.). Elde edilen PCR ürününün 5µl’si 3µl 6X yükleme boyası ile karıştırılarak %1’lik agaroz jelde 100 Volt’ta 60 dk yürütülmüştür (Şekil 2.5.).

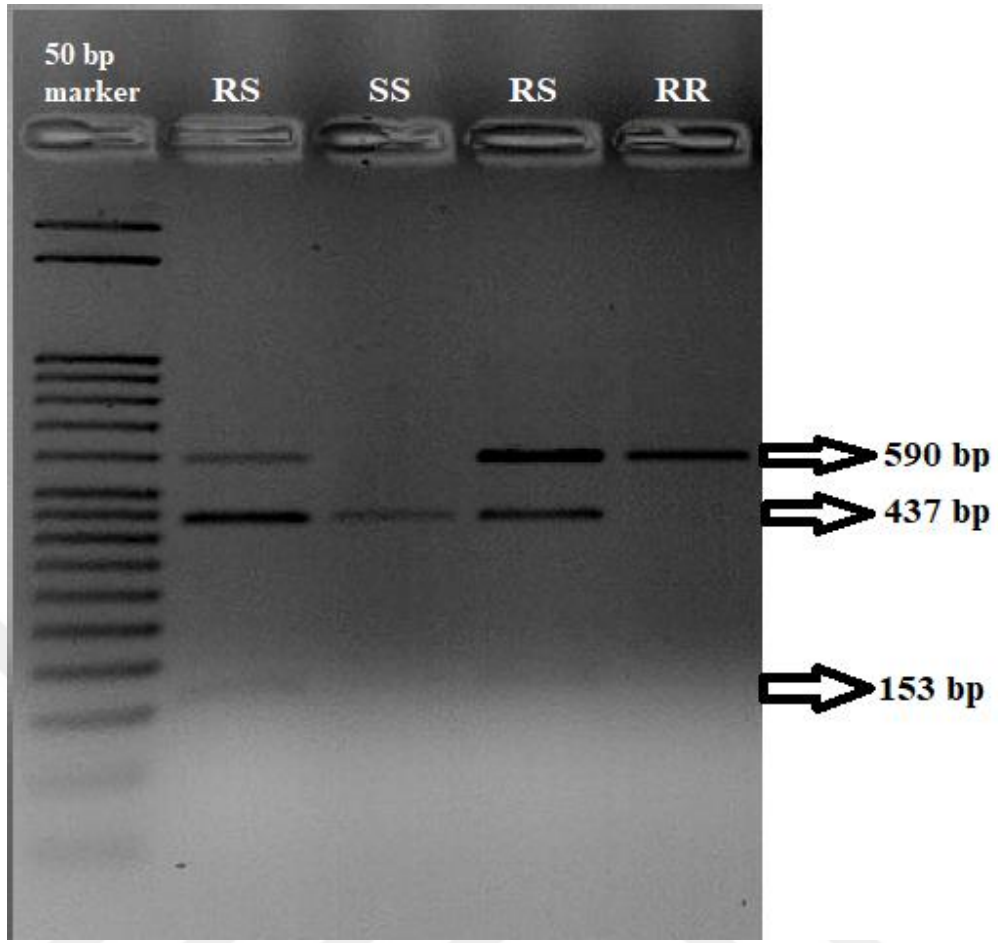
Çizelge 2.2. PCR döngü koşulları.

Basamaklar	Sıcaklık (°C)	Zaman	Döngü Sayısı
Ön denatürasyon	95°C	2 dakika	1
Denatürasyon	95°C	30 saniye	35
Bağlanma	60°C	20 saniye	
Uzama	72°C	1 dakika	
Son uzama	72°C	5 dakika	1
Jel elektroforezi	%1’lik agaroz jel.		



Şekil 2.5. Aydın'dan örneklenen 12 bireyde hedeflenen gen bölgesinin PCR sonuçlarına ilişkin jel görüntüsü.

Daha sonra direnç mutasyonunun tespitine yönelik olarak çoğaltılan gen bölgesi; 20µl'lik son hacimde 5µl PCR ürünü, 2,5U SacI ve 2µl 10X SacI Buffer olacak şekilde karıştırılıp 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Ardından kesim ürününe 3µl yükleme boyası eklenmiş ve örnekler %2'lik jelde, 100V sabit akımda 70 dakika yürütülmüştür.



Şekil 2.6. Ordu'dan örneklenen 4 bireyde PCR ürününün restriksiyon enzimi ile kesim görüntüsü.

2.4. Elde Edilen Görüntülerin Yorumlanması

Çalışmalar sonucunda elde edilen görüntülerde; çift bantlı bir desen (437 ve 153 bp) gösteren bireyler duyarlı alel için homozigot (SS), tek bir 590 bp bandı gösteren bireyler dirençli alel için homozigot (RR) ve üç bantlı bir desen (590, 437 ve 153 bp) gösteren bireyler de heterozigot (RS) olarak nitelendirilmiştir. Elde edilen mutasyon frekanslarının iller ve bölgeler bazında anlamlı olup olmadıklarına yönelik istatistiksel analizler Statistica paket programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile test edilmiştir. Normalite ve varyans homojenitesi, her bir analiz öncesinde sırasıyla Shapiro-Wilk's and Bartlett's testleri kullanılarak sınanmıştır. Parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise ANOVA yerine Kruskal-Wallis testi

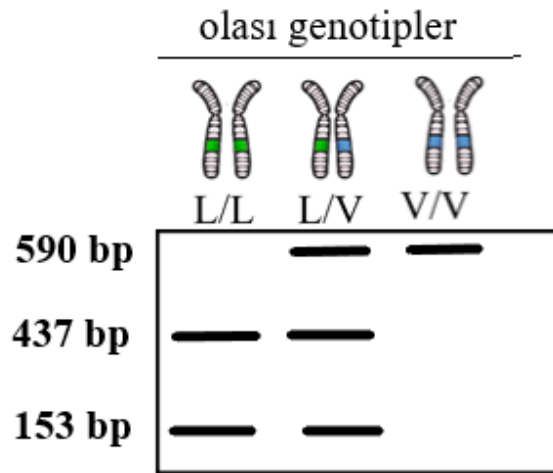
kullanılmıştır. Analizlerde fark bulunması durumunda ise Tukey's HSD testinin parametric veya non-parametric versiyonları çoklu karşılaştırma testi olarak uygulanmıştır. Son olarak, tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir.



3. BULGULAR

V. destructor akarlarında voltaj kapılı sodyum kanal (VGSC) proteininin belirli bölgelerinde meydana gelen amino asit değişimleri piretroidlere karşı geliştirilen direnç ile ilişkilendirilmektedir. Şimdiye dek, *Varroa* akarlarının VGSC'sinde piretroidlere karşı direnç kazanımını sağladığı düşünülen 9 amino asit değişikliği rapor edilmiştir. Bunlar; F1528L (IIS6), L1595P (IIS6-IVS1 bağlayıcı), I1752V (IVS5), M1823I (IVS6), M918L (IIS5) L925V (IIS5), L925M (IIS5) ve L925I (IIS5) mutasyonlarıdır (Wang vd., 2002; González-Cabrera vd., 2013; Hubert vd., 2014; Alissandrakis vd., 2017; González-Cabrera vd., 2018; Millán-Leiva vd., 2021; Mitton vd., 2021). Bununla birlikte IIS5 bölgesinde, 925. pozisyonda ve 1710. bazda meydana gelen mutasyonlar, küresel ölçekte en çok rastlanılan mutasyonlardır. Bu mutasyonlarda lösin amino asiti (CTG); valine (GTG), metiyonine (ATG) veya izolösine (ATA) dönüşmektedir.

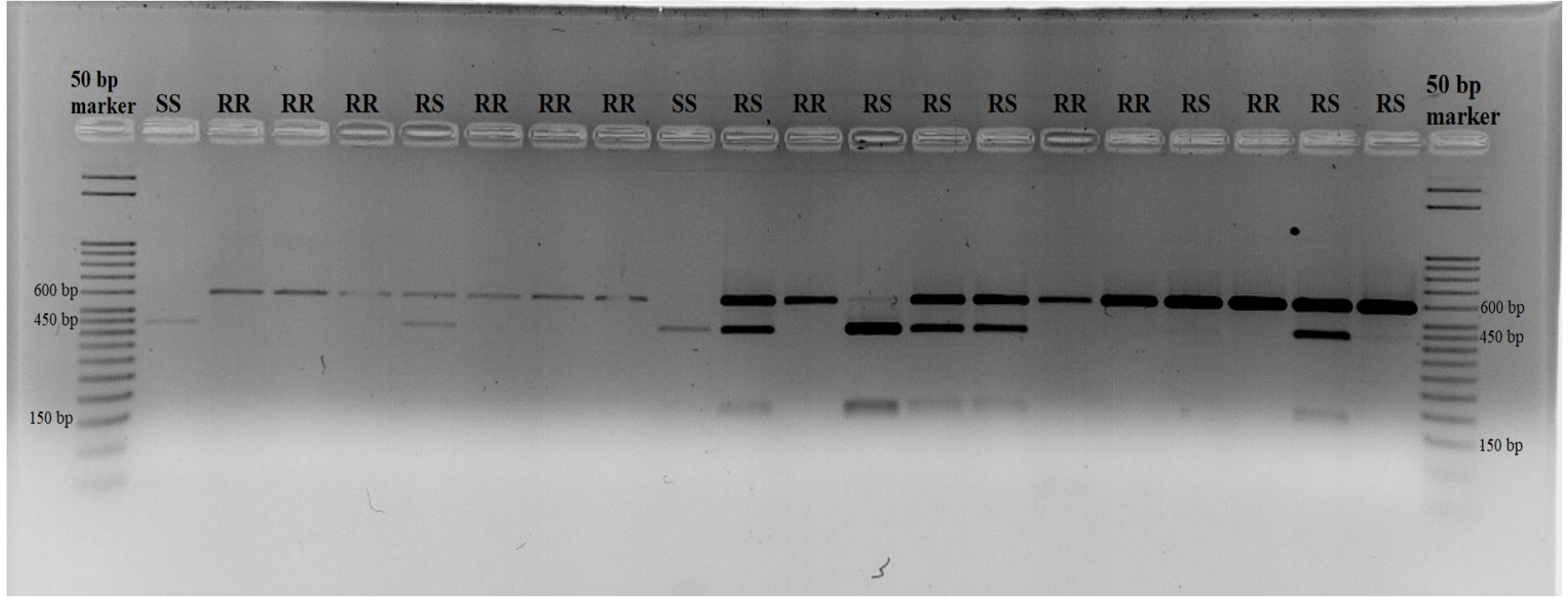
Daha önce yapılan sekanslama çalışmaları, 1709 ve 1710. bazlar arasında SacI restriksiyon enzimi için bir kesim bölgesi ortaya çıkarmış durumdadır. Dolayısıyla *V. destructor* akarlarında VGSC'nin 925. pozisyonunu kapsayan bir bölgeyi içeren DNA parçası SacI ile muamele edilirse duyarlı alel için homozigot (SS), bir duyarlı ve bir dirençli alel taşıyan heterozigot (SR) ve dirençli alel için homozigot (RR) olan fenotipleri ayırt etmek mümkündür (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. SacI enzimi ile kesim yapılan PCR ürünlerinde genotipe göre beklenen elektroforetik bantlanma modelinin şematik gösterimi.

V. destructor akarlarında VGSC'nin ilgili mutasyon bölgesini kapsayan 590 baz çiftlik bir parça spesifik primerler kullanılarak PCR vasıtasıyla çoğaltılmıştır. DNA örneklerinden çoğaltılan PCR ürünlerinin *SacI* enzimi ile kesimi jel elektroforezinden sonra, restriksiyon bölgesinin varlığı/yokluğu göz önüne alındığında beklenen modelle sonuçlanmıştır. Bu doğrultuda duyarlı alel için homozigot (SS) akarlardan elde edilen örnekler çift bant (437 + 153 bp) deseni, dirençli alel için homozigot (RR) akarlardan elde edilen örnekler tek bant (590 bp) deseni ve bir duyarlı-bir dirençli alel taşıyan akarlardan elde edilen örnekler de üçlü bir bant (590 + 437 + 153 bp) deseni gösterir (Şekil 3.1). Şekil 3.2.'de Trabzon ilinden toplanan *Varroa* örneklerinde PCR-RFLP analiz sonucu gösterilmektedir.





