

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALÜMİNYUM OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN KONAK
***Galleria mellonella* ve ENDOPARAZİTOİD *Pimpla turionella*'nın**
YAŞAM DÖNGÜSÜ İLE KONAK HEMOSİTLERİNE ETKİLERİ

EZGİ ÇOĞAL

KOCAELİ 2022

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALÜMİNYUM OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN KONAK
***Galleria mellonella* ve ENDOPARAZİTOİD *Pimpla turionella*'nın**
YAŞAM DÖNGÜSÜ İLE KONAK HEMOSİTLERİNE ETKİLERİ

EZGİ ÇOĞAL

Dr. Öğr. Üyesi Fevzi UÇKAN
Danışman, Kocaeli Üniv.

.....

Dr. Öğr. Üyesi Serap MERT
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

.....

Doç.Dr. Aylin ER
Jüri Üyesi, Balıkesir Üniv.

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 25.01.2022

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez/proje çalışmada,

- Bu tezin/projenin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu,
- Çalışmanın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm çalışmalarında bilimsel etik ve ilke ve kurallara uygun davrandığımı,
- Bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi,
- Bu çalışmanın Kocaeli Üniversitesi'nin abone olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun olduğunu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Tezin/Projenin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez/proje çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

Bu tez/proje çalışmasının herhangi bir aşaması hiçbir kurum/kuruluş tarafından maddi/alt yapı desteği ile desteklenmemiştir.

Bu tez/proje çalışması kapsamında üretilen veri ve bilgiler Kocaeli Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FMP-2020-2296 no'lu proje kapsamında maddi/alt yapı desteği alınarak gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Ezgi ÇOĞAL

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI

Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/projemin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda belirtilen koşullarla kullanıma açma izninin Kocaeli Üniversitesi'ne verdiğimi beyan ederim. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin/projemin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanımı bana ait olacaktır. Tezin/projenin kendi özgün çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin/projenin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim kurulu tarafından yayınlanan **“Lisanüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi/ Kocaeli Üniversitesi Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü yönetim kurulu kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- Enstitü yönetim kurulu gerekçeli kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir.
- Tezim/projem ile ilgili gizlilik kararı verilmemiştir.

Ezgi ÇOĞAL

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışmamızda alüminyum oksit nanopartiküllerinin konak *Galleria mellonella* ve endoparazitoidi *Pimpla turionellea*'nın yaşam döngüsü ile konak hemositlerine etkisi incelendi. Sonuçlarımız günlük hayatta sıklıkla kullanılan alüminyum oksit nanopartiküllerinin konak *Galleria mellonella*'nın bağışıklık sisteminde toksik etkiler yarattığını göstermiştir.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca tecrübesi ve bilgisiyle bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Fevzi UÇKAN'a,

Yüksek lisans eğitimim ve deneylerimin her aşamasında bana büyük katkısı olan, hoşgörüsü, bilgisi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, bana hem ablalık hem hocalık yapan sevgili Zülbiye DEMİRTÜRK'e,

Lisansüstü eğitimime başladığım ilk günden beri omuz omuza çalıştığım, hiçbir konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen sevgili yol arkadaşım Tuğba Nur ELLİBEŞ GÖKKAYA'ya,

Laboratuvarda birlikte çalışmaktan keyif aldığım, aramıza katıldığı günden itibaren desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili Aslı ESKİN'e,

Hayatımın her alanında yanımda olan, sevgileri, destekleri ve bana olan güvenleri ile beni güçlendiren sevgili AİLEM'e

Teşekkürlerimi Sunarım...

Şubat - 2022

Ezgi ÇOĞAL

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Ağır Metaller.....	5
2.2. Alüminyum	7
2.3. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller	8
2.4. Alüminyum Oksit Nanopartikülleri	10
2.5. <i>Galleria mellonella</i>	13
2.6. <i>Pimpla turionellae</i>	14
2.7. Böcek Bağışıklık Sistemi.....	15
3. MALZEME VE YÖNTEM	18
3.1. Laboratuvar Koşulları	18
3.2. Konak Kültürü	18
3.3. Parazitid Kültürü.....	19
3.4. Alüminyum Oksit Nanopartiküllerinin Kullanılması	20
3.5. <i>Galleria mellonella</i> 'nın Yaşam Döngüsü	20
3.6. <i>Pimpla turionellae</i> 'nin Yaşam Döngüsü	22
3.7. <i>Galleria mellonella</i> Larvasının Total Hemosit Sayısı	23
3.8. <i>Galleria mellonella</i> Hemosit Tipleri.....	24
3.9. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	26
4.1. <i>Galleria mellonella</i> Larvalarının Yaşam Döngüsü.....	26
4.2. <i>Pimpla turionellae</i> 'nin Yaşam Döngüsü	28
4.3. <i>G. mellonella</i> 'nin Total Hemosit Sayısı	30
4.4. <i>G. mellonella</i> 'nin Hemosit Tipleri.....	32
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR.....	38
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nanaopartiküllerin kullanım alanları.....	8
Şekil 2.2. Alüminyum oksit kimyasal yapısı.....	12
Şekil 2.3. Böcek hemosit çeşitleri.....	17
Şekil 3.1. <i>G. mellonella</i> larvaları.....	18
Şekil 3.2. <i>P. turionellae</i> ergin bireyleri.....	19
Şekil 3.3. <i>P. turionellae</i> dişi bireyi.....	20
Şekil 3.4. <i>G. mellonella</i> 'nın larva evresi.....	21
Şekil 3.5. <i>G. mellonella</i> 'nın pupa evresi.....	21
Şekil 3.6. <i>G. mellonella</i> ergin bireyi.....	22
Şekil 3.7. Ergin <i>P. turionellae</i> dışısının konak pupa parazitlemesi.....	22
Şekil 3.8. Neubauer hemositometre lamı.....	23
Şekil 3.9. Neubauer hemositometresi sayım alanı.....	24
Şekil 4.1. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>G. mellonella</i> yaşam döngüsüne etkileri.....	27
Şekil 4.2. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>G. mellonella</i> 'nın ağırlık ve boyuna etkisi.....	28
Şekil 4.3. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>P. turionellae</i> yaşam döngüsüne etkileri.....	28
Şekil 4.4. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>P. turionellae</i> 'nın ağırlık ve boyuna etkisi.....	30
Şekil 4.5. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>G. mellonella</i> total hemosit sayısına etkisi.....	31
Şekil 4.6. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>G. mellonella</i> hemosit tiplerine etkileri.....	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Nanopartiküllerin çevreye salınım şekilleri.....	9
Tablo 4.1. Al ₂ O ₃ NP'lerinin konak <i>G. mellonella</i> 'nın yaşam döngüsüne etkileri.....	26
Tablo 4.2. Al ₂ O ₃ NP'lerinin <i>P. turionellae</i> 'nın yaşam döngüsüne etkileri.....	28
Tablo 4.3. Al ₂ O ₃ NP'lerinin konak <i>G. mellonella</i> 'nın total hemosit sayısına etkisi.....	30
Tablo 4.4. Al ₂ O ₃ NP'lerinin konak <i>G. mellonella</i> 'nın hemosit tiplerine etkisi.....	32



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Gr	:Gram
L	:Litre
mg	:Miligram
mm	:Mililitre
ppm	:Milyonda bir
x	:Çarpı
μ l	:Mikrolitre
μ m	:Mikrometre
/	:Bölü
=	:Eşittir
%	:Yüzde
$^{\circ}$ C	:Santigrat derece

Kısaltmalar

Al	:Alüminyum
Al ₂ O ₃	:Alüminyum Oksit
NP	:Nanopartikül
PBS	:Fosfat tamponlu tuz çözeltisi

ALÜMİNYUM OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN KONAK *Galleria mellonella* VE ENDOPARAZİTOİD *Pimpla turionellae*'NİN YAŞAM DÖNGÜSÜ İLE KONAK HEMOSİTLERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Nanoteknolojinin gelişmesiyle birlikte nanopartikül üretim ve tüketimi de artmaktadır. Günlük yaşamda sıkça karşılaşılan nanopartiküllerin olası toksik etkileri yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiştir. Bir metal oksit nanopartikül olan alüminyum oksit nanopartikülleri endüstri, tıp, kozmetik gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle canlılar üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkiler belirlenmelidir.

Çalışmamızda alüminyum oksit nanopartiküllerinin konak *Galleria mellonella*'nın yaşam döngüsüne, total hemosit sayısına, hemosit tiplerine ve *Pimpla turionellae*'nin yaşam döngüsüne etkileri incelendi.

G. mellonella larvaları 50, 100, 500 ve 1000 ppm alüminyum oksit nanopartikülü içeren diyet ile beslendi. Elde edilen sonuçlara göre alüminyum oksit nanopartiküllerinin *G. mellonella*'nın hemosit sayısını azalttığı, hemosit tiplerinden granülosit, prohemosit, sferülosit ve önositoid sayısının tüm dozlarda azaldığı, plazmatosit sayısının ise arttığı tespit edildi. Ayrıca *G. mellonella* ve *P. turionellae*'nin ergin yaşam süresinde azalmaya, ergin çıkış süresinde ve puplaşma süresinde ise kısaltmaya neden olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar alüminyum oksit nanopartikülünün model organizma *G. mellonella*'nın hücresel bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı etkileri olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum Oksit Nanopartikülü, *Galleria mellonella*, Hemosit, Nanoteknoloji, *Pimpla turionellae*.

EFFECTS OF ALUMINUM OXIDE NANOPARTICLES ON THE LIFE CYCLE AND HEMOCYTE OF THE HOST *Galleria mellonella* AND ENDOPARASITOID *Pimpla turionellae*

ABSTRACT

With the development of nanotechnology, the production, and consumption of nanoparticles increases in direct proportion. The studies show that the possible toxic effects of nanoparticles are frequently encountered in daily life. For instance, aluminum oxide nanoparticles which are metal oxide nanoparticles, are widely used in many fields such as industry, medicine, and cosmetics. Therefore, the negative effects on living creatures should be determined. In our study, the effects of aluminum oxide nanoparticles on the life cycle of the host *Galleria mellonella*, the total number of hemocytes, hemocyte types, and the life cycle of *Pimpla turionellae* were investigated.

Preliminarily, *G. mellonella* larvae were fed a diet containing 50, 100, 500, and 1000 ppm aluminum oxide nanoparticles. According to the obtained results, it was determined that aluminum oxide nanoparticles decreased the hemocyte number of *G. mellonella*, the number of hemocyte types such as granulocyte, prohemocyte, spherocytes, and eucoptoid decreased at all doses, while the number of plasmatocytes increased. In addition, it was determined that *G. mellonella* and *P. turionellae* caused a decrease in adult life span, and a shortened adult emergence and pupation time. These results demonstrate that the aluminum oxide nanoparticle has suppressive effects on the cellular immune system of the model organism *G. mellonella*.

Keywords: Aluminum Oxide Nanoparticle, *Galleria mellonella*, Hemocyte Nanotechnology, *Pimpla turionellae*

1.GİRİŞ

Özellikle sanayi devriminden sonra artan çevre kirliliği günümüzün büyük bir sorunu haline gelmiştir. Bu sorunun en önemli nedenlerinden biri de ağır metallerdir (Chouhan ve diğ.,2017; Tunçsoy, 2019). Ağır metaller günlük yaşamda sıkça karşılaşılan toksik maddelerden biridir (Orisakwe ve diğ., 2001, Kalender ve diğ., 2013). Vücuda beslenme, solunum ve deri yoluyla alınırlar vücuttan atılmaları ise oldukça zordur. Biyolojik olarak parçalanamayan ve vücutta kalıcı olan ağır metaller canlı sağlığını tehdit etmektedir (Zhao ve diğ., 2014). Bir ağır metal olan alüminyum (Vigneri ve diğ., 2017) çevresel şartlara ve zorlu iklim koşullarına olan dayanıklılığı, kolay şekil alabilmesi, hafif ve uzun ömürlü olması nedeniyle günlük hayatta sıkça tercih edilmektedir (Alan, 2008).