Şekil 3.2. Trabzon ilinden örneklenen Varroa akarlarında PCR-RFLP analizi ile VGSC'nin 925. pozisyonundaki mutasyonların tespiti. İlk ve son kuyucuktaki 50 bp marker moleküler uzunluk belirticidir ve her kuyucuğun üstünde elde edilen genotip belirtilmiştir (RR; dirençli alel için homozigot, RS; bir duyarlı ve bir dirençli alel taşıyan heterozigot, SS; duyarlı alel için homozigot).

Akdeniz, Karadeniz ve Ege olmak üzere 3 farklı bölge ve 9 farklı ilden piretroid grubu insektisitlerden olan flumetrin etken maddesini içeren şeritlerin kullanıldığı kovanlardan örneklenen 718 *V. destructor* bireyinde hedef bölge duyarsızlaşmasının izlenmesi amacıyla voltaja duyarlı sodyum kanal proteinini kodlayan ilgili genlerdeki direnç oluşumuna yol açan mutasyonların varlığı PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi tespit edilmiştir. Örnekleme yapılan tüm popülasyonlarda 925. pozisyonda direnç kazanımını sağlayan ve piretroidlerin yaygın kullanımını yansıtan mutasyonlara rastlanmıştır. Analiz edilen 718 örnekten 498'i homozigot dirençli, 200'ü heterozigot duyarlı ve 20'si de homozigot duyarlı genotip sergilemiştir. Bununla birlikte Ordu popülasyonu dışında analiz edilen tüm popülasyonlar Hardy-Weinberg dengesinde bulunmuştur. Analiz edilen popülasyonlar arasında ise Hardy-Weinberg eşitliği (P) değeri 0,01-0,88 arasında değişmektedir. (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. *V. destructor* akarlarında piretroid direncinin illere göre dağılımı ve Hardy-Weinberg eşitliği (P) değeri

İller	Örnek Sayısı	Homozigot Dirençli Birey Sayısı (RR)	Heterozigot Birey Sayısı (RS)	Homozigot Duyarlı Birey Sayısı (SS)	HWE P Değeri (P≥0,05)
Adana	80	70	10	0	0,70
Mersin	80	74	6	0	0,84
Antalya	80	70	10	0	0,70
Muğla	80	68	12	0	0,64
Aydın	78	44	34	0	0,09
İzmir	80	58	22	0	0,34
Trabzon	80	48	22	10	0,053
Ordu	80	20	54	6	0,01
Kastamonu	80	46	30	4	0,88
Toplam	718	498	200	20	

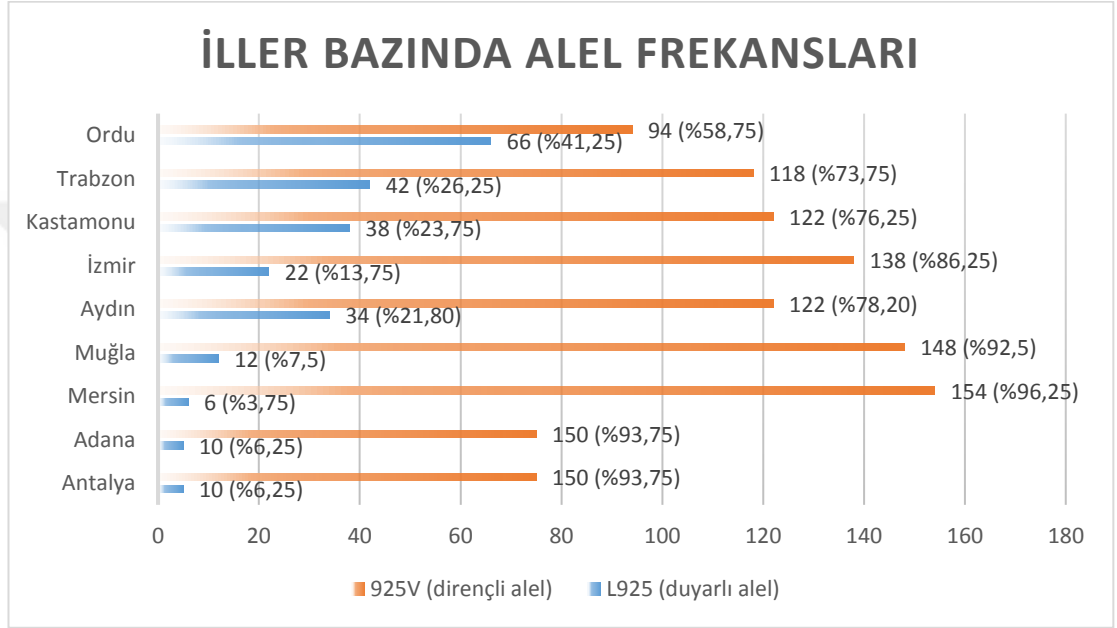
En yüksek homozigot dirençli genotip (RR) oranı, %92 oran ile Mersin ilinden örneklenen akarlarda gözlemlenirken Antalya ve Adana'dan toplanan örnekler %87 oran ile Mersin ilinin hemen altında yer almaktadır. En düşük homozigot dirençli genotip oranı ise %25'le Ordu'dan toplanan örneklerde gözlemlenmiştir ve yine Ordu'dan örneklenen akarlar %67 oran ile heterozigot alel frekansı en yüksek olan popülasyondur. Bununla birlikte Adana, Mersin, Antalya, Muğla, İzmir ve Aydın illerinden toplanan akarlarda homozigot duyarlı (SS) genotipe sahip bireylere rastlanılmamıştır. Genotip oranlarının iller bazında dağılımı Şekil 3.3.'te verilmiştir.





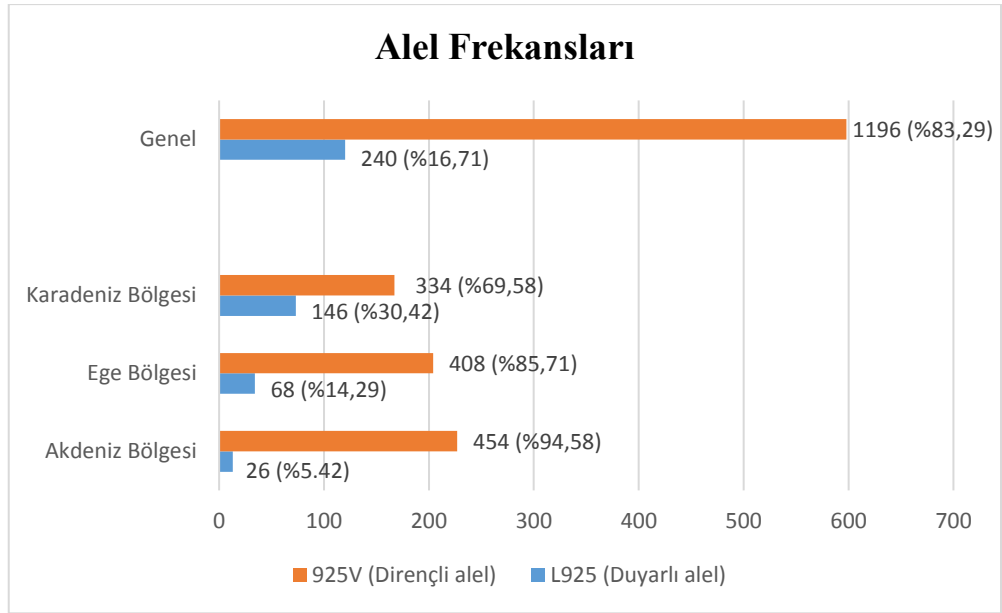
Şekil 3.3. İllere göre genotip frekansları.

Duyarlı (L925) ve dirençli (925V) alel frekansları örnekleme yapılan iller arasında kıyaslandığında dirençli alel (925V) frekansı en yüksek olan iller %96,25 oranla Mersin, %93,75 oranla Antalya ile Adana ve %92,5 oranla Muğla'dır. Duyarlı alel frekansı (L925)'nin en yüksek olduğu il %41,25 oranla Ordu'dur. Ordu'nun hemen arkasından %26,25 ve %23,75 oranla sırasıyla Trabzon ve Kastamonu ili gelmektedir. Dirençli ve duyarlı alel frekanslarının iller bazında dağılımları şekil 3.4.'te verilmiştir.



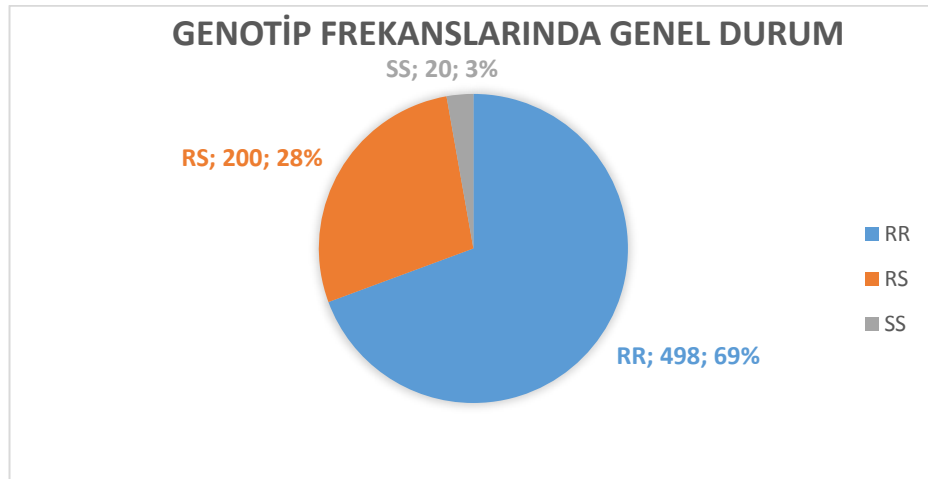
Şekil 3.4. İller bazında alel frekansları.

Analiz edilen örnekler bölgeler bazında kıyaslandığında ise 214 homozigot dirençli birey sayısı ve %94,58 dirençli alel frekansı ile Akdeniz Bölgesinden örnekleme yapılan *V. destructor* akarları piretroid grubu insektisitlere karşı geliştirilen dirençte birinci sırada yer almaktadır. Akdeniz bölgesini 170 homozigot dirençli birey sayısı ve %85,71 dirençli alel frekansı ile Ege Bölgesinden örnekleme yapılan akarlar takip ederken, 114 homozigot dirençli birey sayısı ve %69,58 dirençli alel frekansı ile Karadeniz Bölgesinden örnekleme yapılan akarlar ise piretroid direnci açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Bununla birlikte Akdeniz ve Ege bölgesinden toplanan popülasyonların hiçbirinde homozigot duyarlı genotipine sahip bireylere rastlanılmamıştır (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Örnekleme yapılan tüm popülasyonlarda ve bölgeler bazında dirençli ve duyarlı alel frekansları.

Türkiye’deki mevcut genel duruma bakıldığında ise örnekleme yaptığımız tüm popülasyonlarda direnç mutasyonlarının varlığı söz konusudur. PCR-RFLP yöntemi ile analiz edilen 718 örnekte dirençli alel frekansı %83,29’ken duyarlı alel frekansı sadece %16,71’dir (Şekil 3.5.). Son olarak bu 718 örneğin yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen genotip frekanslarına ait grafik Şekil 3.6.’da verilmiştir.



Şekil 3.6. Örnekleme yapılan tüm popülasyonlardan elde edilen genotip frekansları.

Normalite ve varyans homojenitesi, her bir analiz öncesinde sırasıyla Shapiro-Wilk's and Bartlett's testleri kullanılarak sınanmıştır. Ege ve Karadeniz bölgesindeki iller parametric test koşullarını sağlamış olup tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile test edilmiştir. Ege bölgesindeki illerin kendi içindeki direnç mutasyon frekansı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,158$); Karadeniz bölgesindeki illeri kendi içinde kıyasladığımızda direnç mutasyon frekansı farkına rastlanmıştır ($p=0,042$) ve bu illere parametrik Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Elde edilen analiz sonuçlarında Kastamonu ve Trabzon ile Ordu ve Trabzon arasındaki direnç mutasyon frekansı farkı istatistiksel olarak anlamlı değilken, Ordu ve Kastamonu arasındaki direnç mutasyon frekansı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ege ve Karadeniz bölgesinin istatistiksel analizlerinde elde ettiğimiz sonuçlar Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Akdeniz ve Ege Bölgesindeki illerin analiz sonuçları.

İller	Ortalama $\pm$ Standart Hata	İller	Ortalama $\pm$ Standart Hata
Muğla	0,925 $\pm$ 0,060	Kastamonu	0,762 $\pm$ 0,055 ^a
Aydın	0,762 $\pm$ 0,069	Trabzon	0,738 $\pm$ 0,024 ^{ab}
İzmir	0,863 $\pm$ 0,024	Ordu	0,588 $\pm$ 0,047 ^b

Akdeniz bölgesinde ise parametrik test koşullarını sağlamadığı için ANOVA yerine Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda ise iller arasındaki mutasyon frekansı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,625$). Bölgeler bazında direnç mutasyon frekanslarının istatistiksel analizine bakıldığında ise; direnç mutasyon frekansı en yüksek Akdeniz Bölgesi'nde bulunmuştur. Bununla birlikte Akdeniz ve Ege Bölgeleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmazken, Karadeniz bölgesinin diğer her iki bölgeye kıyasla direnç mutasyon frekans farkı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Direnç mutasyon frekansının bölgeler bazında istatistiksel analiz sonuçları ($p=0,0001$)

Bölgeler	Ortalama $\pm$ Standart Hata
Akdeniz	0,946 $\pm$ 0,022 ^a
Ege	0,850 $\pm$ 0,035 ^{ab}
Karadeniz	0,696 $\pm$ 0,033 ^c

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Varroa destructor akarları günümüz arıcılığının en önemli zararlılarından biridir ve koloni çöküş bozukluğunun ana etmenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Gajic vd., 2013; Guzman-Novoa vd., 2010). *V. destructor*, orijinal konakçısı *Apis cerana* ile dengeli bir parazit-konakçı ilişkisi sürdürürken yarım asırdan daha kısa bir süre önce *Apis mellifera*'ya geçmiş ve küreselleşen ticaret nedeniyle anakara üzerindeki hemen hemen her ülkeye yayılmıştır (Oldroyd, 1999). Ülkemize girişi ise 1976'da Bulgaristan üzerinden Trakya bölgesine taşınmasıyla olmuştur. Trakya'dan, ayçiçeği balı üretmek amacıyla bölgeye giden Anadolu'daki arıcıların arılıklarına bulaşmış ve Anadolu'ya taşınmıştır. Daha sonra parazit 1977-1978 yıllarında Ege bölgesinde görülmüş, çam balı üretmek için ülkenin her yerinden, Muğla ili başta olmak üzere Ege Bölgesine gelen arıcıların arılıklarına bulaşmış ve onların da kendi bölgelerine dönmeleri ile 4-5 yıl gibi çok kısa bir süre içerisinde ülkenin dört bir yanına yayılmıştır. *Varroa* akarı ülkemizde ilk yıllarda 600 bin koloninin çökmesine ve bununla beraber yaklaşık 7000-7500 ton ürün kaybına neden olarak, ciddi zarara sebebiyet vermiştir (Akyol ve Korkmaz, 2005). *Varroa* akarlarının Türkiye'de bu kadar hızlı yayılması, ülkenin coğrafi konumu, bal arısı ithalatı ve gezer arıcılık uygulamaları ile ilişkilendirilebilir (Warrit vd., 2004).

A. mellifera yetiştiren arıcılar, *V. destructor* istilasından kaynaklanan koloni kayıplarını önlemek, bal arısı kolonilerinin sağlığını kontrol etmek ve üretkenliğini arttırmak amacıyla farklı kontrol stratejileri uygulayarak kovanlarındaki parazit baskısını sınırlamaktadır (Rosenkranz vd., 2010). *Varroa* akarlarının kontrolü organik asitler ve uçucu yağlarla birlikte esas olarak akarisitlere özellikle de sentetik piretroidlere dayanmaktadır. Bununla birlikte bu akarların kimyasal mücadelesinde piretroidlerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dünya çapında birçok akar popülasyonunda direnç gelişimine yol açmıştır (Alissandrakis vd., 2017; Farjamfar vd., 2018; González-Cabrera vd., 2018; Panini vd., 2019; Stara vd., 2019; Higes vd., 2020; Koç vd., 2021; Millán-Leiva vd., 2021; Vlogiannitis vd., 2021; Hernández-Rodríguez vd., 2022; Morfin vd., 2022; Lee vd., 2023; Erdem vd., 2024; Li vd., 2024; Yarsan vd., 2024).

Eklembacaklılarda olduğu gibi *Varroa* akarlarında da piretroid duyarlılığının kaybında rol oynayan en yaygın mekanizma piretroidlerin hedef proteinleri olan voltaj kapılı sodyum kanalında (VGSC) belirli amino asitlerin yer değiştirmesiyle meydana gelen hedef bölge duyarsızlaşmasıdır. Genellikle *kdr* (*knockdown*) tipi mutasyonlar olarak adlandırılan bu nokta mutasyonları, çoğunlukla domain II ve III transmembran helikslerinde (IIS5-IIS6 ve III6) ve IIS4-S5 bağlayıcıda meydana gelir. Modelleme çalışmaları, bu bölgelerin piretroidlerin bağlanacağı hidrofobik bir cep gibi şekilleneceğini göstermiştir (Millán Leiva, 2022).

Varroa akarlarında piretroid direncinin gelişimi Avrupa'da 1990'lı yılların başından beri gözlemlenmektedir (Martin, 2004). Çalışmamızda da *V. destructor* akarlarında piretroidlere karşı direnç kazanımını sağlayan VGSC'deki mutasyonların varlığı ve bu mutasyonların Türkiye'deki dağılımı incelenmiştir. Yapılan PCR-RFLP analizleri sonucunda Akdeniz, Ege ve Karadeniz bölgesinden örneklenen popülasyonlarda sırasıyla %94,58, %85,71 ve %69,58 oranında dirençli alel frekansı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Panini vd (2019) İtalya'da yaptıkları çalışmada, güney bölgelerinde direnç oranlarının daha yüksek olduğunu, kuzeydeki bölgelerde ise direnç oranlarının daha düşük seviyelerde kaldığını bildirmişlerdir. Bu durum, çalışmamızda da gözlemlendiği gibi, direncin bölgeler arasında homojen olarak yayılmadığını ve ülkenin farklı bölgelerinde kimyasal kullanım alışkanlıkları ile yönetim stratejilerinin farklı olmasının direnç gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermekle beraber iklimsel koşulların direnç gelişime katkı sağlayıp sağlamadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda örnekleme yapılan tüm popülasyonlarda 925. pozisyonda direnç kazanımını sağlayan ve piretroidlerin yaygın kullanımını yansıtan mutasyonlara rastlanmıştır. Analiz edilen 718 örneğin 498'i homozigot dirençli (RR), 200'ü heterozigot (RS) ve 20'si de homozigot duyarlı (SS) genotip sergilemiştir. Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalar da, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara. Koç vd. (2021), analiz ettikleri popülasyonların %75'inden fazlasında; Erdem vd paralel şekilde, VGSC genindeki direnç mutasyonlarının yaygın olduğunu göstermektedir. (2024), değerlendirilen popülasyonların yaklaşık %80'inde direnç mutasyonu tespit edildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte Yarsan vd. (2024), analiz edilen iller arasında flumetrin direncinin %51 ile %94 arasında değiştiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda

ise analizler edilen iller arasında direnç aleli frekansı %58,75 ile %96,25 arasında değişmektedir. Tüm bu çalışmalar özellikle 925. pozisyonda meydana gelen amino asit değişikliklerinin Türkiye'deki *Varroa* popülasyonlarında yüksek frekanslarda tespit edildiğini ve bu durumun Akdeniz ülkeleriyle benzerlik taşıdığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, Türkiye'de insektisit direncinin yönetimi ve kontrol stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Örneğin, bu akarların kontrolünde piretroidlerin organik asitler ve amitraza ya da coumaphos gibi diğer kimyasal kontrol seçenekleri ile rotasyonlu olarak kullanılması, direnç mutasyonlarının frekansının azalmasına ve daha sürdürülebilir bir kimyasal kontrol stratejisine imkân verecektir.

Ayrıca çalışmamızda analiz edilen popülasyonların büyük çoğunluğu Hardy-Weinberg dengesinde çıkmıştır. Bu durum popülasyonlarda çiftleşmenin rastgele olduğunu ve dış faktörlerin genotip frekanslarını önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Ancak Ordu popülasyonunun *P* değeri 0,05'ten küçük hesaplanmıştır yani bu popülasyon Hardy-Weinberg dengesinde değildir ve bu durumda seçim baskısının daha yüksek veya popülasyon yapısında farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte analiz edilen popülasyonlar arasında Hardy-Weinberg eşitliği (*P*) değeri 0,01-0,88 arasında değişmektedir.

VGSC geninde 925. pozisyonda gözlemlenen mutasyonlar lösin amino asitinin (CTG); valin (GTG), metiyonin (ATG) veya izolösine (ATA) dönüşmesiyle sonuçlanmaktadır. Özellikle lösin-valin değişikliği (L925V) dünya çapında en çok rapor edilen mutasyondur. Örneğin Vlogiannitis vd. (2021) Belçika'da yaptıkları çalışmada L925V mutasyonunun en sık karşılaştıkları mutasyon olduğunu ve analiz edilen popülasyonların yaklaşık %40'ında direnç alellerinin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte Millán-Leiva vd., (2021a) ve (2021b) çalışmalarında L925V mutasyonunun Avrupa popülasyonlarında daha sık görülürken, L925I/M mutasyonlarının Amerika'da daha yaygın görüldüğünü rapor etmişlerdir. González-Cabrera vd.'nin 2018 yılında yayınladıkları bir çalışma bu bilgiyi destekler niteliktedir. Araştırmacılar Avusturya, Belçika, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya (Sicilya), İspanya, Hollanda ve Birleşik Krallık olmak üzere toplamda 9 ülkeden topladıkları örneklerde direnç dağılımının Avrupa'daki dağılımı incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda araştırmacılar Birleşik Krallık ile Çek

Cumhuriyeti'nden toplanan dirençli akarlarda sadece lösin-valin (L925V) değişimi olduğunu, ancak ABD örneklerinin izolösün (L925I) veya metionin (L925M) alternatif mutasyonlarını taşıdığını ve L925V mutasyonunun, eşit olmayan bir dağılımla da olsa, test edilen Avrupa ülkelerinin çoğunda mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

V. destructor enfestasyonunu kontrol etmek için kullanılan sınırlı sayıda aktif bileşen göz önünde bulundurulduğunda global ölçekte direncin erken tespiti bu akarların kontrolü için özellikle önemlidir. *Varroa* akarları, uygulanan insektisitlere karşı dirençlilik oranını arttırırsa bal arısı kolonilerinin hayatta kalması iyice tehlikeye girecektir. Örneğin Bak vd. (2012), Polonya'da yaptıkları bir çalışmada piretroid grubu insektisitlere karşı akar direncinin yeterince erken tespit edilememesinin kış aylarında bal arısı kolonilerinde %75 oranında ölüme yol açtığını rapor etmişlerdir.