Alüminyumun oksijen ile tepkimesinden meydana gelen alüminyum oksit (Al_2O_3) nanopartikülleri (NP) fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle birçok uygulamada diğer NP'lere kıyasla daha fazla ilgi görmektedir (Burklew ve diğ., 2012). NP'ler 1-100 nm arasında boyutlara sahip yapılardır (Remedios ve diğ., 2012). Sağlık, kimya, kozmetik ve endüstri gibi alanlarda kullanılan birçok ürünün içerisinde bulunmaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılan NP'lerin, çevre ve sağlık üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Al_2O_3 ve diğer NP'lerin toksik etkilere yol açarak canlılarda farklı sistemlere zarar verdiği bilinmektedir (Kovriznych ve diğ., 2013; Pakrashi ve diğ., 2014; Benavides ve diğ., 2016). Bu nedenle Al_2O_3 NP'ü kullanımının çevre ve canlılar üzerindeki etkileri dikkate alınmalı ve araştırılmalıdır.

Büyük balmumu güvesi olarak da bilinen *Galleria mellonella* (Lepidoptera:Pyralidae) arıcılık sektöründe büyük zararlara neden olan bir böcek türüdür (Ellis ve diğ., 2013). Yarattığı olumsuz etkiler nedeniyle kontrolü, biyolojisi, fizyolojisi ve davranışı başta olmak üzere birçok çalışma yapılmıştır (Maguire ve diğ., 2016; Er ve diğ., 2017; Yücel ve Kayış, 2019). Konak *G. mellonella* aynı zamanda üretiminin kolay ve hızlı olması, etik uygunluğa sahip olması ve ekonomik açıdan avantajlı olmasından dolayı *in vivo* çalışmalarda kullanılan önemli bir model organizmadır (Cook ve Mcarthur, 2013).

Böceklerin ve memelilerin bağışıklık sistemi büyük benzerlik göstermektedir. Böceklerle yapılan bilimsel çalışmalar memelilerle yapılanlara kıyasla daha ekonomik ve etikdir. Aynı zamanda memelilere en yakın sonucu böcekler verir (Romaraove diğ., 2012).

Omurgalı canlılar, doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemlerine sahipken, omurgasız canlılar olan böceklerde yalnızca doğal bağışıklık sistemi bulunmaktadır (Strand, 1995).

Böcek bağışıklığında önemli rol oynayan ve çeşitli savunma mekanizmalarıyla hücresel bağışıklık sistemine aracılık eden hücrelere hemosit adı verilmektedir (Gupta, 1985; Hirashima ve diğ., 1990; Faulds, 1991; Canyon, 1994). Hemolenf adı verilen dolaşım sıvısında (Rosales, 2011) bulunan renksiz hücreler olan hemositler (Gupta, 1985) enkapsülasyon, pıhtılaşma, nodül oluşumu gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynamaktadır.

Hemosit tipleri farklı böcek türlerinde değişiklik göstermektedir (Rosales, 2011). *G. mellonella*'nın da yer aldığı Lepidoptera takımına ait böceklerde bulunan hemosit tipleri plazmatositler, granülositler, önositoidler, prohemositler ve sferülositlerdir (Riberio ve Brehelin, 2006). Hemositler çevresel etkenlere karşı duyarlıdır. Bu sebeple bazı maddelerin toksik etkileri araştırılırken hemositler kullanılmaktadır. Böcek türüne ait total hemosit sayısı ve tipleri fizyolojik durumlarına ve gelişimsel evrelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Gupta, 1985; Borowska ve Pyza, 2011). Maruz kalınan ağır metalin, hemositler üzerindeki etkileri doza, ağır metalin kimyasal özelliğine ve organizmaya alınma şekline göre değişiklik göstermektedir (Borowska ve Pyza, 2011).

Al₂O₃ NP'leri günlük yaşamın birçok alanında sıkça karşımıza çıkmaktadır. Fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle geniş uygulama alanına sahip Al₂O₃ NP'leri kişisel bakım ürünleri, böcek ilaçları, ambalaj malzemeleri, ısıya dayanıklı mutfak araç gereçleri, ilaç dağıtım sistemleri dahil olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. (Schrand ve diğ., 2010, Sadiq ve diğ., 2011). Nanoboyutlu materyaller arasında en çok üretilen kimyasallardan biri olan Al₂O₃ NP'leri (Poborilova, 2013) yüksek yüzey reaktivitesine sahiptir. Bu özelliği nedeniyle ekosistem üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir (Handy ve diğ., 2008). Al₂O₃ NP'leri toksik etkileri henüz net olarak bilinmemekle birlikte bu konu hakkındaki çalışmalar devam etmektedir (Poborilova, 2013). Çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlama amacı taşımaktadır. Çalışmamızda Al₂O₃ NP'lerinin konak *G. mellonella* ve endoparazitoidi *P. turionelleda*'nın yaşam döngüsü ile konak hemositlerine etkileri incelenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda Al₂O₃ NP'lerinin *G. mellonella*'nın total hemosit sayısına etkileri araştırılmış ancak hemosit tiplerine ve yaşam döngüsü üzerinde oluşturacağı etkiler üzerine herhangi bir

Çalışma yapılmamıştır. Ayrıca alışmamız Al₂O₃ NP'lerinin endoparazitoid tür olan *P. turionellae*'nin yaşam döngüsüne etkilerini incelyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Konak *G. mellonella*'nin aynı zamanda zararlı bir tür olması (Akyol, 2013) sebebiyle mücadele yöntemlerinin geliştirilebilmesi açısından da faydalı olabileceği düşünülmektedir.



2.GENEL BİLGİLER

Nanoteknolojinin yapı taşları olarak kabul edilen NP'ler (Biswas ve Wu, 2012) özellikle son yıllarda temel bilimler, tıp, tarım, elektronik ve çevre gibi birçok alanda sıkça kullanılmaktadır (Chhipa, 2017). Yüzey yapıları, kimyasal bileşimleri, şekilleri ve çözünürlükleri sayesinde birçok alanda sıkça tercih edilen NP'ler (Nel ve diğ., 2017) genellikle bakteriyel ve ökaryotik hücrelerden daha küçüktürler (Doslkoz ve diğ., 2017). Boyutları 1-100 nanometre arasında değişen NP'ler sentezlenerek üretilebileceği gibi doğal yollardan da elde edilebilirler. Organik NP'ler volkanik patlamalar, orman yangınları, fotokimyasal reaksiyonlar, hayvanlar ve bitkiler tarafından üretilebilmektedir (Dahoumane ve diğ., 2017). NP'ler boyutları nedeniyle kendilerinden daha büyük moleküllerden çok farklı özellikler gösterirler. Fiziksel dayanıklılık, elektriksel iletkenlik, manyetizm ve kimyasal reaktivite bu özelliklerden bazılarıdır (Joseph ve Morrison, 2006).

Nanopartiküller basit olarak şu şekilde gruplandırılabilir:

- Karbon bazlı NP'ler
- Yarı iletken bazlı NP'ler
- Metal bazlı NP'ler (alüminyum oksit NP'leri, çinko oksit NP'leri vb.)

Son yıllarda nanoteknoloji alanındaki hızlı gelişmeler NP'lerin günlük yaşantıya daha fazla oranda girmesine neden olmaktadır (Berk ve Akkurt, 2012). Ticari uygulamalardaki artışı nedeniyle istenmeyen maruziyetin ardından NP'lerin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri de hızla artmaktadır (Park ve diğ., 2014). Küçük boyutları dolaşım sistemine girmelerini kolaylaştırarak beyin, kalp, dalak, kemik iliği ve lenf düğümleri gibi birçok organ ve dokuya ulaşmalarına ve birikmelerine neden olmaktadır (Colvin, 2003; Campbell ve diğ., 2004). Araştırmalar NP'lerin merkezi sinir sistemi üzerinde toksik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Güneş kremlerinin içeriğinde yer alan titanyum dioksit NP'lerinin farelerde beyin hasarına neden olduğu tespit edilmiştir (Long ve diğ., 2006). NP'lerin hedef aldığı organlardan biri de akciğerlerdir. Solunum yoluyla akciğerlere alınan NP'ler burada birikerek çeşitli hasarlara neden olabilmektedir (Donaldson ve diğ., 2017). Cho ve arkadaşları çinko oksit NP'lerinin farelerin akciğerlerinde oluşturacağı etkileri araştırmışlardır. Sonuçlara göre çinko oksit

NP'lerine maruz bırakılan farelerin akciğer epitel hücrelerinde hızlı bir artışa ve goblet hücrelerinde gözle görülür bir büyüme gerçekleştiği tespit edilmiştir (Cho ve diğ., 2011).

NP'lerin boyutları bu sürecin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. 100 nm'den küçük NP'ler suda ve havada daha fazla birikmekte, kan, lenf, epitel hücreler ve çeşitli organlara girmektedir. Daha büyük boyutlu NP'ler ise hedef organlara ulaşmadan karaciğer tarafından elimine edilmektedir (Oberdörster, 2010). Partikül boyutunun olası toksisiteyi etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda bir ağır metal olan manganezin (Mn) NP boyutundaki formlarının merkezi sinir sisteminde birikerek Parkinson hastalığına neden olduğu ve ayrıca beyinde dopamin ve reaktif oksijen türlerini (ROS) arttırdığı bildirilmiştir (Olanow, 2004; Hussain ve diğ., 2006).

Alüminyumun oksijen ile tepkimesinden meydana gelen Al_2O_3 NP'leri nanoboyutlu parçacıklar arasında en çok üretilen kimyasallar arasındadır (Jin ve diğ., 2017). Kozmetik, gıda ambalajları, cam ve plastik ürünler, kişisel bakım ürünleri (güneş kremi, deodorant vb.) gibi birçok üründe sıkça kullanılmaktadır (Hanemann ve Szabo, 2010). Al_2O_3 NP'leri vücuda içme suyu, besin, solunum ve cilt teması yoluyla girebilir (Chen ve diğ., 2008). Yapılan çalışmalar sonucu Al_2O_3 NP'lerinin toksik olduğu belirlenmiştir (Benavides ve diğ., 2016). Toksikolojik potansiyelini etkileyen başlıca fiziksel ve kimyasal özellikleri yüzey kimyası, parçacık boyutu, şekil, kristal faz ve çözünme özellikleridir (Gatoo ve diğ., 2014).

İnşaat, otomotiv, elektrik ve uçak endüstrisi gibi birçok alanda kullanılan alüminyumun da dahil olduğu ağır metallerin canlılar ve çevre üzerindeki etkilerini bilmek oldukça önemlidir. Bu nedenle ağır metaller ve özellikleri tanımlanmalıdır.

2.1. Ağır Metaller

Yüksek atomik kütleli elementler olarak tanımlanan ağır metaller (Hawkes, 1997) işlevleri ve kimyasal özellikleri bakımından farklılık gösteren heterojen elementler grubudur (Kiran ve diğ., 2021). Özgül ağırlığı 5 g/cm³'ten fazla olan bir başka tabirle sudan en az 5 kat daha yoğun olan ağır metaller günlük yaşamda sıkça karşılaşılan toksik maddelerden biridir (Orisakwe ve diğ., 2001, Kalender ve diğ., 2013). Ağır metallerde örnek olarak demir (Fe), kurşun (Pb), alüminyum (Al), cıva (Hg), arsenik (As) ve çinko (Zn) verilebilir (Vigneri ve ark., 2017).