Arıcılığın ekonomik önemi göz önüne alındığında, Türkiye'deki *V. destructor* popülasyonlarındaki piretroid direnç mutasyonları hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır. Yaptığımız bu çalışma Türkiye'deki *Varroa* popülasyonlarında piretroid direnç mutasyonlarının yaygınlığını ve bölgesel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Akdeniz ve Ege bölgelerinde direnç seviyelerinin yüksekliği, bu bölgelerdeki kontrol stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirebilir. *Varroa* akarlarının kontrolünde alternatif akarisitlerin kullanımı, direnç yönetim stratejilerinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Ayrıca, bu mutasyonların sürekli izlenmesi ve yeni direnç mekanizmalarının tespit edilmesi, uzun vadede etkili kontrol programlarının geliştirilmesine de katkı sağlayacaktır. Çalışmamız hem gelecekteki araştırmalar için temel bir referans noktası olarak hizmet edecek hem de Türkiye'deki arıcılık endüstrisinin sürdürülebilirliği için önemli bilgiler sunacaktır. Bu bağlamda, Türkiye'deki piretroid direnci durumunu global literatürdeki verilerle karşılaştırmak, daha kapsamlı ve entegre direnç yönetim stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Bu tezde bahsedilen çalışmalardan da açıkça görüldüğü üzere, akarlardaki direnç evrimi, dünyanın en önemli bal arısı zararlılarından olan *V. destructor*'un kontrolünde ciddi bir zorluk yaratmaktadır. Bu durum özellikle çoklu direnç geliştirmiş türler için daha da vahimdir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, yeni direnç mekanizmaları için seçim yoğunluğunu azaltmak amacıyla, etkinliğini

koruyan bileşiklerin evrimsel ilkeler göz önünde bulundurularak kullanılması zorunludur. Örneğin, IRAC tarafından önerilen insektisit “Etki şekli (MoA) uygulama periyodu” yaklaşımı gibi etkili insektisit etki şekli gruplarının değişimine dayanan stratejilerin kullanılması, daha geniş bir entegre zararlı yönetimi (IPM) yaklaşımının bir parçası olarak kimyasal olmayan kontrol önlemleriyle birlikte kullanılmalıdır. IRAC “MoA uygulama periyodu” stratejisinin temel amacı, hedef zararlının ardışık nesillerinin aynı etki şekline sahip insektisitlerle muamele edilmesini önlemektir. Bir nesil/uygulama 'periyodu' içerisinde aynı etki şekline sahip kimyasallar ile birden fazla uygulamaya izin verilir. Belirlenmiş uygulama periyodunun ötesinde gerekli ek uygulamalar farklı bir etki şekline sahip insektisitlerle yapılmalıdır. Belirli bir etki şekline sahip bir bileşik, iki nesilden daha kısa bir süre sonra tekrar kullanılmamalıdır. Buna ek olarak, tüm uygulamalar oran, hedef zararlı, yöntem ve uygulama sayısı ile ilgili olarak ürün etiketine kesinlikle uymalıdır.

Ayrıca, *Varroa* popülasyonları, dağılımları boyunca insektisit duyarlılığı açısından farklılık gösterebildiğinden yönetim stratejileri, *Varroa* popülasyonlarının düzenli olarak izlenmesiyle şekillendirilmelidir. Bu bağlamda, *Varroa* üzerinde yapılan son çalışmalar, yeni başlayan direnci tespit etmek için popülasyon genomik incelemelerinin gücünü göstermiştir (Alissandrakis vd., 2017; González-Cabrera vd., 2018; Panini vd., 2019; Rinkevich vd., 2020; Hernández-Rodríguez vd., 2021; Millán-Leiva vd., 2021b; Mitton vd., 2021; Vlogiannitis vd., 2021; Almecija vd., 2022; Benito-Murcia vd., 2022; Lee vd., 2023; Yarsan vd., 2024). İnsektisit kontrolünü tehlikeye atan mekanizmaları erken bir aşamada tespit etmek, direnç mekanizmalarının bir popülasyonda sabitlenmeden önce yayılmasını sınırlayan müdahalelerin yapılmasına olanak tanıdığı için kritik öneme sahiptir. Bununla ilgili olarak, *Varroa* üzerine yapılan çalışmalar, belirli direnç mekanizmaları için *Varroa* popülasyonlarını izlemek için uygun maliyetli bir araç sağlamada yüksek verimli tanı yöntemlerinin değerini gösterirken, bu tür araçlara aşırı güvenmenin yeni mekanizmaların tespit edilmemesine yol açabilecektir. Bu nedenle, moleküler analizler insektisit duyarlılığının düzenli fenotipik değerlendirmesi ile desteklenmelidir.

Son olarak, *Varroa* popülasyonlarında direnç evrimine ilişkin daha doğru modeller ve tahminler geliştirmek ve yeni bileşiklerin ve kontrol stratejilerinin risk

değerlendirmesini iyileştirmek amacıyla direncin ortaya çıkmasını ve yayılmasını etkileyen evrimsel/ekolojik faktörleri anlamak adına daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Buna paralel olarak, bu direnç mutasyonlarının *Varroa* uyumu üzerindeki pleiotropik etkilerinin daha iyi anlaşılması, bu önemli zararlıyla gelecekte daha etkili bir şekilde mücadele edilebilmesine olanak sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Abrol, D. P. (2012) Value of bee pollination, 185-222, *Pollination Biology; Biodiversity Conservation and Agricultural Production*, Springer Dordrecht Heidelberg, London New York, 792s.
- Akyol, E., Kaftanoğlu, O. ve Özkök, D. (1997) KKTC’li arıcılara bal arısı hastalık ve zararlıları kurs notları.
- Akyol, E. ve Korkmaz, A. (2005) Bal arısı (*Apis mellifera*) zararlısı *Varroa destructor*’un biyolojisi, *Uludağ Arıcılık Derg.*, 5(3): 122-127.
- Alemli, A. (2018) *Hijyenik davranış bakımından ıslah edilmiş Muğla bal arılarında bazı patojen virüslerin RT-PCR ile tespiti ve Varroa yükü ile ilişkilerinin belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, 100s.
- Alissandrakis, E., Ilias, A. ve Tsagkarakou, A. (2017) Pyrethroid target site resistance in Greek populations of the honey bee parasite *Varroa destructor* (Acari: Varroidae), *J. Apic. Res.*, 56(5): 625-630.
- Almecija, G., Poirot, B., Cochard, P. ve Suppo, C. (2020) Inventory of *Varroa destructor* susceptibility to amitraz and tau-fluvalinate in France, *Exp. Appl. Acarol.*, 82(1): 1-16.
- Almecija, G., Schimmerling, M., Del Cont, A., Poirot, B. ve Duquesne, V. (2022) *Varroa destructor* resistance to tau-fluvalinate: relationship between in vitro phenotypic test and VGSC L925V mutation, *Pest Manag. Sci.*, 78(12): 5097-5105.
- Amdam, G.V., Hartfelder, K., Norberg, K., Hagen, A. ve Omholt, S.W. (2004) Altered physiology in worker honey bees (Hymenoptera: Apidae) infested with the mite *Varroa destructor* (Acari: Varroidae): a factor in colony loss during overwintering?, *J. Econ. Entomol.*, 97(3): 741-747.
- Amdam, G.V., Norberg, K., Hagen, A. ve Omholt, S.W. (2003) Social exploitation of vitellogenin, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100(4): 1799-1802.
- Anderson, D.L. ve Fuchs, S. (1998) Two genetically distinct populations of *Varroa jacobsoni* with contrasting reproductive abilities on *Apis mellifera*, *J. Apic. Res.*, 37(2): 69-78.

- Anderson, D.L. ve Trueman, J.W.H. (2000) *Varroa jacobsoni* (Acari: Varroidae) is more than one species, *Exp. Appl. Acarol.*, 24: 165-189.
- Andino, G.K., Gribskov, M., Anderson, D.L., Evans, J.D. ve Hunt, G.J. (2016) Differential gene expression in *Varroa jacobsoni* mites following a host shift to European honey bees (*Apis mellifera*), *BMC genomics*, 17: 1-12.
- Annoscia, D., Del Piccolo, F. ve Nazzi, F. (2012) How does the mite *Varroa destructor* kill the honeybee *Apis mellifera*? Alteration of cuticular hydrocarbons and water loss in infested honeybees, *J. Insect Physiol.*, 58(12): 1548-1555.
- Arrese, E.L. ve Soulages, J.L. (2010) Insect fat body: energy, metabolism, and regulation, *Annu. Rev. Entomol.*, 55: 207-225.
- Bak, B.E.A.T.A., Wilde, J. ve Siuda, M. (2012) Characteristics of north-eastern population of *Varroa destructor* resistant to synthetic pyrethroids, *Med Weter*, 68(10): 603-606.
- Beaurepaire, A.L., Krieger, K.J. ve Moritz, R.F. (2017) Seasonal cycle of inbreeding and recombination of the parasitic mite *Varroa destructor* in honeybee colonies and its implications for the selection of acaricide resistance, *Infect. Genet. Evol.*, 50: 49-54.
- Beaurepaire, A.L., Piot, N., Doublet, V., Antunez, K., Campbell, E., Chantawannakul, P., ... ve Dalmon, A. (2020) Diversity and global distribution of viruses of the western honey bee, *Apis mellifera*, *Insects*, 11(4), 239.
- Becchimanzi, A., Tatè, R., Campbell, E.M., Gigliotti, S., Bowman, A.S. ve Pennacchio, F. (2020) A salivary chitinase of *Varroa destructor* influences host immunity and mite's survival, *PLoS Pathog.*, 16(12): e1009075.
- Beetsma, J. (1994) The *Varroa* mite, a devastating parasite of western honeybees and an economic threat to beekeeping, *Outlook Agric.*, 23(3): 169-175.
- Beetsma, J., Boot, W.J. ve Calis, J. (1999) Invasion behaviour of *Varroa jacobsoni* Oud.: from bees into brood cells, *Apidologie*, 30(2-3): 125-140.
- Benito-Murcia, M., Martín-Hernández, R., Meana, A., Botías, C. ve Higes, M. (2022) Study of pyrethroid resistance mutations in populations of *Varroa destructor* across Spain, *Res. Vet. Sci.*, 152: 34-37.

- Bıyık, S. (2019) *Kafkas arı ırkı (Apis mellifera caucasica Gorbatshev)'nda hijyenik davranış fenotipinin dördüncü ve beşinci generasyonlardaki değişim düzeyi ve kimi ıslah parametrelerinin belirlenmesi*, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 80s.
- Blanken, L.J., van Langevelde, F. ve van Dooremalen, C. (2015) Interaction between *Varroa destructor* and imidacloprid reduces flight capacity of honeybees, *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.*, 282(1820): 20151738.
- Boecking, O. ve Genersch, E. (2008) Varroosis—the ongoing crisis in bee keeping, *J. für Verbraucherschutz Leb.*, 3: 221-228.
- Boecking, O. ve Veromann, E. (2020) Bee pollination of crops: a natural and cost-free ecological service, 53-62, Smagge, G., Boecking, O., Maccagnani B., Mand, M. Ve Kevan, P.G., *Entomovectoring for Precision Biocontrol and Enhanced Pollination of Crops*, 1. Baskı, Springer, Cham, Switzerland, 277s.
- Bogdanov, S. (2006) Contaminants of bee products, *Apidologie*, 37(1): 1-18.
- Boot, W.J., Calis, J.N. ve Beetsma, J. (1992) Differential periods of *Varroa* mite invasion into worker and drone cells of honey bees, *Exp. Appl. Acarol.*, 16: 295-301.
- Bordier, C., Suchail, S., Pioz, M., Devaud, J.M., Collet, C., Charreton, M., ... ve Alaux, C. (2017) Stress response in honeybees is associated with changes in task-related physiology and energetic metabolism, *J. Insect Physiol.*, 98: 47-54.
- Bowen-Walker, P.L. ve Gunn, A. (2001) The effect of the ectoparasitic mite, *Varroa destructor* on adult worker honeybee (*Apis mellifera*) emergence weights, water, protein, carbohydrate, and lipid levels, *Entomol. Exp. Appl.*, 101(3): 207-217.
- Breeze, T.D., Vaissière, B.E., Bommarco, R., Petanidou, T., Seraphides, N., Kozák, L., ... ve Potts, S.G. (2014) Agricultural policies exacerbate honeybee pollination service supply-demand mismatches across Europe, *PloS one*, 9(1): e82996.
- Brodtschneider, R., Gray, A., Adjlane, N., Ballis, A., Brusbardis, V., Charrière, J.D., ... ve Danihlík, J. (2018) Multi-country loss rates of honey bee colonies during winter 2016/2017 from the COLOSS survey, *J. Apic. Res.*, 57(3): 452-457.