Ağır metaller esansiyel ve esansiyel olmayanlar şeklinde sınıflandırılırlar (Kiran ve diğ., 2021). Esansiyel ağır metaller canlı metabolizmasında önemli rol oynar. Örneğin demir (Fe) oksijen taşınmasında rol oynamak üzere hemoglobinin yapısına katılır. Ancak yüksek miktarda bulunması hücresel hasara neden olmaktadır (Bharathi ve diğ., 2008). Bakır, çinko nikel, selenyum gibi bazı metaller kofaktör olarak hormon ve vitaminlerin yapısına katılmaktadır. Ancak bu metaller gerekli konsantrasyondan fazla bulunurlarsa toksik etki gösterirler ve canlı sağlığını olumsuz yönde etkilerler (Kiran ve diğ.,2021) esansiyel olmayan ağır metaller (cıva ve arsenik gibi) ise düşük konsantrasyonlarda bile toksik etki gösterirler (Jarup, 2003; Özbolat ve Tuli, 2016). Tarımda kullanılan pestisitler, ağır endüstri kuruluşları, madencilik ve fosil yakıt kullanımı ağır metal birikiminin kaynakları arasındadır (Florea ve Büsselberg, 2006). Vücuda beslenme, deri ve solunum yoluyla alınan ağır metaller biyolojik olarak parçalanamazlar vücutta kalıcı olurlar ve canlı sağlığını tehdit ederler (Zhao ve diğ., 2014). Organizmada birikmeleri sonucu etkili dozlara ulaştıklarında ciddi hastalıklara hatta ölüme sebep olabilirler. Oluşacak toksik etki ağır metalin dozuna, süresine, maruz kalma şekline ve metalin kimyasal özelliklerine göre değişir (Hughes, 2006). Aynı zamanda etki seviyeleri maruz kalan canlıya, canlının fizyolojik özelliklerine, yaşına, cinsiyetine ve genetik geçmişine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Balmain ve Harris, 2000). Ağır metallerin sebep oldukları toksik etkiler; kimyasal reaksiyonlar ve yapı taşları üzerine etkiler, alerjen, kanserojen, mutajen ve spesifik etkiler olarak sıralanabilirler (Bakar ve Baba, 2009). Ağır metallerin toksik etkisini belirlemek için yapılan *in vivo* çalışmalarda, böceklerde mutagenез ve immün sistem, zebra balığı embriyolarında gelişimsel anomalilikler, omurgalılarda akciğer fonksiyonları farelerde hepatotoksisite çalışılmaktadır (Armstrong ve diğ., 2013).

Çinko, bakır, manganez, selenyum ve kobalt gibi bazı ağır metaller hücresel solunumda oksidatif hasara karşı koruma ve bağışıklık, apoptoz ve hücre sinyali gibi biyolojik süreçlerde önemli roller oynarlar. Bu ağır metallere yüksek konsantrasyonlarda maruz kalmanın akut zehirlenme ve kanser gibi kronik hastalıklarla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (Lim ve diğ., 2019). Reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oksidatif ve nitratif stresi indükleyerek kanser oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (Matés ve diğ., 2010). Ağır metal toksisitesi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuyla ilişkilidir. ROS artışı genellikle oksidatif strese neden olur ve bu da canlıda farklı sistemlerde hücresel hasara sebep olur (Méndez-Armenta ve diğ., 2011). Hsueh ve

arkadaşları 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada düşük dozda uzun süreli arsenik maruziyetinin prostat kanseri riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise içme suyu ile krom alımının mide kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (Beaumont ve diğ., 2008; Smith ve Steinmaus, 2009).

2.2. Alüminyum

Alüminyum (Al), oksijen ve silisyumdan sonra atmosferde ve suda en fazla bulunan elementtir (Barabasz ve diğ., 2002). Periyodik cetvelin III-A grubunda yer alan ve bir ağır metal olan alüminyum yer kabuğunun %8'ini oluşturduğu gibi besinlerde, suda ve hayvansal dokularda da bulunur (Koivistoinen, 1980). Al doğada alüminyum oksit (Al_2O_3), alüminyum sülfat (Al_2SO_4)₃ ve alüminyum klorür ($AlCl_3$) gibi alüminyum tuzları formunda bulunur (Alkan ve diğ., 2006). Fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı birçok alanda sıkça tercih edilmektedir. Çevresel şartlara ve zorlu iklim koşullarına olan dayanıklılığı, kolay şekil alabilmesi, hafif ve uzun ömürlü olması Al'ın sık tercih edilme sebeplerinden sadece bazılarıdır (Alan, 2008).

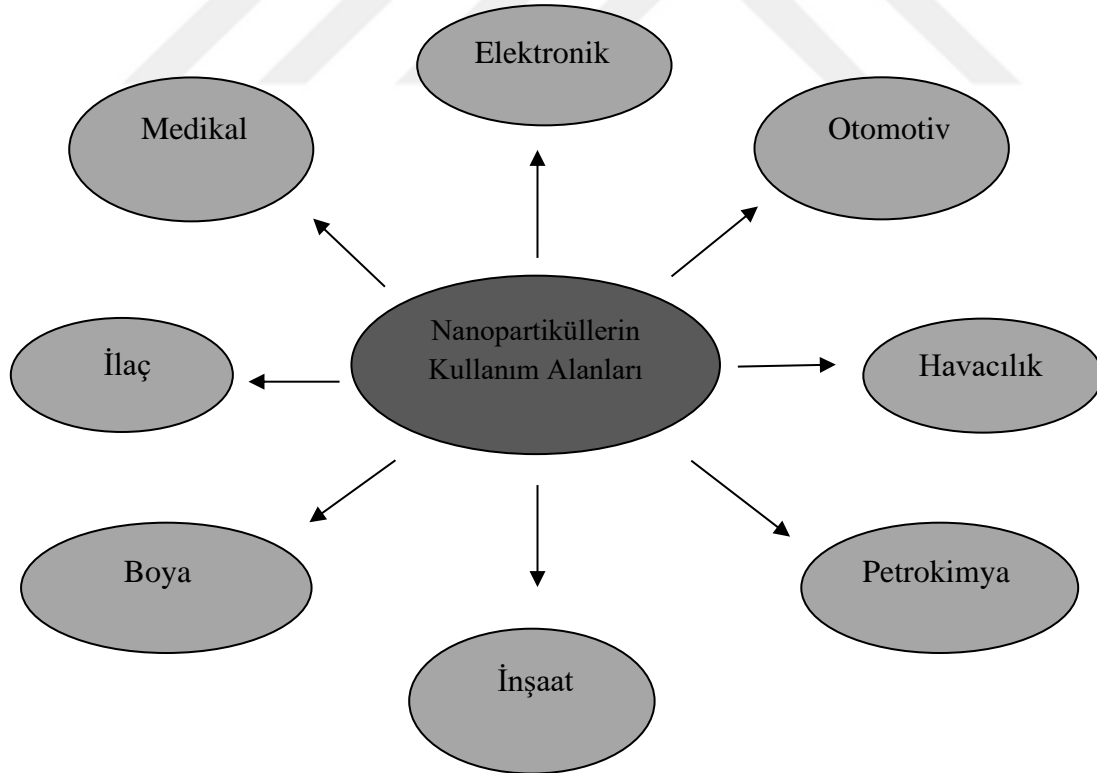
Al zehirli ağır metallere kıyasla daha az zararlı bir element olsa da vücuda yüksek konsantrasyonlarda alınması toksik etki yaratmaktadır (Yalçın, 2009). İlaçlar, Al kaplarla kontamine olmuş yiyecek ve içecekler, içme suları ve kozmetik ürünleri alüminyumun vücuda alınmasına neden olan başlıca etkenlerdir (Tayfur ve diğ., 2002, Wilhelm ve diğ., 2001). Al vücutta farklı sistemlerde birikerek hasara neden olmaktadır. Bu sistemlerin başında sinir sistemi gelmektedir. 1800'lü yıllarda yapılan çalışmalar Al'ın nörotoksik bir metal olduğunu göstermiştir (Suwalsky ve diğ., 1999). Al'ın nörotransmitter maddeler olan ve sinir sinyali iletiminde önemli rol oynayan kolin ve dopamin yapımlarının inhibitörü olduğu bilinmektedir (Hofstetter ve diğ., 1987; Kim ve diğ., 2007).

Yapılan bir çalışmada Al'ın bu etkisinin yüksek konsantrasyonlarda maruziyeti sonucunda kısa süreli bellek oluşumunu olumsuz etkilediği belirlenmiştir (Kim ve diğ., 2007). Platt ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada Al'ın inflamasyonu tetiklemesi sonucu öğrenme ve bellek ile ilgili sorunların oluştuğunu ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalarla Al'ın immün sistem üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Bu araştırmaların birçoğu Al'ın bağışıklık sistem üzerinde olumsuz etkiler yarattığını göstermiştir (Khalaf ve diğ., 2008, Zhu ve diğ., 2011).

2.3. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller

Nanoteknoloji maddenin atomik, moleküler veya makromoleküler düzeyde araştırılması ve geliştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Biswas ve Wu, 2012). Nanoteknoloji kavramı ilk kez 1959 yılında fizikçi Richard Feynman tarafından kullanılmıştır (Maynard ve diğ., 2006). 1974 yılında ise Japon araştırmacı Norio Taniguchi nanoteknolojinin, bir molekül ya da bir atomdan bir maddenin ayrılması, birleşmesi ve şekil değiştirmesi süreçlerinden oluştuğunu bildirmiştir (Remédios ve diğ., 2012).

NP'ler, nanoteknolojinin yapı taşları olarak kabul edilir (Biswas ve Wu, 2012). Boyutları 1-100 nanometre arasında değişen NP'ler boyutlarından dolayı yüksek reaktiviteye ve yüzey/hacim oranına sahiplerdir (Remédios ve diğ., 2012). NP'ler küçük boyutları ve buna bağlı olarak gösterdikleri işlevsellikler nedeniyle endüstri, tıp, kozmetik gibi birçok alanda sıkça kullanılmaktadır (Kwaak ve An, 2015). Örneğin Al_2O_3 NP'leri endüstri ve kişisel bakım ürünlerinde, gümüş NP'leri gıda ambalajlarında, dezenfektanlarda ve birçok ev aletinde kullanılmaktadır.



Şekil 2.1. Nanopartiküllerin Kullanım Alanları (Shaw, 2011).

NP'ler doğaya volkanik patlamalar, hidrotermal bacalar, orman yangınları, çökeltme reaksiyonları ve birçok biyolojik süreç sonunda salınır (Farré ve diğ., 2011). NP'leri metal bazlı nanomateryaller, karbon bazlı nanomateryaller, yarı iletken bazlı nanomateryaller şeklinde üç grupta incelemek mümkündür (Lewinski ve diğ., 2008). Metal oksit NP'leri başta teknoloji alanında olmak üzere biyomedikal uygulamalarda, dekontaminasyon ve ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılmaktadır (Corr, 2013). Aynı zamanda çalışmamızda da kullandığımız Al₂O₃ NP'leri yaygın olarak kullanılan metal oksit nanopartiküllerindendir (Aitken ve diğ., 2006). Metal oksit NP'leri geniş kullanım alanına sahip olsa da yapılan çalışmalar bu NP'lerin toksik etkilerinin olabileceğini göstermektedir (Durán ve Seabra, 2015).

Tablo 2.1. Nanopartiküllerin çevreye salınım şekilleri (Farré ve diğ, 2011).