- Bursalı, F. (2013) *Akdeniz ve Ege bölgelerinde Anopheles maculipennis kompleksinde Kdr mutasyonuna dayalı insektisit direncinin belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, 88s.
- Büchler, R., Berg, S. ve Le Conte, Y. (2010) Breeding for resistance to *Varroa destructor* in Europe, *Apidologie*, 41(3): 393-408.
- Calderón, R.A., Fallas, N., Zamora, L.G., van Veen, J.W. ve Sánchez, L.A. (2009) Behavior of *Varroa* mites in worker brood cells of Africanized honey bees, *Exp. Appl. Acarol.*, 49: 329-338.
- Calderone, N.W. (2005) Evaluation of drone brood removal for management of *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) in colonies of *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) in the northeastern United States, *J. Econ. Entomol.*, 98(3): 645-650.
- Carreck, N. ve Neumann, P. (2010) Honey bee colony losses, *J Apic Res*, 49(1): 1-6.
- Catterall, W.A. (2000) From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels, *Neuron*, 26(1): 13-25.
- Chan, Q.W., Chan, M.Y., Logan, M., Fang, Y., Higo, H. ve Foster, L.J. (2013) Honey bee protein atlas at organ-level resolution, *Genome res.*, 23(11): 1951-1960.
- Chandler, D., Sunderland, K.D., Ball, B.V. ve Davidson, G. (2001) Prospective biological control agents of *Varroa destructor* n. sp., an important pest of the European honeybee, *Apis mellifera*, *Biocontrol Sci. Technol.*, 11(4): 429-448.
- Chantawannakul, P., de Guzman, L.I., Li, J. ve Williams, G. R. (2016) Parasites, pathogens, and pests of honeybees in Asia, *Apidologie*, 47: 301-324.
- Che-Mendoza, A., Penilla, R.P. ve Rodríguez, D.A. (2009) Insecticide resistance and glutathione S-transferases in mosquitoes: a review, *African Journal of Biotechnology*, 8(8).
- Chen, Z., Newcomb, R., Forbes, E., McKenzie, J. ve Batterham, P. (2001) The acetylcholinesterase gene and organophosphorus resistance in the Australian sheep blowfly, *Lucilia cuprina*, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 31(8): 805-816.

- Chrutek, A., Hołyńska-Iwan, I., Dziembowska, I., Bogusiewicz, J., Wróblewski, M., Cwynar, A. ve Olszewska-Słonina, D. (2018) Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides, *Medicina*, 54(4): 61.
- Claudianos, C., Russell, R.J. ve Oakeshott, J.G. (1999) The same amino acid substitution in orthologous esterases confers organophosphate resistance on the house fly and a blowfly, *Insect Biochem Molec*, 29: 675-686.
- Coşkun, Ç. (2020) Kalıtsal Voltaj Kapılı Sodyum Kanalopatileri, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(4): 243-257.
- Crane, E. (1978) The *Varroa* mite. *Bee World* 59:164-167.
- Çakır, Ş. ve Yamaner, Ş. (2005) Böceklerde insektisidlere direnç, *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 6(1): 21-29.
- Çevrimli, M.B. (2017) *Arıcılık işletmelerinin teknik ve ekonomik analizi: Ege Bölgesi Örneği*, Basılmamış Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 198s.
- Damiani, N., Gende, L.B., Bailac, P., Marcangeli, J.A. ve Eguaras, M.J. (2009) Acaricidal and insecticidal activity of essential oils on *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) and *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae), *Parasitol. Res.*, 106: 145-152.
- David, D.E. (1988) *Varroa jacobsoni* does reproduce in worker cells of *Apis cerana* in South Korea, *Apidologie*, 19(3): 241-244.
- Davies, T.G.E., Field, L.M., Usherwood, P.N.R. ve Williamson, M.S. (2007) DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels, *IUBMB life*, 59(3): 151-162.
- de Guzman, L.I., Rinderer, T.E. ve Stelzer, J.A. (1999) Occurrence of two genotypes of *Varroa jacobsoni* Oud. in North America, *Apidologie*, 30(1): 31-36.
- de Guzman, L. I. ve Delfinado-Baker, M. (1996) A new species of *Varroa* (Acari: Varroidae) associated with *Apis koschevnikovi* (Apidae: Hymenoptera) in Borneo, *Int. J. Acarol.*, 22(1): 23-27.
- De Jong, D., Morse, R.A. ve Eickwort, G.C. (1982) Mite pests of honey bees, *Annu. Rev. Entomol*, 27(1): 229-252.

- DeGrandi-Hoffman, G., Graham, H., Ahumada, F., Smart, M. ve Ziolkowski, N. (2019) The economics of honey bee (Hymenoptera: Apidae) management and overwintering strategies for colonies used to pollinate almonds, *J. Econ. Entomol.*, 112(6), 2524-2533.
- Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C. ve Burçak, A. (2005) Türkiye’de Pestisit Kullanımı, Kalinti ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları, *Türkiye Ziraat Mühendisliği*, 6: 3-7.
- Delfinado-Baker, M. ve Aggarwal, K. (1987) A new *Varroa* (Acari: Varroidae) from the nest of *Apis cerana* (Apidae), *Int. J. Acarol.*, 13(4): 233-237.
- Delfinado-Baker, M., Baker, E.W. ve Phoon, A.C.G. (1989) Mites (Acari) associated with bees (Apidae) in Asia, with description of a new species, *American Bee Journal*, 129(9): 609-613.
- Deguines, N., Jono, C., Baude, M., Henry, M., Julliard, R. ve Fontaine, C. (2014) Large-scale trade-off between agricultural intensification and crop pollination services, *Front. Ecol. Environ.*, 12(4): 212-217.
- Demiröz, D.A. (2015) Böcekler Neden Direnç Kazanıyor?, *ÇOMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 3(2): 91-98.
- Dietemann, V., Nazzi, F., Martin, S.J., Anderson, D.L., Locke, B., Delaplane, K.S., ... ve Ellis, J.D. (2013) Standard methods for *varroa* research, *J. Apic. Res.*, 52(1): 1-54.
- Dietemann, V., Pflugfelder, J., Anderson, D., Charrière, J. D., Chejanovsky, N., Dainat, B., ... ve Neumann, P. (2012) *Varroa destructor*: research avenues towards sustainable control, *J. Apic. Res.*, 51(1): 125-132.
- Doğaç, E. (2013) *Zeytin Sineği (Bactrocera oleae) Popülasyonlarının Genetik Karakterizasyonu ve Bu Popülasyonlarda Organofosfat İnsektisit Direnç Mutasyon Frekanslarının Belirlenmesi*, Doktora Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla, 158s.
- Dong, K.E. (1997) A single amino acid change in the para sodium channel protein is associated with *knockdown-resistance (kdr)* to pyrethroid insecticides in German cockroach, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 27(2): 93-100.

- Dong, K., Du, Y., Rinkevich, F., Nomura, Y., Xu, P., Wang, L., ... ve Zhorov, B.S. (2014) Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 50: 1-17.
- Dongol, Y., Cardoso, F.C. ve Lewis, R.J. (2019) Spider knottin pharmacology at voltage-gated sodium channels and their potential to modulate pain pathways, *Toxins*, 11(11): 626.
- Donzé, G. ve Guerin, P.M. (1994) Behavioral attributes and parental care of *Varroa* mites parasitizing honeybee brood, *Behav. Ecol. Sociobiol.*, 34: 305-319.
- Drescher, W. ve Schneider, P. (1988) The effect of the *Varroa* mite upon the fat body of worker bees and their tolerance of pesticides, 452-456.
- Elliott, M. ve Janes, N.F. (1978) Synthetic pyrethroids—a new class of insecticide, *Chem. Soc. Rev.*, 7(4): 473-505.
- Elzen, P.J., Baxter, J.R., Spivak, M.A.R.L.A. ve Wilson, W.T. (1999) Amitraz resistance in *varroa*: new discovery in North America, *American bee journal*, 139(5): 362-362.
- Elzen, P.J., Baxter, J.R., Spivak, M. ve Wilson, W.T. (2000). Control of *Varroa jacobsoni* Oud. resistant to fluvalinate and amitraz using coumaphos, *Apidologie*, 31(3): 437-441.
- Ensley, S.M. (2018) Pyrethrins and Pyrethroids, 515-520, Gupta, R.C., *Veterinary Toxicology; Basic and Clinical Principles*, Third Edition, Academic Press, Cambridge, ABD, 1205s.
- Erban, T., Sopko, B., Kadlikova, K., Talacko, P. ve Harant, K. (2019) *Varroa destructor* parasitism has a greater effect on proteome changes than the deformed wing virus and activates TGF- β signaling pathways, *Sci. Rep.*, 9(1): 9400.
- Erdem, E., Koç-İnak, N., Rüstemoğlu, M. ve İnak, E. (2024) Geographical distribution of pyrethroid resistance mutations in *Varroa destructor* across Türkiye and a European overview, *Exp. Appl. Acarol.*, 1-13.
- Erkan, C. ve Aşkın, Y. (2001) Van ili Bahçesaray ilçesinde arıcılığın yapısı ve arıcılık faaliyetleri, *YYÜ Tar. Bil. Derg.*, 11: 9-28.

- Farjamfar, M., Saboori, A., González-Cabrera, J. ve Hernández Rodríguez, C.S. (2018) Genetic variability and pyrethroid susceptibility of the parasitic honey bee mite *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) in Iran, *Exp. Appl. Acarol.*, 76: 139-148.
- Fournier, D. ve Mutero, A. (1994) Modification of acetylcholinesterase as a mechanism of resistance to insecticides, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 108 (1): 19-31.
- Frey, E., Schnell, H. ve Rosenkranz, P. (2011) Invasion of *Varroa destructor* mites into mite-free honey bee colonies under the controlled conditions of a military training area, *J. Apic. Res.*, 50(2): 138-144.
- Frey, E., ve Rosenkranz, P. (2014) Autumn invasion rates of *Varroa destructor* (Mesostigmata: Varroidae) into honey bee (Hymenoptera: Apidae) colonies and the resulting increase in mite populations, *J. Econ. Entomol.*, 107(2): 508-515.
- Fuchs, S. (1992) Choice in *Varroa jacobsoni* Oud. between honey bee drone or workerbrood cells for reproduction, *Behav. Ecol. Sociobiol.*, 31: 429-435.
- Gallai, N., Salles, J. M., Settele, J. ve Vaissière, B. E. (2009) Economic valuation of the vulnerability of world agriculture confronted with pollinator decline, *Ecol. Econ.*, 68(3): 810-821.
- Gajendiran, A. ve Abraham, J. (2018) An overview of pyrethroid insecticides, *Frontiers in Biology*, 13: 79-90.
- Gajic, B., Radulovic, Z., Stevanovic, J., Kulisic, Z., Vucicevic, M., Simeunovic, P. ve Stanimirovic, Z. (2013) Variability of the honey bee mite *Varroa destructor* in Serbia, based on mtDNA analysis, *Exp. Appl. Acarol.*, 61: 97-105.
- Geffre, A.C., Gernat, T., Harwood, G.P., Jones, B.M., Morselli Gysi, D., Hamilton, A.R., ... ve Dolezal, A.G. (2020) Honey bee virus causes context-dependent changes in host social behavior, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 117(19): 10406-10413.
- Georghiou, G.P. (1986) The Magnitude of The Resistance Problem, 14-44, *Pesticide Resistance Strategies and Tactics for Management*, National Academy Press, Washington, D.C., 472s.
- González-Cabrera, J., Bumann, H., Rodríguez-Vargas, S., Kennedy, P.J., Krieger, K., Altreuther, G., ... ve Williamson, M.S. (2018) A single mutation is driving resistance

to pyrethroids in European populations of the parasitic mite, *Varroa destructor*, *J. Pest Sci.*, 91: 1137-1144.