NANOPARTİKÜLLERİN ÇEVREYE SALINMA ŞEKİLLERİ			
	Doğal Nedenler	Teknolojik Nedenler	İnsan Kaynaklı Nedenler
TOPRAK	1. Doğal organik materyallerin birikimi 2. Nanomineraller (örn: nano Fe ₂ O ₃) 3. Biyolojik kökenli materyaller (örn: uranyum bakımından zengin uraninite)	1. Nanoteknolojik üretim süreçleri ve nanoteknolojik atıklar	1. Endüstriyel salınımlar 2.Çeşitli yanma süreçleri
SU	1. Metal-sülfidnanoparçacıklar 2. Sulu demir 3. Manganez oksit	1. Nanoteknolojik üretim süreçleri ve nanoteknolojik atıklar	1. Atmosfer kaynaklı birikim
HAVA	1. Hidrotermal bacalar 2.Fotokimyasal reaksiyonlar sonucu kayaçların parçalanması 3. Biyolojik süreçler 4. Volkanik patlamalar 5.Yeryüzü sularında UV bozunması 6. Çekirdeklenme süreci	1.Nanoteknolojik üretim süreçleri ve nanoteknolojik atıklar	1.Su kaynaklarından emilim ve taşınma 2.Atmosfer kaynaklı birikim

Das ve arkadaşları (2019), yaptıkları bir çalışmada alüminyum oksit, titanyum dioksit ve çinko oksit gibi oksit parçacıklarının böcek öldürücü etkilerini pirinç biti olan *Sitophilus oryzae* üzerinde denemişlerdir. Çinko oksit ve titanyum dioksit NP'lerinin 2 ppm dozda ve 14 günün sonunda %90'lık ölüm oranına ulaşıldığı gözlenmiştir. Al₂O₃ NP'lerinin ise 1 ppm dozda ve 5. günde *Sitophilus oryzae* erginlerinde %90'ın üzerinde ölüme neden olduğunu belirlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada gümüş NP'lerinin ipekböceği üzerindeki toksik etkileri incelenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda gümüş NP'leri ile beslenen ipekböceklerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açarak oksidatif strese neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca gümüş NP'lerinin ipekböceğinde protein aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir (Chen ve diğ., 2019).

Araştırmacılar NP'lerin konsantrasyon ve maruziyet süresine bağlı olarak kanserojen ve sitotoksik olabileceğini, hücre büyümesini baskılayabileceğini ve hücre ölümüne (apoptoza) neden olabileceğini göstermişlerdir (Kwaak ve An, 2015). Küçük boyutlu ve reaktif yapıda olmaları NP'lerin hücre içine girişini kolaylaştırmakta, kan ve lenf dolaşımı ile kalp, beyin ve karaciğer gibi hayati öneme sahip organların hücrelerinde birikerek stres oluşumuna ve buna bağlı olarak hücre ölümüne neden olabilmektedir (Campbell ve diğ., 2004).

2.4. Alüminyum Oksit Nanopartikülleri

NP'ler özellikle son yıllarda çeşitli ticari ve endüstriyel uygulamalarda geniş çapta kullanılmaya başlamıştır. Araştırmalara göre metal oksit NP'lerinin üretimi 2012 yılında 2,70,041 ton iken ilerleyen yıllarda bu rakamın 16,63,168 tona kadar yükseleceği tahmin edilmektedir (Yang ve diğ., 2012).

Alüminyum oksit nanopartikülleri bir diğer adıyla alümina dünya nanopartikül pazarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (Rittner, 2002). Alüminyumun oksijen ile tepkimesinden meydana gelen (Pehlivan, 2018) ve Al₂O₃ formülüne sahip alüminyum oksit NP'leri nano boyutlu parçacıklar arasında en çok üretilen kimyasallar arasındadır (Poborilova, 2013). Future Markets'in 2013 yılında belirttiğine göre 2010 yılında 42.000 ton üretilen Al₂O₃ 2020'de yaklaşık 2,5 katına çıkarak ciddi oranda bir büyüme göstereceği düşünülmektedir.

Al₂O₃ NP'leri başlangıçta sadece otomotiv ve metalurji endüstrilerinde kaplama ve aşındırıcı malzeme olarak kullanılmıştır (Federation of Alüminum Consumers in Europe, 2017). Ancak son yıllarda kişisel bakım ürünleri, böcek ilaçları, ambalaj malzemeleri, ısıya dayanıklı mutfak araç gereçleri, ilaç dağıtım sistemleri dahil olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Schrand ve diğ., 2010, Sadiq ve diğ., 2011). Al₂O₃ NP'leri aşınmaya ve güçlü asit-alkali içeren malzemelere karşı dayanıklıdır, kolay şekil alabilir, yüksek dayanıklılığa ve sertliğe sahiptir bu da onu yüksek sıcaklığa maruz kalacak ürünlerin yapımında kullanılacak birinci sınıf bir malzeme haline getirmiştir (Burklew ve diğ., 2012). Yüksek saflıkta homojen bir toz olan Al₂O₃ NP'leri spesifik fiziksel ve kimyasal özelliklerine sahiptir (Stadler ve diğ., 2010), bu özellikler nedeniyle endüstriyel, tarımsal ve tıbbi alanlarda geniş bir uygulamaya sahiptir (Willhite ve diğ., 2014).

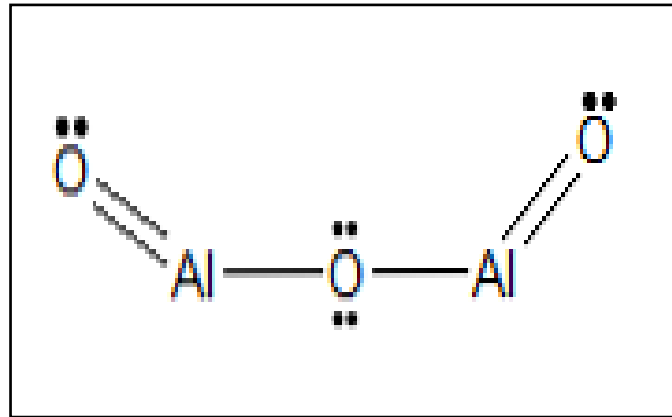
Al₂O₃ NP'lerinin kullanımının artmasıyla çevreye salınımı da büyük ölçüde artmıştır. Bu artış Al₂O₃ NP'lerinin su, toprak ve hava gibi farklı yerlerde birikmesine yol açmaktadır (Nogueiraa ve diğ., 2020).

Vücuda içme suyu, besin, solunum ve cilt teması yoluyla giren Al₂O₃ NP'leri (Chen ve diğ., 2008) genel olarak çok yüksek yüzey reaktivitesine sahiptir bu da sağlık ve çevre üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği anlamına gelmektedir (Handy ve diğ., 2008). Al toksisitesi nispeten iyi bilinirken, Al₂O₃ NP'lerinin toksik etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir ve bu konu hakkındaki çalışmalar devam etmektedir (Poborilova, 2013). Fizikokimyasal özelliklerin tanımlanması Al₂O₃ NP'lerinin toksik etkilerini belirlemek için gereklidir. Toksikolojik potansiyeli etkileyen başlıca fizikokimyasal özellikler: partikül büyüklüğü, agregasyon durumu, şekil, kristal faz, kimyasal bileşim, yüzey kimyası, çözünme özellikleri, yüzey alanı ve gözenekliliktir (Gatoo ve diğ., 2014). Çeşitli çalışmalarda tartışılan bu fizikokimyasal niteliklerin özellikle partikül çapı, yüzey alanı ve agregasyon derecesinin kültür ortamındaki birikmeye bağlı olarak memeli hücrelerine karşı toksisiteyi etkilediği belirtilmiştir (Nemmar ve diğ., 2013, Bour ve diğ., 2015, Vinardell ve diğ., 2015). Araştırmacılar Al₂O₃ NP'lerinin mikroalgler dahil olmak üzere çeşitli sucul organizmalarda toksik etkilere neden olabileceğini bildirmişlerdir (Kovrižnych ve diğ., 2013; Pakrashi ve diğ., 2014; Benavides ve diğ., 2016).

Ayrıca *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Psödo manas* gibi ekotoksisite testi için kullanılan model organizmalarda Al₂O₃ NP'lerinin toksik etkileri gözlenmiştir (Jiang ve diğ., 2009, Sadiq ve diğ., 2014). Yapılan araştırmalar Al₂O₃ NP'lerinin mikronükleus oluşum sıklığını etkileyerek kromozomal kayıplara ve çeşitli mutasyonlara neden olduğunu göstermektedir (Di Virgilio ve diğ., 2010).

Al₂O₃ NP'leri küçük boyutlarından dolayı merkezi sinir sistemine ulaşabilir ve nörodejeneratif hasarlara neden olabilir (Wang ve diğ., 2002). Yapılan bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda Al₂O₃ NP'ü enjekte edilen sıçanların beyinleri incelenmiştir. Sonuçlar Al₂O₃ NP'lerinin sıçan beyinde kan-beyin bariyerine ulaşarak endotelial hücrelerin yapısında bozulmalar meydana getirdiğini, mitokondriyal membran potansiyelini değiştirdiğini ve hücrel oksidatif stresi indüklediğini göstermiştir (Chen ve diğ., 2008).

Kara ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada Al₂O₃ NP'lerinin büyük balmumu güvesi olarak da bilinen konak tür *Galleria mellonella*'nın total hemosit sayısına etkisini incelemişlerdir. Sonuçlara göre bütün deney gruplarında hemosit sayılarında farklılıklar gözlenmiştir. Bu sonuçlar Al₂O₃ NP'lerinin böcekler üzerinde de toksik etkiler gösterebileceğini ifade etmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar Al₂O₃ NP'lerinin canlılar üzerinde toksik etkiler gösterebileceğini ve bu toksik etkilerin maruziyet şekline, dozuna, birikimine ve canlının fizyolojik özelliklerine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (Morsy ve diğ., 2013).



Şekil 2.2. Alüminyum oksit kimyasal yapısı

2.5. *Galleria mellonella*

Büyük balmumu güvesi *G. mellonella* Lepidoptera takımında yer alan, arı kovanlarına ve arı türlerine zarar veren bir böcek türüdür. Bu özelliği nedeniyle arıcılık sektöründe büyük zararlara neden olmaktadır (Haewoon ve diğ., 1995; Charriere ve Imdorf, 1997). Aynı zamanda holometabol bir böcek türü olan *G. mellonella*'nın yaşam döngüsü, yumurta, larva, pup ve ergin olmak üzere 4 dönemden oluşur (Akyol, 2013). Konak *G. mellonella* üretimi kolay ve hızlı, yaşam döngüsü kısa, ekonomik ve etik uygunlağa sahip bir böcek türüdür. Bu nedenle *in vivo* çalışmalarda önemli bir model organizma haline gelmiştir (Cook ve Mc Arthur, 2013).

G. mellonella 'nın sistematikteki yeri şu şekildedir:

- Alem: Animalia
- Şube: Arthropoda
- Sınıf: Insecta
- Takım: Lepidoptera
- Üstfamilya: Pyraloidea
- Familya: Pyralidae
- Altfamilya: Galleriinae
- Cins: *Galleria* (Fabricius, 1798)
- Tür: *Galleria mellonella* (Linnaeus, 1758)

G. mellonella arı yetiştiriciliği yapılan tüm bölgelerde olumsuz etkilere yol açan küresel zararlılar arasında ikinci sırada yer almaktadır (Selçukoğlu, 1999). Bu türe ait larvaların arı kovanları üzerinde sebep olduğu olumsuz etkilerden dolayı biyolojisi, davranışı, fizyolojisi, ekolojisi ve kontrolü üzerine birçok araştırma yapılmıştır (Maguire ve diğ., 2016; Er ve ark., 2017; Yücel ve Kayış, 2019). Konak tür *G. mellonella*'nın model organizma olarak kullanıldığı çalışmalarda; fare ve diğer memeli hücre kültürü ile karşılaştırmalı toksisite analizleri için, çeşitli patojenlerin virülans değerlendirmeleri için, antifungal ve antibakteriyel çalışmalarda *in vivo* model olarak kullanıldığı bilinmektedir (Kelly ve Kavanagh, 2011; Maguire ve diğ., 2016).

G. mellonella'nın ergin bireyleri nokturnal böceklerdendir. Gündüzleri karanlıkta saklanırlar geceleri ise aktiflerdir. Ergin dişi bireyler çiftleştiklerinde yaklaşık 50-150

yumurta bırakır. Bu sayı ömürleri boyunca 600-700'e kadar çıkabilmektedir (Akyol, 2013). Yumurtalar beyaz krem renk aralığında, yumurta çapı yaklaşık 0,40 mm ve yaklaşık 0,45 mm boyundadır. Bu nedenle çıplak gözle görmek oldukça zordur (Charriere ve Imdorf, 1997). Uygun ortam koşulları sağlandığında (bağıl nem %29-33, optimum sıcaklık 29-35 °C) larvalar yaklaşık 8-15 günde çıkar. Gelişimleri sıcaklık, besin ve nem oranına bağlı olan larvalar 7 larval evreye sahiptir. Yaklaşık 40 günde larval gelişimlerini tamamlar ve ortalama 28 mm'ye kadar gelişebilirler. Gelişimlerini tamamlayan larvalar pupa evresine geçer (Çağlar ve Tutkun, 2001). *G. mellonella* pupal dönemde beslenmez, ekonomik kayıplara larval dönemde neden olur. Pupalar sarı ve turuncu renkler arasındadır. Pupal dönem ortam koşullarına bağlı olarak 7-15 gün arasında sürmektedir. Pupadan çıkan ergin bireyler ortalama 24 saat içinde çiftleşir. Erkek bireyler dişi bireylere oranla daha küçüktür. Ortam şartlarına bağlı olarak dişi bireyler 1-3, erkek bireyler ise 2-4 hafta yaşar ve bu evrede beslenmezler (Charriere ve Imdorf, 1997).

2.6. *Pimpla turionellae*

Parazitoid türler beslenme davranışına göre ektoparazitoid ve endoparazitoid olmak üzere iki gruba ayrılır (Godfray, 1994). Yumurtalarını konağın üzerine bırakan ve konak vücudundan beslenen parazitoidler ektoparazitoiddir. Yumurtasını konak içine bırakıp konaktan beslenen parazitoidler ise endoparazitoiddir. Dişi parazitoid konağa birden fazla yumurta bırakıyorsa ve bu yumurtadan birden fazla ergin birey geliyorsa bunlara gregarparazitoid denir. Konağa dişi parazitoid tarafından birden fazla yumurta bırakılıyor ama sadece bir ergin birey geliyorsa bunlara soliterparazitoid denir (Godfray, 1994). Hymenoptera endoparazitoidi bir tür olan *P. turionellae* (L.), Lepidoptera ordosunun farklı türlerinin pupunu parazitleyen polifaj bir parazit olduğundan önemli bir biyolojik mücadele ajanıdır (Sandlan, 1982).

P. turionellae'nin sistematikteki yeri şu şekildedir:

- Alem: Animalia
- Şube: Arthropoda
- Sınıf: Insecta
- Takım: Hymenoptera
- Üstfamilya: Ichneumonoidea
- Familya: Ichneumonidae

- Altfamilya: Pimplinae
- Cins: *Pimpla*
- Tür: *Pimpla turionellae* (Linnaeus, 1758)

Parazitoid larvaları konak hemolenfi ile beslenip larva evresini tamamladıktan sonra pupadan çıkarlar. Ergin evreye ulaşan dişiler ortalama 3-6 gün içinde yumurtalarını pupalara bırakacak seviyeye ulaşırlar. *P. turionellae* dişisinin bıraktığı yumurtanın konak pupasından erginleşme süresi konağın büyüklüğüne ve parazitoidin cinsiyetine bağlıdır. Bu süre erkeklerde 16-18 gün dişilerde ise 17-19 gün arasında değişmektedir. Pupa döneminde göz ve anten oluşmaya başlar. Yaşam süreleri ise ortalama 50-60 gün arasında değişiklik göstermektedir (Kansu ve Uğur, 1984; Uçkan ve Gülel, 1990).

Parazitoitler biyolojik mücadelede kullanılan ajanlar arasında en uygun ve en az riske sahip türlerdir (Andow ve diğ., 1997). Birçoğu Diptera ve Hymenoptera da olmak üzere Coleoptera ve Hemiptera takımlarında da parazitoit türler bulunmaktadır (Godfray, 1994). Gelişimleri için konak türden faydalanan parazitoit türler aynı zamanda konak türün bağışıklık, endokrin sistemlerinde ve gelişimlerinde zararlara neden olurlar (Beckage ve Gelman, 2004). Hymenoptera parazitoit türler konaklarının ölümüne neden olurlar ve yumurta ve larvalarının konak üzerinde veya içerisinde gelişmelerini sağlamak için çeşitli fizyolojik özellikler gösterirler (Godfray, 1994). Bu özellikler konak hareketinin kısıtlanması veya durdurulması, konak gelişiminin yavaşlatılması veya durdurulması gibi etkileri kapsamaktadır.

Konak-endoparazitoit ilişkisindeki süreç şu şekilde işlemektedir:

- Ergin döneme ulaşmış dişi parazitoit tarafından konak türe yumurta bırakılması,
- Parazitoit türün parazitlenme davranışına göre konak türde meydana gelen metabolik ve fizyolojik değişiklikler,
- Konak türün ölmesi ve oluşan parazitoit neslinin konak vücut boşluğundan çıkması (Reed ve Brown, 1998).

2.7. Böcek Bağışıklık Sistemi

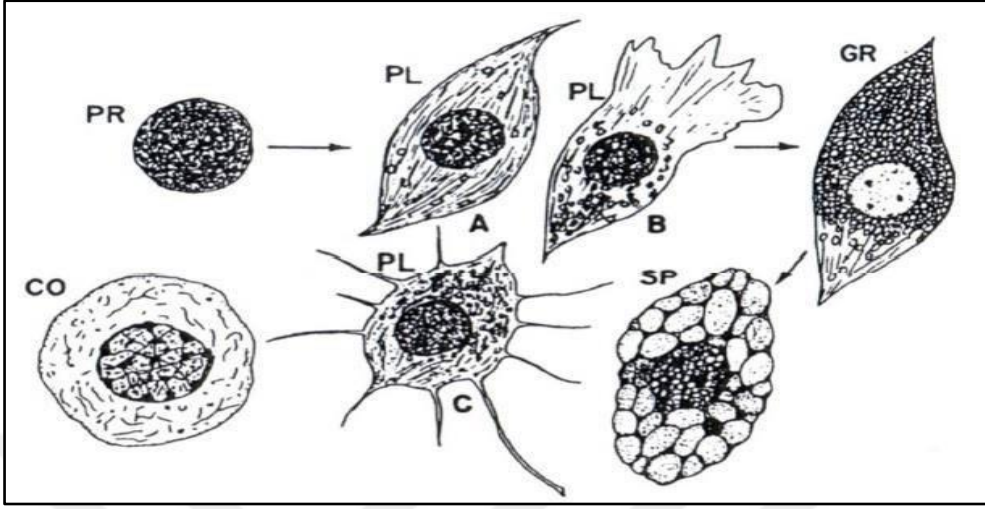
Omurgalı canlılar doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemlerine sahipken omurgasız canlılar olan böceklerde yalnızca doğal bağışıklık sistemi bulunmaktadır (Strand, 1995). Böceklerdeki bağışıklık sistemi humoral ve hücrel yanıt olmak üzere iki farklı gruba

ayrılmaktadır (Rosales, 2011). Humoral savunma sistemi hemolenf melanizasyonu ve pıhtılaşması, reaktif nitrojen ve oksijen ana ürünlerinin üretimi ve antimikrobiyalpeptitler (AMP) içerir (Kannost ve diğ., 2004; Mastore ve diğ., 2015; Shen ve diğ., 2016). Hücrel savunma sistemi ise çeşitli hemosit tipleri ile aracılık ettiği enkapsülasyon, fagositoz ve nodülasyon içerir (Negri ve diğ., 2014; Wu ve diğ., 2016). Böceklerde hemosöl adı verilen vücut boşluğunda dolaşan sıvıya hemolenf adı verilir (Rosales, 2011). Böcek vücudunun yaklaşık %5-40'ını oluşturan hemolenf içerdiği pigmentlerden dolayı sarımsı bir renkte olabileceği gibi renksiz de olabilir. Hemolenf içinde serbest biçimde dolaşan renksiz hücrelere hemosit adı verilir (Gupta, 1985). Hemositler pıhtılaşma, enkapsülasyon, nodül oluşumu, yaraların iyileşmesi, besin maddelerinin taşınması gibi birçok fizyolojik süreçte görev almaktadır. *G. mellonella*'nın da yer aldığı Lepidoptera takımı ile yapılan çalışmalarda prohemosit, granülosit, plazmatosit, önositoid ve sferülosit olmak üzere 5 farklı tipe hemosit tespit edilmiştir (Strand, 2008; Wu ve diğ., 2016).

Hücrel savunmanın tüm basamaklarında görev alan plazmatositler hemolenfte en fazla bulunan hemosit çeşididir (Levin, 2007). Yabancı yüzeylere yapışabilme özelliğinde olan plazmatositler (Lavine ve Strand, 2002). Diğer hemosit çeşitlerine oranla hemolenfte %30-60 arasında bulunmaktadır. Boyları 20-40 µm arasında değişen plazmatositler (Ribeiro ve Brehelin, 2016) hemolenfte tek ya da gruplar halinde bulunmaktadır. Prohemositler kök hücre özelliği göstererek hemosit tiplerinden bir veya daha fazlasına farklılaşabilmektedir (Lavine ve Strand, 2002). Diğer hemositlerle karşılaştırıldıklarında prohemositler hemolenfte %1-7 arasında bulunmaktadır. Hemolenfte bulunan en küçük hemosit tipi olan prohemositler genellikle böceğin larval döneminde fazla bulunur. 4-10 µm boyutunda ve oval görüntüye sahip hemositlerdir (Levin, 2007). Yabancı yüzeylere yapışma ve yayılma özelliği bulunan granülositler yaklaşık olarak hemolenfin %30-60'ını oluşturur (Strand ve diğ., 2006). Boyutları 4-45 µm arasında değişen granülositler fagosit olarak da işlev görmektedir. Hemolenfte en az bulunan hemosit çeşidi olan sferülositler 5-20 µm boyutlarındadır (Hall, 1983).

Fagositoz, melanizasyon ve pıhtılaşmada görevli olan sferülositlermembrana bağımlı küresel hücrelerdir (Levin, 2007). Hemolenfte az miktarda bulunan önositoidler diğer hemositlere oranla en büyük yapıda olan hücrelerdir (Hall, 1983). Boyutları yaklaşık 54

μm olan önositoidler hemolenfte %1-2 oranında bulunur. Önositoidler fenoloksidaz enziminin ana bileşenleridir (Lavine ve Strand, 2002; Vogelwheith ve diğ., 2016).



Şekil 2.3. Böcek hemosit çeşitleri PR: Prohemosit, PL: Plazmatosit, GR: Granülosit, Sp: Sferosit, Co: Önositoit (Nation, 2002)

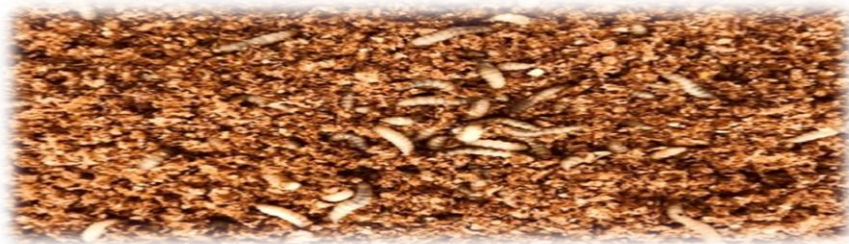
3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Laboratuvar Koşulları

Konak ve parazitoid kültürleri Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Hayvan Fizyolojisi Laboratuvarında yetiştirildi. Kültür devamlılığının sağlanmasında ve deneyler süresince laboratuvarında $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, 60 ± 5 bağıl nem ve 12: 12 saat (Aydınlık: Karanlık) ışıklandırma şartları sağlandı. Nem değerleri ve sıcaklık, nem ölçer ve termometre ile devamlı olarak takip edildi. Aydınlık ve karanlık süresi fotoperiyot cihazlar kullanılarak ayarlandı.