Gonzalez-Cabrera, J., Davies, T.E., Field, L.M., Kennedy, P.J. ve Williamson, M.S. (2013) An amino acid substitution (L925V) associated with resistance to pyrethroids in *Varroa destructor*, *PloS one*, 8(12): 1-6.

González-Cabrera, J., Rodríguez-Vargas, S., Davies, T.E., Field, L.M., Schmehl, D., Ellis, J.D., ... Williamson, M.S. (2016) Novel mutations in the voltage-gated sodium channel of pyrethroid-resistant *Varroa destructor* populations from the Southeastern USA, *PloS one*, 11(5): 2-8.

Gracia-Salinas, M.J., Ferrer-Dufol, M., Latorre-Castro, E., Monero-Manera, C., Castillo-Hernández, J.A., Lucientes-Curd, J. ve Peribanez-Lopez, M.A. (2006) Detection of fluvalinate resistance in *Varroa destructor* in Spanish apiaries, *J. Apic. Res.*, 45(3): 101-105.

Gregorc, A., Alburaki, M., Sampson, B., Knight, P. R. ve Adamczyk, J. (2018) Toxicity of selected acaricides to honey bees (*Apis mellifera*) and *Varroa* (*Varroa destructor* Anderson and Trueman) and their use in controlling *Varroa* within honey bee colonies, *Insects*, 9(2): 55.

Gregorc, A. ve Sampson, B. (2019) Diagnosis of varroa mite (*Varroa destructor*) and sustainable control in honey bee (*Apis mellifera*) colonies—a review, *Diversity*, 11(12): 243.

Gressel, J. (1986) Genetics, biochemical, and physiological mechanisms of resistance to pesticides, 45-53, *Pesticide Resistance Strategies and Tactics for Management*, National Academy Press, Washington, D.C., 472s.

Grozinger, C.M. ve Flenniken, M.L. (2019) Bee viruses: Ecology, pathogenicity, and impacts, *Annu. Rev. Entomol.*, 64: 205-226.

Guichard, M., Dietemann, V., Neuditschko, M. ve Dainat, B. (2020) Advances and perspectives in selecting resistance traits against the parasitic mite *Varroa destructor* in honey bees, *Genet. Sel. Evol.*, 52: 1-22.

Gupta, R.C. (2007) *Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*, Second Edition, Academic Press, Londra, 1437s.

- Guzmán-Novoa, E., Eccles, L., Calvete, Y., McGowan, J., Kelly, P.G. ve Correa-Benítez, A. (2010) *Varroa destructor* is the main culprit for the death and reduced populations of overwintered honey bee (*Apis mellifera*) colonies in Ontario, Canada, *Apidologie*, 41(4): 443-450.
- Guzman-Novoa, E., Emsen, B., Unger, P., Espinosa-Montaña, L.G. ve Petukhova, T. (2012) Genotypic variability and relationships between mite infestation levels, mite damage, grooming intensity, and removal of *Varroa destructor* mites in selected strains of worker honey bees (*Apis mellifera* L.), *J. Invertebr. Pathol.*, 110(3): 314-320.
- Haber, A.I., Steinhauer, N.A. ve vanEngelsdorp, D. (2019) Use of chemical and nonchemical methods for the control of *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) and associated winter colony losses in US beekeeping operations, *J. Econ. Entomol.*, 112(4): 1509-1525.
- Häußermann, C.K., Giacobino, A., Munz, R., Ziegelmann, B., Palacio, M.A. ve Rosenkranz, P. (2020) Reproductive parameters of female *Varroa destructor* and the impact of mating in worker brood of *Apis mellifera*, *Apidologie*, 51: 342-355.
- Hemingway, J. ve Ranson, H. (2000) Insecticide resistance in insect vectors of human disease, *Annu. Rev. Entomol.*, 45(1): 371-391.
- Hernández-Rodríguez, C.S., Marín, Ó., Calatayud, F., Mahiques, M.J., Mompó, A., Segura, I., ... ve González-Cabrera, J. (2021) Large-scale monitoring of resistance to coumaphos, amitraz, and pyrethroids in *Varroa destructor*, *Insects*, 12(1): 27.
- Hernández-Rodríguez, C.S., Moreno-Martí, S., Almecija, G., Christmon, K., Johnson, J.D., Ventelon, M., ... ve González-Cabrera, J. (2022) Resistance to amitraz in the parasitic honey bee mite *Varroa destructor* is associated with mutations in the β -adrenergic-like octopamine receptor, *J. Pest Sci.*, 1-17.
- Higes, M., Martín-Hernández, R., Hernández-Rodríguez, C.S. ve González-Cabrera, J. (2020) Assessing the resistance to acaricides in *Varroa destructor* from several Spanish locations, *Parasitol. Res.*, 119(11): 3595-3601.
- Hubert, J., Nesvorna, M., Kamler, M., Kopecky, J., Tyl, J., Titera, D. ve Stara, J. (2014) Point mutations in the sodium channel gene conferring tau-fluvalinate resistance in *Varroa destructor*, *Pest Manag. Sci.*, 70(6): 889-894.
- Hung, K.L.J., Kingston, J.M., Albrecht, M., Holway, D.A. ve Kohn, J.R. (2018) The worldwide importance of honey bees as pollinators in natural habitats, *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.*, 285(1870): 2017-2140.

- Ifantidis, M.D. (1988) Some aspects of the process of *Varroa jacobsoni* mite entrance into honey bee (*Apis mellifera*) brood cells, *Apidologie*, 19(4): 387-396.
- Iwasaki, J.M., Barratt, B.I., Lord, J.M., Mercer, A.R. ve Dickinson, K.J. (2015) The New Zealand experience of *varroa* invasion highlights research opportunities for Australia, *Ambio*, 44: 694-704.
- Jack, C.J. ve Ellis, J.D. (2021) Integrated pest management control of *Varroa destructor* (Acari: Varroidae), the most damaging pest of (*Apis mellifera* L.(Hymenoptera: Apidae)) colonies, *J. Insect Sci.*, 21(5): 6.
- Johnson, R.M., Ellis, M.D., Mullin, C.A. ve Frazier, M. (2010) Pesticides and honey bee toxicity–USA, *Apidologie*, 41(3): 312-331.
- Kaftanoglu, O., Bicici, M., Yeninar, H., Toker, S. ve Güler, A. (1992) A study of the effect of formic acid plates on *Varroa jacobsoni* and on chalk brood (*Ascosphaera apis*) in honey bee colonies (*Apis mellifera* L.), *Allgemeine Deutsche Imkerzeitung*, 26(3): 14-16.
- Kahya, S. ve Gürel, E. (2021) Üretim İşletmelerinde Safha Maliyet Yönteminin önemi: Muğla İlinde Arıcılık Sektörü üzerine Bir Uygulama. *Third Sector Social Economic Review*, 56(4), 2280-2299.
- Kamler, M., Nesvorna, M., Stara, J., Erban, T. ve Hubert, J. (2016) Comparison of tau-fluvalinate, acrinathrin, and amitraz effects on susceptible and resistant populations of *Varroa destructor* in a vial test, *Exp. Appl. Acarol.*, 69: 1-9.
- Kaneko, H. (2010) Pyrethroid Chemistry and Metabolism, 1635-1663, Krieger, R., Hayes' *Handbook of Pesticide Toxicology*, Third Edition, Academic Press, Cambridge, ABD, 2317s.
- Karakuş, K. (2024) *Elazığ ve Malatya İllerinde Bal Arılarında Görülen Varroa Destructor'un Morfolojik Ayrımı ve Haplotiplerinin Belirlenmesi*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, 88s.
- Kirrane, M.J., de Guzman, L.I., Holloway, B., Frake, A.M., Rinderer, T.E. ve Whelan, P.M. (2015) Phenotypic and genetic analyses of the *Varroa* sensitive hygienic trait in Russian honey bee (Hymenoptera: Apidae) colonies, *PLoS One*, 10(4): e0116672.

- Klatt, B.K., Holzschuh, A., Westphal, C., Clough, Y., Smit, I., Pawelzik, E. ve Tscharntke, T. (2014) Bee pollination improves crop quality, shelf life and commercial value, *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.*, 281(1775): 2013-2440.
- Klein, A.M., Vaissière, B.E., Cane, J.H., Steffan-Dewenter, I., Cunningham, S.A., Kremen, C. ve Tscharntke, T. (2007) Importance of pollinators in changing landscapes for world crops, *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.*, 274(1608): 303-313.
- Knobler, S.L., Lemon, S.M., Najafi, M. ve Burroughs, T. (2003) Factors contributing to the emergence of resistance, *The Resistance Phenomenon in Microbes and Infectious Disease Vectors: Implications for Human Health and Strategies for Containment: Workshop Summary*, National Academies Press (US).
- Koç, N., İnak, E., Jonckheere, W. ve Van Leeuwen, T. (2021) Genetic analysis and screening of pyrethroid resistance mutations in *Varroa destructor* populations from Turkey, *Exp. Appl. Acarol.*, 84(2): 433-444.
- Koeniger, G., Koeniger, N., Anderson, D.L., Lekprayoon, C. ve Tingek, S. (2002) Mites from debris and sealed brood cells of *Apis dorsata* colonies in Sabah (Borneo) Malaysia, including a new haplotype of *Varroa jacobsoni*, *Apidologie*, 33(1): 15-24.
- Kuyucu, A.C. (2007) *İnsektisit Direncinin Karasinek, Musca domestica L. (Diptera: Muscidae)'nın Uyumsal Özellikleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 94s.
- Lee, J., Moon, K., Cho, S., Lim, Y., Kim, S., Kim, S.B., ... ve Lee, S.H. (2023) Establishment and application of bioassay-and molecular marker-based methods for monitoring fluvalinate resistance of *Varroa* mites, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 197: 105655.
- Leiva, A.I.M. (2022) *Pyrethroid resistance in Varroa destructor: Investigating the role of mutations in the voltage-gated sodium channel*, Doctoral dissertation, Universitat de València, Spain, 254s.
- Leoncini, I., Le Conte, Y., Costagliola, G., Plettner, E., Toth, A.L., Wang, M., ... ve Robinson, G.E. (2004) Regulation of behavioral maturation by a primer pheromone produced by adult worker honey bees, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101(50): 17559-17564.
- Lester, P.J., Felden, A., Baty, J.W., Bulgarella, M., Haywood, J., Mortensen, A.N., ... ve Smeele, Z.E. (2022) Viral communities in the parasite *Varroa destructor* and in colonies of their honey bee host (*Apis mellifera*) in New Zealand, *Sci. Rep.*, 12(1): 8809.