3.2. Konak Kültürü

Deneylemizde konak olarak büyük balmumu güvesi *G. mellonella* kullanıldı. Konak *G. mellonella* kültürünün devamlılığı için, içinde doğal kararmış petek bulunan 1 lt'lik kavanozlara 4 erkek ve 4 dişi *G. mellonella* erginleri koyulup hava sirkülasyonunu önlemeyecek şekilde bir bez ve paket lastiği ile kapatıldı. Kavanozlar $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, 60 ± 5 bağıl nem ve 24 saat karanlık ortam şartlarında laboratuvarında muhafaza edildi. Yumurtadan yeni çıkan larvaların beslenebilmesi için, Sak ve diğerlerinin (2006) önerdiği sentetik besinin kepek miktarının değiştirilmiş hali kullanıldı. Bu şekilde hazırlanan sentetik besin içeriğine çeşitli dozlarda hazırlanmış (50 ppm, 100 ppm, 500 ppm ve 1000 ppm) Al_2O_3 NP'leri (Sigma A., Germany, nanopowder, <50 nm) ilave edilen distile su eklendi. Ayrıca bir grup *G. mellonella* larvası yalnızca distile su içeren diyetle beslenerek bir kontrol grubu oluşturuldu. Uygun boyuta (0.21 ± 0.01 g) gelen *G. mellonella* larvalarının bir kısmı deneylerde kullanılmak üzere ayrıldı. Diğer larvalar ise pupa oluşturmaları için içinde katlanmış teksir kağıtları bulunan petri kaplarında bekletildi. Oluşan pupaların bir kısmı endoparazitoid *P. turionellae* kültürünün devamlılığı için kullanıldı. Geri kalan pupalar konak kültürünün devamlılığı için uygun koşullarda muhafaza edildi.



Şekil 3.1. *Galleria mellonella* larvaları

3.3. Parazitid Kùltürü

DeneYlerimizde parazitoid tür olarak kullanılan *P. turionellae* Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakùltesi Biyoloji Bölümü Hayvan Fizyolojisi Laboratuvarı'nda yetiştirildi. Hem kùltür devamlılığı hem de deneylerde kullanılmak üzere yetiştirilen *P. turionellae* bireYleri için laboratuvar da 25±5°C sıcaklık, %60±5 bağıl nem ve 12: 12 saat (Aydınlık: Karanlık) ışıklandırma koşulları sağılandı. *P. turionellae*'nin beslenmesi için düzenli aralıklarla bal çözeltisi emdirilmiş steril pamuk kullanıldı.

Ayrıca belli zaman aralıklarında konak pupalarının hemolenfleriyle beslenmeleri sağılandı. Pupadan çıkan *P. turionellae*'lar üç yanı tellerle kapatılmış 25x25 cm ölçülerindeki ahşap kafeslerde yetiştirildi. Üreme olgunluğına ulaşan bireYler cam tüplere alındı ve konak pupalarını parazitlemeleri sağılandı. Deney ve kontrol gruplarına ait parazitlenmiş pupalar petri kaplarına alınarak tarih etiketlemesi yapıldı ve uygun koşullar altında gelişmeye bırakıldı. 18-20 gün arasında pupalardan çıkan *P. turionellae* bireYleri yaşam döngülerini takip etmek üzere 500 ml'lik cam kavanozlara alındı. Kavanozlarda muhafaza edilen parazitoidler yukarıda belirtildiğı gibi bal çözeltisi emdirilmiş steril pamuk kullanılarak beslendi.



Şekil 3.2. *Pimpla turionellae* ergin bireYleri



Şekil 3.3. *Pimpla turionellae* dişi bireyi

3.4. Alüminyum Oksit Nanopartiküllerinin Kullanılması

Çalışmamızda yumurtadan yeni çıkan larvaların beslenebilmesi için, Sak ve diğerlerinin (2006) önerdiği sentetik besinin kepek miktarının değiştirilmiş hali kullanıldı. Bu şekilde hazırlanan sentetik besin içeriğine ticari olarak temin edilen ve çeşitli dozlarda hazırlanmış (50 ppm, 100 ppm, 500 ppm ve 1000 ppm) Al_2O_3 NP'leri eklendi. Ayrıca bir grup *G. mellonella* larvası yalnızca distile su içeren diyetle beslenerek bir kontrol grubu oluşturuldu. *G. mellonella* larvalarının total hemosit sayıları, hemosit tipleri ve biyolojik özelliklerini incelemek için her bir deney grubunda 5'er larva olmak üzere toplamda 15'er larva kullanıldı. Farklı dozlarda Al_2O_3 içeren diyet ile beslenen konak kültürünün total hemosit sayısı, hemosit tipleri ve yaşam döngüsü incelendi. Ayrıca aynı konsantrasyonlara maruz bırakılan *G. mellonella* pupaları ile parazitlenen parazitoid *P. turionellae*'nin yaşam döngüsü incelendi.

3.5. *Galleria mellonella*'nin Yaşam Döngüsü

G. mellonella larvaları farklı dozlarda (50, 100, 500 ve 1000 ppm) Al_2O_3 NP'leri içeren diyet ile beslenmek üzere uygun laboratuvar koşullarında ($25 \pm 5^\circ C$ sıcaklık, $20 \%60 \pm 5$ bağıl nem ve 12: 12 saat (Aydınlık: Karanlık) ışıklandırma) bekletildi. Al_2O_3 nanopartiküllerinin *G. mellonella*'nin biyolojik özelliklerine etkilerini belirlemek için her gün gözlem yapıldı. Değişiklikler kaydedildi.



Şekil 3.4. *Galleria mellonella*'nın larva evresi



Şekil 3.5. *Galleria mellonella*'nın pupa evresi

Farklı dozlarda Al_2O_3 NP (50, 100, 500 ve 1000 ppm) içeren diyet ile beslenen *G. mellonella* larvalarının ve kontrol grubu larvalarının pupa döneminden ergin birey oluncaya kadar geçen süre gün olarak hesaplandı. Oluşan pupalar düzenli olarak gözlemlendi ve değişiklikler kaydedildi. Ergin bireylerin çıkış tarihi not edildi ve ölünceye kadar geçen süre ergin yaşam süresi olarak hesaplandı. Ergin birey ağırlıklarını tespit etmek için pupadan çıktıkları gün hassas terazide tartılarak miligram şeklinde kaydedildi. *G. mellonella*'nın ergin bireylerinin boyları öldükleri gün ölçülerek mm şeklinde not edildi.



Şekil 3.6. *Galleria mellonella* ergin bireyi

3.6. *Pimpla turionellaa*'nın Yaşam Döngüsü

Farklı dozlarda (50, 100, 500 ve 1000 ppm) Al_2O_3 NP'leri içeren diyet ile beslenen *G. mellonella* larvaları ve kontrol grubu larvaları petri kaplarına alındı. Laboratuvarında $25\pm 5^\circ C$ sıcaklık, $\%60\pm 5$ bağıl nem ve 12: 12 saat (Aydınlık: Karanlık) ışıklandırma koşullarında pupa oluncaya kadar bekletildi. Değişiklikler gözlemlenip kaydedildi. Oluşan pupalar üreme olgunluğuna ulaşmış *P. turionellae* dişileri tarafından parazitlendirildi. *G. mellonella* larvalarının pupa olma süresi, *P. turionellae* bireylerinin pupadan çıkış süresi, ergin yaşam süresi düzenli olarak gözlemlenerek kaydedildi. Ayrıca *P. turionella* boy ve ağırlıkları ölçülerek not edildi.



Şekil 3.7. Ergin *Pimpla turionellae* dişisinin konak pupa parazitlenmesi

3.7. *Galleria mellonella* Larvasının Total Hemosit Sayısı

Farklı dozlarda Al₂O₃ NP'leri uygulanan ve kontrol grubu *G. mellonella* larvalarının hemosit sayılarının belirlenmesi için deney grupları oluşturuldu. Deney grupları oluşturulurken her bir doz ve kontrol grupları için farklı zaman aralıklarında üç kez tekrar yapıldı ve toplamda 15'er larva kullanıldı. Uygun boyuta gelen larvalar (0.21 ± 0.1 mg) deneylerde kullanılmak üzere ayrıldı. Hemolenf elde edebilmek için, larvalar buz üzerinde 2 dakika kadar bekletilerek hareketlerinin yavaşlaması sağlandı. Larvalar %70'lik etanol ile silindikten sonra birinci arka bacak üzerinden ince uçlu diseksiyon iğnesi ile delindi. 4 µl hemolenf mikropipet ile çekildi. Elde edilen hemolenf buz üzerinde bekletilen ve içerisinde 36 µl pıhtılaşma önleyici solüsyon içeren eppendorf tüplerine aktarıldı. Elde edilen hücre süspansiyonundan 10 µl hemolenf çekilerek Neubauer lamına aktarıldı. Hemositler Nikon Ti-U model faz-kontrast mikroskopunda 60x büyütmede sayıldı.

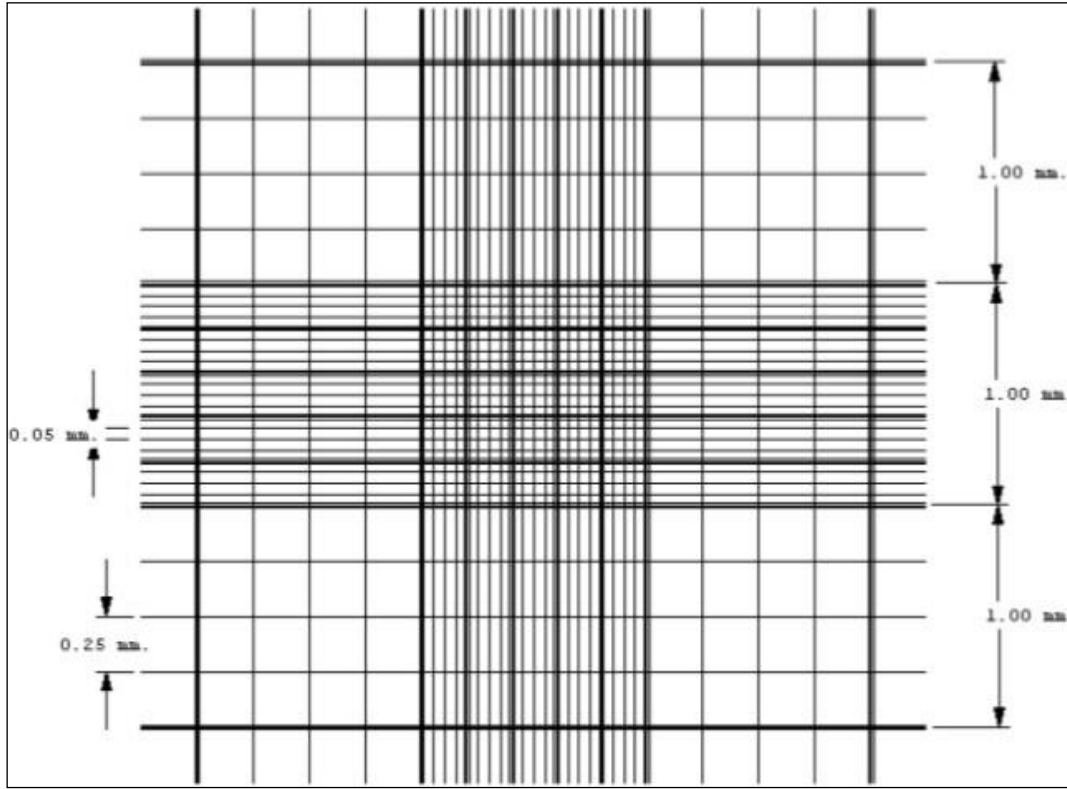


Şekil 3.8. Neubauer hemositometre lamı

Neubauer hemosimetre iki farklı sayım alanına sahip ve bu sayım alanlarının bir çukurla birbirinden ayrıldığı bir sayma lamıdır. Sayma lamlarının her birinde köşelerde dört adet 1 mm²'lik büyük kareler bulunur. Bu kareler 16 adet kareye ayrılmıştır ($1/4 \times 1/4 = 1/16$ mm²) ortada yer alan büyük kare 25 orta büyüklükte kareye ayrılmıştır. Bu karelerin etrafı çift çizgi ile çevrilidir. Her bir orta kare 16 küçük kareye bölünmüş durumdadır. Ortadaki alanda 25 tane orta kare 400 tane de küçük kare bulunur. Sayım alanının dışında kalan kenarlar sayım alanı yüzeyinden 0,1 mm yüksektir. Bir küçük karenin alanı $1/20 \times 1/20 = 1/400$ mm²'dir. Total hemosit sayısının belirlenmesi için orta kısımda

bulunan 25 orta büyüklükte kareye ayrılmış ve her bir orta karenin de 16 küçük kareye bölüdüğü 1 mm²'lik büyük karenin tamamı sayıldı.