- Li, A.Y., Cook, S.C., Sonenshine, D.E., Posada-Florez, F., Noble, N.I., Mowery, J., ... ve Bauchan, G.R. (2019b) Insights into the feeding behaviors and biomechanics of *Varroa destructor* mites on honey bee pupae using electropenetrography and histology, *J. Insect Physiol.*, 119: 103950.
- Li, C. (2021) Understanding, Conservation, and Protection of Precious Natural Resources: Bees, *Environmental and Natural Resources Engineering*, 1-51.
- Li, F., Teixeira, J., Ferreira, H.M., Valério, M.J. ve Russo-Almeida, P.A. (2024) *Varroa destructor* in Portugal: an exploratory assessment of pyrethroids resistance status, *J. Apic. Res.*, 63(2): 337-340.
- Li, W., Wang, C., Huang, Z.Y., Chen, Y. ve Han, R. (2019) Reproduction of distinct *Varroa destructor* genotypes on honey bee worker brood, *Insects*, 10(11): 372.
- Locke, M. (1980) The cell biology of fat body development, 227-252, Locke, M. ve Smith, D.S., *Insect Biology in the Future*, Academic, New York, 977s.
- Macedo, P.A., Ellis, M.D. ve Siegfried, B.D. (2002) Detection and quantification of fluvalinate resistance in *varroa* mites in Nebraska, *American bee journal*, 142(7): 523-526.
- Maggi, M.D., Ruffinengo, S.R., Damiani, N., Sardella, N.H. ve Eguaras, M.J. (2009) First detection of *Varroa destructor* resistance to coumaphos in Argentina, *Exp. Appl. Acarol.*, 47: 317-320.
- Maggi, M.D., Ruffinengo, S.R., Mendoza, Y., Ojeda, P., Ramallo, G., Floris, I. ve Eguaras, M.J. (2011) Susceptibility of *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) to synthetic acaricides in Uruguay: *Varroa* mites' potential to develop acaricide resistance, *Parasitol. Res.*, 108: 815-821.
- Maggi, M.D., Ruffinengo, S.R., Negri, P. ve Eguaras, M.J. (2010) Resistance phenomena to amitraz from populations of the ectoparasitic mite *Varroa destructor* of Argentina, *Parasitol. Res.*, 107: 1189-1192.
- Manap, R.Y. (2021) *Anopheles superpictus* Popülasyonlarında İnsektisit Direnç Alellerinin Mevsimsel Değişimlerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla, 57s.

- Mancuso, T., Croce, L. ve Vercelli, M. (2020) Total brood removal and other biotechniques for the sustainable control of *Varroa* mites in honey bee colonies: economic impact in beekeeping farm case studies in northwestern Italy, *Sustainability*, 12(6): 2302.
- Martin, S.J. (1994) Ontogenesis of the mite *Varroa jacobsoni* Oud. in worker brood of the honeybee *Apis mellifera* L. under natural conditions, *Exp. Appl. Acarol.*, 18(2): 87-100.
- Martin, S.J. (2004) Acaricide (pyrethroid) resistance in *Varroa destructor*, *Bee World*, 85(4): 67-69.
- Matsuo, N. (2019) Discovery and development of pyrethroid insecticides, *Proc. Jpn. Acad. B: Phys. Biol. Sci.*, 95(7): 378-400.
- McGregor, S. E. (1976) Insect pollination of cultivated crop plants, No. 496, Agricultural Research Service, US Department of Agriculture, Washington, D. C., 411s.
- Milani, N. (1999) The resistance of *Varroa jacobsoni* Oud. to acaricides, *Apidologie*, 30(2-3): 229-234.
- Milani, N. ve Nannelli, R. (1988) The tarsal sense organ in *Varroa jacobsoni* Oud.: SEM observations, *Proceedings of a Meeting of EC-Experts' Group, Udine, Italy*, 71-82.
- Milani, N. ve Della Vedova, G. (2002) Decline in the proportion of mites resistant to fluvalinate in a population of *Varroa destructor* not treated with pyrethroids, *Apidologie*, 33(4): 417-422.
- Millán-Leiva, A., Hernández-Rodríguez, C.S. ve González-Cabrera, J. (2018) New PCR–RFLP diagnostics methodology for detecting *Varroa destructor* resistant to synthetic pyrethroids, *J. Pest Sci.*, 91: 937-941.
- Millán-Leiva, A., Marín, Ó., De la Rúa, P., Muñoz, I., Tsagkarakou, A., Eversol, H., ... ve González-Cabrera, J. (2021a) Mutations associated with pyrethroid resistance in the honey bee parasite *Varroa destructor* evolved as a series of parallel and sequential events, *J. Pest Sci.*, 94(4): 1505-1517.
- Millán-Leiva, A., Marín, Ó., Christmon, K., vanEngelsdorp, D. ve González-Cabrera, J. (2021b) Mutations associated with pyrethroid resistance in *Varroa mite*, a parasite of honey bees, are widespread across the United States, *Pest Manag. Sci.*, 77(7): 3241-3249.

- Mitton, G.A., Quintana, S., Mendoza, Y., Eguaras, M., Maggi, M.D. ve Ruffinengo, S.R. (2021) L925V mutation in voltage-gated sodium channel of *Varroa destructor* populations from Argentina and Uruguay, with different degree of susceptibility to pyrethroids, *Int. J. Acarol.*, 47(5): 374-380.
- Morais, M.M., Franco, T.M., Pereira, R.A., De Jong, D. ve Gonçalves, L.S. (2009) Africanized honey bees are efficient at detecting, uncapping and removing dead brood, *Genet. Mol. Res.*, 8(2): 718-724.
- Morfin, N., Rawn, D., Petukhova, T., Kozak, P., Eccles, L., Chaput, J., ... ve Guzman-Novoa, E. (2022) Surveillance of synthetic acaricide efficacy against *Varroa destructor* in Ontario, Canada, *The Canadian Entomologist*, 154(1): e17.
- Mozes-Koch, R., Slabezki, Y., Efrat, H., Kaleb, H., Kamer, Y., Yakobson, B.A. ve Dag, A. (2000) First detection in Israel of fluvalinate resistance in the *varroa* mite using bioassay and biochemical methods, *Exp. Appl. Acarol.*, 24: 35-43.
- Mutinelli, F. (2016) Veterinary medicinal products to control *Varroa destructor* in honey bee colonies (*Apis mellifera*) and related EU legislation—an update, *J. Apic. Res.*, 55(1): 78-88.
- Navajas, M., Anderson, D.L., De Guzman, L.I., Huang, Z.Y., Clement, J., Zhou, T. ve Le Conte, Y. (2010) New Asian types of *Varroa destructor*: a potential new threat for world apiculture, *Apidologie*, 41(2): 181-193.
- O'Shea-Wheller, T.A., Rinkevich, F.D., Danko, R.G., Simone-Finstrom, M., Tokarz, P.G. ve Healy, K.B. (2022) A derived honey bee stock confers resistance to *Varroa destructor* and associated viral transmission, *Sci. Rep.*, 12(1): 4852.
- Oakeshott, J.G., Van Papenrecht, E.A., Boyce, T.M., Healy, M.J. ve Russell, R.J. (1993) Evolutionary genetics of *Drosophila* esterases, *Genetica*, 90: 239-268.
- Ogihara, M.H., Kobayashi, E., Morimoto, N., Yoshiyama, M. ve Kimura, K. (2021) Molecular analysis of voltage-gated sodium channels to assess τ -fluvalinate resistance in Japanese populations of *Varroa destructor* (Acari: Varroidae), *Appl. Entomol. Zool.*, 56: 277-284.
- Oldroyd, B.P. (1999) Coevolution while you wait: *Varroa jacobsoni*, a new parasite of western honeybees, *Trends Ecol. Evol.*, 14(8): 312-315.

Oldroyd, B.P. (2007) What's killing American honey bees?, *PLoS biol.*, 5(6): e168.

Oudemans, A. C. (1904) On a new genus and species of parasitic acari, *Notes from the Leyden Museum*, 24(4): 216-222.

Öztürk, F.G. (2013) *Ordu İli Arıcılık Sektörünün Ekonomik Yapısı Üzerine Bir Araştırma*, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 51s.

Panini, M., Reguzzi, M.C., Chiesa, O., Cominelli, F., Lupi, D., Moores, G. ve Mazzoni, E. (2019) Pyrethroid resistance in Italian populations of the mite *Varroa destructor*: a focus on the Lombardy region, *Bull. Insectology*, 72(2): 227-232.

Peck, D.T., Smith, M.L. ve Seeley, T.D. (2016) *Varroa destructor* mites can nimbly climb from flowers onto foraging honey bees, *PLoS one*, 11(12): e0167798.

Peck, D.T. ve Seeley, T.D. (2019) Mite bombs or robber lures? The roles of drifting and robbing in *Varroa destructor* transmission from collapsing honey bee colonies to their neighbors, *PloS one*, 14(6): e0218392.

Pettis, J.S. (2004) A scientific note on *Varroa destructor* resistance to coumaphos in the United States, *Apidologie*, 35(1): 91-92.

Pietropaoli, M. ve Formato, G. (2019) Acaricide efficacy and honey bee toxicity of three new formic acid-based products to control *Varroa destructor*, *J. Apic. Res.*, 58(5): 824-830.

Plapp, F.W. (1984) The genetic basis of insecticide resistance in the housefly: Evidence that a single locus plays a major role in metabolic resistance to insecticides, *Pestic Biochem Phys*, 22: 194-201.

Plettner, E., Eliash, N., Singh, N.K., Pinnelli, G.R. ve Soroker, V. (2017) The chemical ecology of host-parasite interaction as a target of *Varroa destructor* control agents, *Apidologie*, 48: 78-92.

Potts, S. G., Imperatriz-Fonseca, V., Ngo, H. T., Aizen, M. A., Biesmeijer, J. C., Breeze, T. D., ... ve Vanbergen, A. J. (2016) Safeguarding pollinators and their values to human well-being, *Nature*, 540(7632): 220-229.

- Pritchard, D.J. (2016) Grooming by honey bees as a component of *varroa* resistant behavior, *J. Apic. Res.*, 55(1): 38-48.
- Qi, S., Niu, X., hui Wang, D., Wang, C., Zhu, L., Xue, X., ... ve Wu, L. (2020) Flumethrin at sublethal concentrations induces stresses in adult honey bees (*Apis mellifera* L.), *Sci. Total Environ.*, 700: 134500.
- Ramsey, S.D., Ochoa, R., Bauchan, G., Gulbranson, C., Mowery, J.D., Cohen, A., ... ve vanEngelsdorp, D. (2019) *Varroa destructor* feeds primarily on honey bee fat body tissue and not hemolymph, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 116(5): 1792-1801.
- Ranson, H., Jensen, B., Vulule, J.M., Wang, X., Hemingway, J. ve Collins, F.H. (2000) Identification of a point mutation in the voltage gated sodium channel gene of Kenyan *Anopheles gambiae* associated with resistance to DDT and pyrethroids, *Insect Mol. Biol.*, 9: 491-497.
- Ratnieks, F.L. ve Carreck, N.L. (2010) Clarity on honey bee collapse?, *Science*, 327(5962): 152-153.
- Ravula, A.R. ve Yenugu, S. (2021) Pyrethroid based pesticides—chemical and biological aspects, *Crit. Rev. Toxicol.*, 51(2): 117-140.
- Rehm, S.M. ve Ritter, W. (1989) Succession and time of development of male and female offspring of *Varroa jacobsoni* in the worker brood, *Apidologie (France)*, 20(6).
- Richards, E.H., Jones, B. ve Bowman, A. (2011) Salivary secretions from the honeybee mite, *Varroa destructor*: effects on insect haemocytes and preliminary biochemical characterization, *Parasitology*, 138(5): 602-608.
- Rickli, M., Guerin, P.M. ve Diehl, P.A. (1992) Palmitic acid released from honeybee worker larvae attracts the parasitic mite *Varroa jacobsoni* on a servosphere, *Naturwissenschaften*, 79: 320-322.
- Rinkevich, F.D. (2020) Detection of amitraz resistance and reduced treatment efficacy in the *Varroa* Mite, *Varroa destructor*, within commercial beekeeping operations, *PloS one*, 15(1): e0227264.
- Rinkevich, F.D., Danka, R.G. ve Healy, K.B. (2017) Influence of *varroa* mite (*Varroa destructor*) management practices on insecticide sensitivity in the honey bee (*Apis mellifera*), *Insects*, 8(1): 9.