Hücre sayısı / ml = Büyük karede sayılan hücre sayısı X Sulandırma kat sayısı x 10⁴ formülü kullanılarak milimetrede toplam hemosit sayısı hesaplandı.



Şekil 3.9. Neubauer hemositometresi sayım alanı

3.8. *Galleria mellonella* Hemosit Tipleri

Hemosit tiplerinin belirlenmesi için 0.21 ± 0.1 g'lık *G. mellonella* larvaları kullanıldı. Deney grupları oluşturulurken her bir doz ve kontrol grupları için farklı zaman aralıklarında 3 kez tekrar yapıldı ve toplamda 15'er larva kullanıldı. Larvaların hemosit tiplerini belirlemek için birinci arka bacak üzerinden ince uçlu diseksiyon iğnesiyle delindi. 5 µl hemolenf mikropipet ile çekildi. Hemolenfler alkolle temizlenmiş lam üzerine yayılarak oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kurutma işleminden sonra lamlar fiksasyon için 5 dakika metanol: asetik asit (3:1) içinde bekletildi. Lam üzerindeki metanol akıtılarak kurumaya bırakıldı. Kuruyan lamlar giemsa boya çözeltisine (3 ml giemsa, 57 ml PBS) alınarak 10 dakika boyunca bekletildi. Boyanma süreci sonunda

lamlar önce distile su ardından PBS ile yıkandı ve kuruması beklenildi. Preparatlar hemosit tiplerini belirlemek için faz-kontrast mikroskopunda incelendi ve fotoğrafları çekildi.

3.9. İstatistiksel Analiz

Deneyle sonuç elde ettiğimiz verilerin ortalamaları SPSS 18. Versiyonunda IndependentSamples T test ve Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılarak hesaplandı. Tek yönlü varyans analizinde ortalamaların homojen olması durumunda Tukey HSD (Tukey's Honestly Significant Difference) testi kullanıldı. Tüm istatistik testlerinde güven sınırı 0.05 olarak esas alındı ($P < 0,05$).



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. *Galleria mellonella* Larvalarının Yaşam Döngüsü

Birinci larval evreden itibaren Al₂O₃ NP'ü içeren diyet ile beslenen *G. mellonella* larvalarının biyolojik özellikleri Tablo 4.1.'de verilmektedir.

Tablo 4.1. Al₂O₃ NP'lerinin konak *G. mellonella*'nın yaşam döngüsüne etkileri

Gruplar	<i>G. mellonella</i> Pup Olma Süresi (gün)	<i>G. mellonella</i> Ergin Çıkış Süresi (gün)	<i>G. mellonella</i> Ergin Yaşam Süresi (gün)	<i>G.</i> <i>mellonella</i> Ergin Birey Ağırlık (mg)	<i>G. mellonella</i> Ergin Birey Boy (mm)
Kontrol	27,1±0,33 ^a	14,2±0,42 ^a	14,8±0,43 ^a	79,7±0,40 ^a	13,7±0,39 ^a
50 ppm	23,6±0,37 ^{ab}	12,4±0,41 ^a	10,7±0,43 ^{ab}	81,1±0,35 ^a	14,4±0,47 ^a
100 ppm	24,7±0,33 ^{ab}	12,9±0,50 ^a	9,33±0,38 ^b	80,3±0,36 ^a	13,9±0,41 ^a
500 ppm	22,4±0,43 ^{ab}	10,8±0,41 ^{ab}	11,8±0,48 ^a	82,6±0,46 ^a	14,2±0,35 ^a
1000 ppm	20,9±0,44 ^b	9,66±0,39 ^b	12,0±0,22 ^a	80,8±0,39 ^a	13,2±0,41 ^a
F	37,152	17,090	26,765	7,701	1,118
Sig.	0,806	0,891	0,942	0,725	0,792
df	4	4	4	4	4

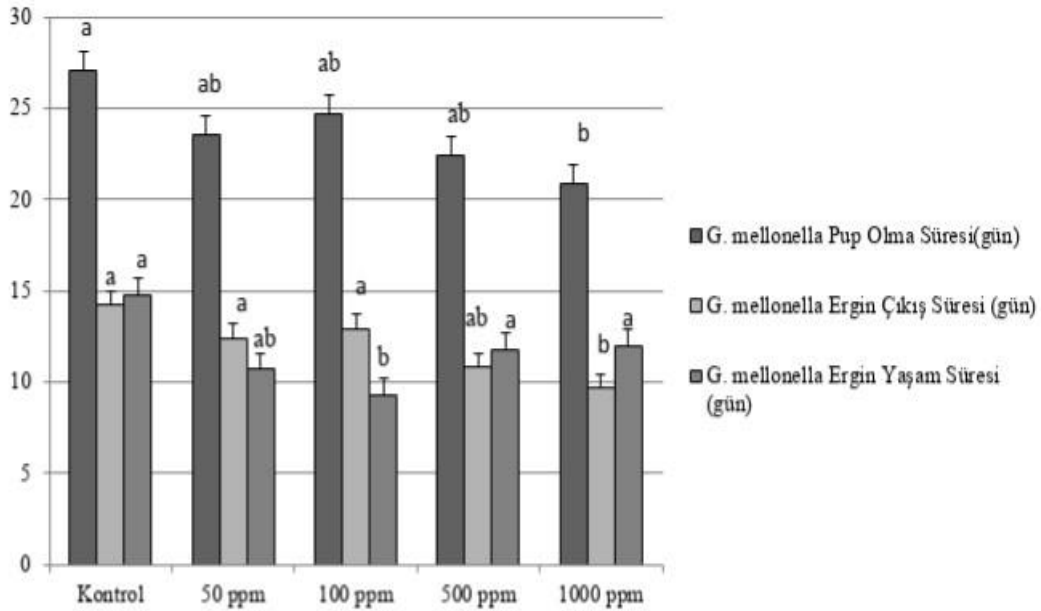
*Aynı sütunda ve satırda aynı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (P>0,05). Farklı zaman aralıklarında her doz ve kontrol grupları için 3 tekrar 15'er larva kullanıldı.

Yaptığımız deneyler sonucunda farklı dozlarda Al₂O₃ NP'üne maruz kalan *G. mellonella* larvalarının pupal gelişim süreleri, ergin çıkış ve ergin yaşam sürelerinin kısaldığı tespit edildi. *G. mellonella* larvalarının ağırlık ve boy uzunluğunda ise önemli bir fark olmadığı belirlendi. Kontrol grubunda 27,1±0,33 gün olan pup olma süresinin Al₂O₃ NP konsantrasyonu arttıkça azalma gösterdiği ve 1000 ppm dozda 20,9±0,44 güne kadar düştüğü görüldü. 14,2±0,42 gün olan ergin çıkış süresinin 50 ppm Al₂O₃ uygulanan larvalarda 10,8±0,41 güne, 1000 ppm Al₂O₃ NP'leri uygulanan larvalarda ise 9,66±0,39 güne kadar düşüş olduğu tespit edildi. *G. mellonella* ergin yaşam sürelerinin kontrol

grubunda $14,8 \pm 0,43$ günken Al_2O_3 NP'leri uygulanması sonucu kısaldığı ve en kısa ergin yaşam süresinin $9,33 \pm 0,34$ güne 100 ppm'de olduğu gözlemlendi.

Yapılan bir çalışmada alüminyum klorürün *G. mellonella*'nın biyolojik özelliklerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar pup oluşum ve yaşam süresinde kısalma olduğunu göstermiştir (Yılmaz, 2013). Bu veriler çalışmamızla karşılaştırıldığında deney sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Yapılan başka bir çalışmada titanyum dioksit ve gümüş oksit NP'lerinin Kırmızı Kaliforniya Solucanı *Eisenia fetida*'nın üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlara göre nanopartiküllerin solucanların hayatta kalma oranı ve gelişimini ihmal edilebilir düzeyde etkilediğini gösterirken üreme aktivitesinde azalma meydana getirdiği belirlenmiştir (Kwaak ve An, 2015).

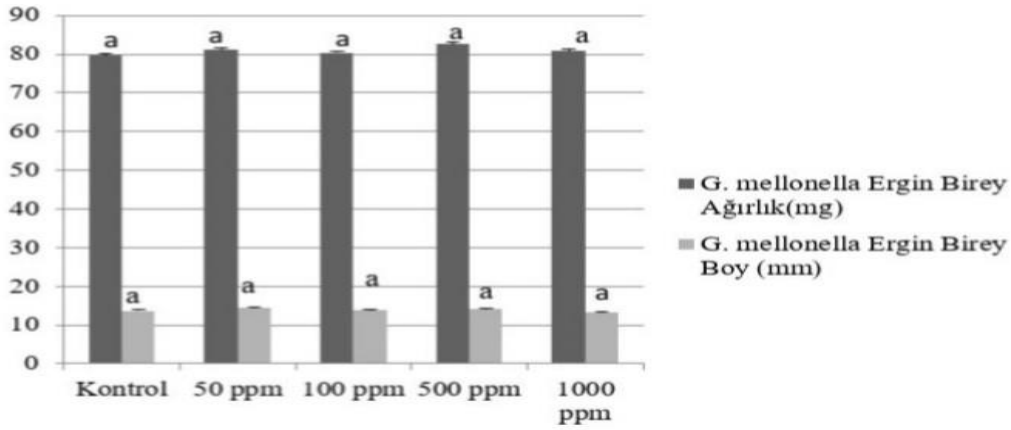
G. mellonella larvalarında gelişim ve ergin yaşam süresinin kısalması Al_2O_3 NP'lerinin konak türü metabolik açıdan etkilediğini ifade edebilir. *G. mellonella* erginlerinin yaşam sürelerindeki kısalma konak türün daha az sayıda yumurta bırakacağı anlamına gelmektedir. Bu sonuç Al_2O_3 NP'lerinin *G. mellonella*'nın üreme aktivitesini olumsuz açıdan etkilediğini göstermektedir (Şekil 4.1.)



Şekil 4.1. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin *Galleria mellonella* yaşam döngüsüne etkileri

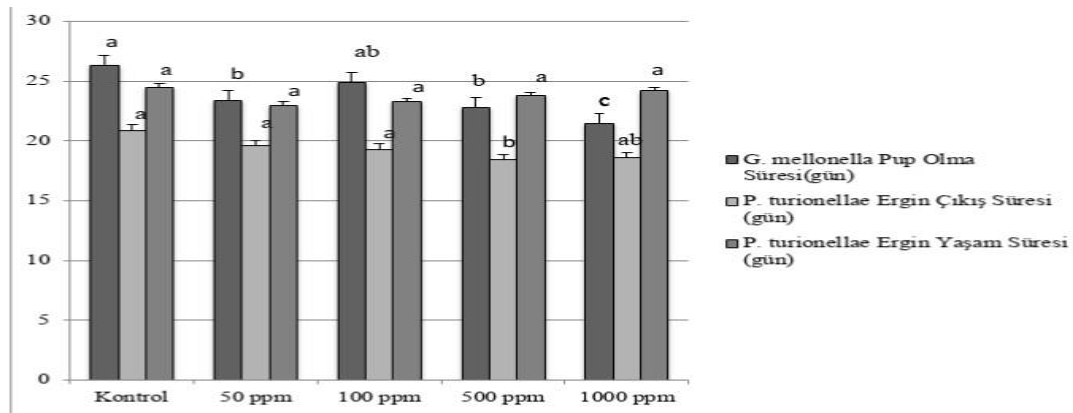
4.2. *Pimpla turionellae*'nin Yaşam Döngüsü

Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin *P. turionellae* biyolojik özelliklerine etkileri Tablo 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin *Galleria mellonella*'nin ağırlık ve boyuna etkisi

Deney sonuçlarımıza göre Al_2O_3 NP'ü uygulaması sonucu konak tür *G. mellonella* larvalarının pup olma süresinde ve parazitoid tür *P. turionellae*'nin ergin çıkış süresinde kısalma olduğu görüldü. *P. turionellae*'nin ergin yaşam süresi, ergin birey ağırlığı ve boy uzunluğunda ise önemli bir fark olmadığı tespit edildi. *G. mellonella* larvalarının pup olma süresi kontrol grubunda $26,3 \pm 0,42$ günken 1000 ppm'de $21,47 \pm 0,40$ güne kadar düştüğü gözlemlendi. *P. turionellae* ergin çıkış süresi kontrol grubunda $20,9 \pm 0,33$ günken Al_2O_3 uygulanmasına bağlı olarak düşüş gösterdiği ve en kısa ergin çıkış süresinin $18,4 \pm 0,34$ günle 500 ppm'de olduğu görüldü (Şekil 4.3.)