- Roberts, J. M.K., Anderson, D.L. ve Durr, P.A. (2017) Absence of deformed wing virus and *Varroa destructor* in Australia provides unique perspectives on honeybee viral landscapes and colony losses, *Sci. Rep.*, 7(1): 6925.
- Roberts, J.M.K., Anderson, D.L. ve Tay, W.T. (2015) Multiple hostáshifts by the emerging honeybee parasite, *Varroa jacobsoni*, *Mol. Ecol.*, 24(10): 2379-2391.
- Rodríguez-Dehaibes, S.R., Otero-Colina, G., Sedas, V.P. ve Jiménez, J.A.V. (2005) Resistance to amitraz and flumethrin in *Varroa destructor* populations from Veracruz, Mexico, *J. Apic. Res.*, 44(3): 124-125.
- Rosenkranz, P., Aumeier, P. ve Ziegelmann, B. (2010) Biology and control of *Varroa destructor*, *J. Invertebr. Pathol.*, 103: 96-119.
- Ross, M.K. (2011) Pyrethroids, 702-708, *Encyclopedia of Environmental Health*, Nriagu, J.O., Elsevier: Burlington, IA, USA, 1044s.
- Roth, M.A., Wilson, J.M. ve Gross, A.D. (2021) Assessing *Varroa destructor* acaricide resistance in *Apis mellifera* colonies of Virginia, *Apidologie*, 1-13.
- Rucker, R.R., Thurman, W.N. ve Burgett, M. (2012) Honey bee pollination markets and the internalization of reciprocal benefits, *AJAE*, 94: 956-977.
- Sammataro, D., Gerson, U. ve Needham, G. (2000) Parasitic mites of honey bees: life history, implications, and impact, *Annu. Rev. Entomol.*, 45(1): 519-548.
- Savio-Galimberti, E., Gollob, M.H. ve Darbar, D. (2012) Voltage-gated sodium channels: biophysics, pharmacology, and related channelopathies, *Front. Pharmacol.*, 3: 124.
- Schechter, M.S., Green, N. ve LaForge, F.B. (1949) Constituents of pyrethrum flowers. XXIII. Cinerolone and the synthesis of related cyclopentenolones, *J. Am. Chem. Soc.*, 71(9): 3165-3173.
- Scott, J.G. (1999) Cytochromes P450 and insecticide resistance, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 29(9): 757-777.
- Seeley, T.D. (1989) The honey bee colony as a superorganism, *American Scientist*, 77(6): 546-553.

- Simon, J.Y. (2011) *The Toxicology and Biochemistry of Insecticides*, First Edition, CRC Press, Florida, ABD, 296s.
- Soderlund, D.M. (2010) Toxicology and Mode of Action of Pyrethroid Insecticides, 1665-1686, Krieger, R., *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*, Third Edition, Academic Press, Cambridge, ABD, 2317s.
- Soderlund, D.M. (2012) Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances, *Arch. Toxicol.*, 86: 165-181.
- Solignac, M., Cornuet, J.M., Vautrin, D., Le Conte, Y., Anderson, D., Evans, J., ... ve Navajas, M. (2005) The invasive Korea and Japan types of *Varroa destructor*, ectoparasitic mites of the Western honeybee (*Apis mellifera*), are two partly isolated clones, *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.*, 272(1561): 411-419.
- Solignac, M., Vautrin, D., Pizzo, A., Navajas, M., Le Conte, Y. ve Cornuet, J.M. (2003) Characterization of microsatellite markers for the apicultural pest *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) and its relatives, *Molecular Ecology Notes*, 3(4): 556-559.
- Sparks, T.C. ve Nauen, R. (2015) IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 121: 122-128.
- Spencer, C.I., Yuill, K.H., Borg, J.J., Hancox, J.C. ve Kozłowski, R.Z. (2001) Actions of pyrethroid insecticides on sodium currents, action potentials, and contractile rhythm in isolated mammalian ventricular myocytes and perfused hearts, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298(3): 1067-1082.
- Stanimirović, Z., Glavinić, U., Ristanić, M., Aleksić, N., Jovanović, N., Vejnović, B. ve Stevanović, J. (2019) Looking for the causes of and solutions to the issue of honey bee colony losses, *Acta Vet.*, 69(1): 1-31.
- Stara, J., Pekar, S., Nesvorna, M., Erban, T., Vinsova, H., Kopecky, J., ... ve Hubert, J. (2019a) Detection of tau-fluvalinate resistance in the mite *Varroa destructor* based on the comparison of vial test and PCR–RFLP of *kdr* mutation in sodium channel gene, *Exp. Appl. Acarol.*, 77(2): 161-171.
- Stara, J., Pekar, S., Nesvorna, M., Kamler, M., Doskocil, I. ve Hubert, J. (2019b) Spatio-temporal dynamics of *Varroa destructor* resistance to tau-fluvalinate in Czechia,

associated with L925V sodium channel point mutation, *Pest Manag. Sci.*, 75(5): 1287-1294.

Staveley, J.P., Law, S.A., Fairbrother, A. ve Menzie, C. A. (2014) A causal analysis of observed declines in managed honey bees (*Apis mellifera*), *Hum. Ecol. Risk Assess. (HERA)*, 20(2): 566-591.

Steinhauer, N., Kulhanek, K., Antúnez, K., Human, H., Chantawannakul, P. ve Chauzat, M.P. (2018) Drivers of colony losses, *Curr. Opin. Insect Sci.*, 26: 142-148.

Stell, I. (2012) Understanding bee anatomy: a full colour guide.

Steube, X., Beinert, P. ve Kirchner, W.H (2021) Efficacy and temperature dependence of 60% and 85% formic acid treatment against *Varroa destructor*, *Apidologie*, 52(3): 720-729.

Sumpter, D.J. ve Martin, S.J. (2004) The dynamics of virus epidemics in *Varroa*-infested honey bee colonies, *J. Anim. Ecol.*, 73(1): 51-63.

Şanlı Y. (1998) *Veteriner İlaçları Rehberi ve Bilinçli İlaç Kullanım El Kitabı*, 3. Baskı, Medipres Matbaacılık Yayıncılık, Ankara, 1163s.

Tan, K., Yang, S., Wang, Z., Menzel, R. 2013 Effect of Flumethrin on Survival and Olfactory Learning in Honeybees, *PLoS ONE*, 8(6): 1-6.

Taskin, V. ve Kence, M. (2004) The genetic basis of malathion resistance in housefly (*Musca domestica* L.) strains from Turkey, *Russ. J. Genet.*, 40: 1215-1222.

Techer, M.A., Rane, R.V., Grau, M.L., Roberts, J.M., Sullivan, S.T., Liachko, I., ... ve Mikheyev, A.S. (2019) Divergent evolutionary trajectories following speciation in two ectoparasitic honey bee mites, *Commun. Biol.*, 2(1): 357.

Toth, A.L. ve Robinson, G.E. (2005) Worker nutrition and division of labour in honeybees, *Anim. Behav.*, 69(2): 427-435.

Traynor, K.S., Mondet, F., de Miranda, J.R., Techer, M., Kowallik, V., Oddie, M.A., ... ve McAfee, A. (2020) *Varroa destructor*: A complex parasite, crippling honey bees worldwide, *Trends Parasitol.*, 36(7): 592-606.

- Tutkun, E. (1992) *Bal arısı zararlıları ve hastalıkları teşhis ve tedavi yöntemleri*, Bizim Büro Basımevi, Ankara, 365s.
- TÜİK, 2023. Türkiye İstatistik Kurumu, TÜİK <http://www.TÜİK.gov.tr>.
- Underwood, R.M. ve Currie, R.W. (2003) The effects of temperature and dose of formic acid on treatment efficacy against *Varroa destructor* (Acari: Varroidae), a parasite of *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae), *Exp. Appl. Acarol.*, 29: 303-313.
- Van Dooremalen, C., Gerritsen, L., Cornelissen, B., van der Steen, J.J., van Langevelde, F. ve Blacqui re, T. (2012) Winter survival of individual honey bees and honey bee colonies depends on level of *Varroa destructor* infestation, *PloS one*, 7(4): e36285.
- Van Dooremalen, C., Stam, E., Gerritsen, L., Cornelissen, B., Van der Steen, J., Van Langevelde, F. ve Blacqui re, T. (2013) Interactive effect of reduced pollen availability and *Varroa destructor* infestation limits growth and protein content of young honey bees, *J. Insect Physiol.*, 59(4): 487-493.
- VanEngelsdorp, D., Hayes Jr, J., Underwood, R.M. ve Pettis, J. (2008) A survey of honey bee colony losses in the US, fall 2007 to spring 2008, *PloS one*, 3(12): e4071.
- VanEngelsdorp, D., Underwood, R., Caron, D. ve Hayes, J.J. (2007) An estimate of managed colony losses in the winter of 2006-2007: A Report Commissioned by the Apiary Inspectors of America, *American Bee Journal*, 147(7): 599-603.
- Vlogiannitis, S., Jonckheere, W., Laget, D., de Graaf, D.C., Vontas, J. ve Van Leeuwen, T. (2021) Pyrethroid target-site resistance mutations in populations of the honey bee parasite *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) from Flanders, Belgium, *Exp. Appl. Acarol.*, 85(2): 205-221.
- Wang, R., Liu, Z., Dong, K., Elzen, P.J., Pettis, J. ve Huang, Z. (2002) Association of novel mutations in a sodium channel gene with fluvalinate resistance in the mite, *Varroa destructor*, *J. Apic. Res.*, 41(1-2): 17-25.
- Warrit, N., Hagen, T.A., Smith, D.R. ve  akmak, I. (2004) A survey of *Varroa destructor* strains on *Apis mellifera* in Turkey. *J. Apic. Res.*, 43(4): 190-191.
- Wharton, R.H., Roulston, W.J., Utech, K.B.W. ve Kerr, J.D. (1970). Assessment of the efficiency of acaricides and their mode of application against the cattle tick (*Boophilus microplus*), *Australian Journal of Agricultural Research*, 21(6): 985-1006.

Wild, A. (2019) <https://www.alexanderwild.com/Insects/Honey-Bees/i-VqTmMpg/A> (erişim tarihi; 08.05.2024;14.03).

Wilfert, L., Long, G., Leggett, H.C., Schmid-Hempel, P., Butlin, R., Martin, S.J.M. ve Boots, M. (2016) Deformed wing virus is a recent global epidemic in honeybees driven by *Varroa* mites, *Science*, 351(6273): 594-597.

Winston, M.L. (1991) Development and Nutrition, 46-72, *The Biology of the Honey Bee*, Harvard University Press, London, 293s.

Yarsan, E., Yilmaz, F., Sevin, S., Akdeniz, G., Celebi, B., Ozturk, S. H., ... ve Pehlivan, S. (2024) Investigation of resistance against to flumethrin using against *Varroa destructor* in Türkiye, *Vet. Res. Commun.*, 1-14.

Yorulmaz, S. ve Recep, A.Y. (2010) Akar ve böceklerde pestisitlerin detoksifikasyonunda rol oynayan enzimler, *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 24(2): 137-148.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad: E*** Ç*****

Uyruk: T.C.

Doğum Yeri ve Tarihi: F***** 1*/1*/19**

Medeni Hali: Bekar

Telefon: 05** 2** 5* 9*

E-posta: e*****@gmail.com

Eğitim

Alınan Derece	Aldığı Kurum/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	Kumluca Anadolu Öğretmen Lisesi	2017
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2021
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2024

Yabancı Dil(ler)

Dil (İngilizce, vs)	Başlangıç	Orta	İleri
Yazma		X	
Konuşma		X	
Anlama			X
Okuma			X

Bilimsel Faaliyetler

Yayın

Research Article. "Genetic Structure of Anopheles sacharovi (Diptera: Culicidae) Populations from Türkiye" <https://doi.org/10.26650/tjbc.1225198>

Hobiler

- Voleybol oynamak
- Resim yapmak
- Seyahat etmek
- Kitap okumak