Şekil 4.3. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin *Pimpla turionellae* yaşam döngüsüne etkileri

Tablo 4.2. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al₂O₃ NP'lerinin *P. turionellae*'nin yaşam döngüsüne etkileri.

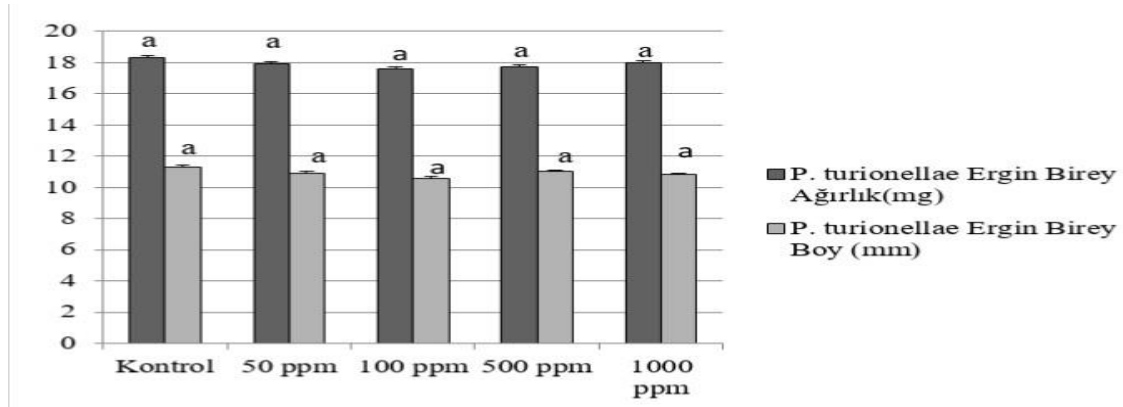
Gruplar	<i>G. mellonella</i> Pup Olma Süresi (gün)	<i>P. turionellae</i> Ergin Çıkış Süresi (gün)	<i>P. turionellae</i> Ergin Yaşam Süresi (gün)	<i>P. turionellae</i> Ergin Birey Ağırlık (mg)	<i>P. turionellae</i> Ergin Birey Boy (mm)
Kontrol	26,3±0,46 ^a	20,9±0,37 ^a	24,5±0,45 ^a	18,3±0,53 ^a	11,3±0,51 ^a
50 ppm	23,4±0,41 ^b	19,6±0,46 ^a	23±0,40 ^a	17,9±0,56 ^a	10,9±0,46 ^a
100 ppm	24,9±0,43 ^{ab}	19,3±0,42 ^a	23,3±0,34 ^a	17,6±0,54 ^a	10,6±0,39 ^a
500 ppm	22,8±0,43 ^b	18,4±0,47 ^b	23,8±0,42 ^a	17,7±0,40 ^a	11±0,55 ^a
1000 ppm	21,4±0,52 ^c	18,6±0,42 ^{ab}	24,2±0,40 ^a	18±0,61 ^a	10,8±0,38 ^a
F	17,054	5,118	2,317	0,239	0,291
Sig.	0,934	0,823	0,732	0,304	0,792
df	4	4	4	4	4

*Aynı sütunda ve satırda aynı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (P>0,05). Farklı zaman aralıklarında her doz ve kontrol grupları için 3 tekrar 15'er larva kullanıldı.

Yapılan bir çalışmada bir ağır metal olan bakırın *P. turionellae*'nin yaşam ve gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmış ve bakır konsantrasyonu arttıkça yaşam süresinin kısaldığı tespit edilmiştir (Yılmaz, 2013). Kaydan ve Sulanç yaptıkları çalışmada kurşun ve kadmiyumun *P. turionellae*'nin yumurta üretimi ve açılımı üzerine etkilerini incelemiştir. Sonuçlar farklı konsantrasyonlarda uygulanmış kurşun-nitratın *P. turionella*'nin yumurta verimini etkilemediğini göstermiştir. Farklı konsantrasyonlarda kadmiyum-kloürüre maruz kalan *P. turionellae*'nin yumurta sayısında ise önemli derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Bakır, çinko ve kalsiyumun *P. turionellae*'nin ergin çıkış süresi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada düşük konsantrasyonlarda bir etki gözlenmezken yüksek konsantrasyonlarda uygulanması

sonucu *P. turionellae*'nin ergin çıkış süresinde önemli ölçüde artış olduğu belirlenmiştir (Karaaslan ve Özalp, 2020).

Deney sonuçlarımız literatürle karşılaştırıldığında oluşacak toksik etkilerin *P. turionellae*'nin maruz kaldığı maddenin kimyasal yapısına, maruz kalma şekline, dozuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişiklik gösterdiği sonucu çıkarılabilir.



Şekil 4.4. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin *Pimplya turionellae*'nin ağırlık ve boyuna etkisi

4.3. *G. mellonella*'nin Total Hemosit Sayısı

Birinci larval evreden itibaren Al_2O_3 NP'leri içeren diyet ile beslenen *G. mellonella* larvalarının total hemosit sayıları Tablo 4.3'de verilmiştir.

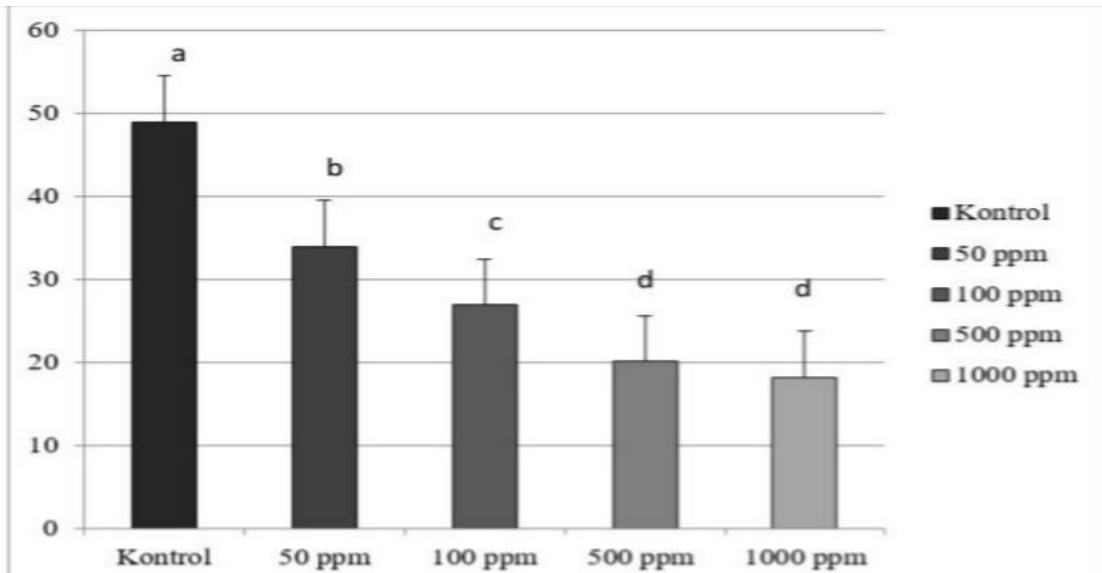
Tablo 4.3. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin konak *G. mellonella*'nin total hemosit sayısına etkisi.

Gruplar	Total Hemosit (hücre/ml)*
Kontrol	49±0,89 ^a
50 ppm	34±0,83 ^b
100 ppm	26,9±0,55 ^c
500 ppm	20,1±0,32 ^d
1000 ppm	18,2±0,76 ^d
F	3, 587
Sig.	0,008
df	4

*Aynı sütunda ve satırda aynı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir ($P>0,05$). Her grup için farklı zaman aralıklarında 3 tekrar yapıldı ve toplamda 15'er larva kullanıldı.

Yaptığımız deneyler sonucunda farklı konsantrasyonlarda Al₂O₃ NP'leri uygulanan *G. mellonella* larvalarının total hemosit sayılarında önemli ölçüde azalma olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda 49±0,89 olan total hemosit sayısının 50 ppm'de 34±0,83, 100 ppm'de 26,9±0,55, 500 ppm'de 20,1±0,32 ve 1000 ppm'de 18,2±0,76'ya kadar düştüğü görüldü (Şekil 4.5.).

Eskin (2017), yaptığı çalışmada gümüş ve çinko oksit NP'lerinin *G. mellonella* larvalarının hemosit sayılarına etkilerini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre gümüş ve çinko oksit NP'lerinin hemosit sayısında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Yine bir başka çalışmada Kara ve arkadaşları (2020), Al₂O₃ NP'lerinin *G. mellonella*'nın total hemosit sayısına etkilerini araştırmış ve hemosit sayısında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Hemositler böcek bağışıklığında aktif rol oynayan hücrelerdir. Hemosit sayılarının kontrol grubuna kıyasla azalma göstermesi Al₂O₃ nanopartiküllerinin *G. mellonella* immün sisteminde baskılayıcı bir etki yaptığını ortaya koymaktadır. Öte yandan Yılmaz (2013) yaptığı çalışmada alüminyum klorürün *G. mellonella*'nın hemosit sayılarına etkilerini incelemiş ve hemosit sayılarında kontrol gruplarına göre fark olmadığını belirtmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızla karşılaştırıldığında oluşacak toksik etkinin ağır metalin kimyasal özelliklerine, dozuna ve maruz kalma şekline göre değişiklik gösterebileceğini ifade etmektedir (Hughes, 2006).



Şekil 4.5. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al₂O₃ NP'lerinin *Galleria mellonella* total hemosit sayısına etkisi

4.4. *G. mellonella*'nın Hemosit Tipleri

Birinci larval evreden itibaren farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al₂O₃ NP'leri içeren diyet ile beslenen *G.mellonella* larvalarının hemosit tipleri Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Lepidoptera takımına ait bir türün hemositleri incelendiğinde prohemosit, plazmatosit, granülosit, sferülosit ve önositoid olmak üzere altı tip hemosit olduğu bildirilmiştir (Strand ve Pech, 1995). Yaptığımız çalışmalar sonucunda *G. mellonella* hemolenfindeki hemositlerin büyük bir kısmını granülositlerin daha sonra sırasıyla plazmatosit, önositoid, prohemosit ve sferülositlerin oluşturduğu tespit edildi. Al₂O₃ NP'leri uygulanması sonucu granülosit, önositoid, sferülosit ve prohemosit sayısında azalma, plazmatosit sayısında ise artış olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda 59,5±,70 olan granülosit sayısının Al₂O₃ nanopartikülleri uygulanması sonucu 500 ppm'de 30,6±,70 ve 1000 ppm'de 25,6±,94'e kadar düşüş gösterdiği tespit edildi. Prohemosit sayısı kontrol grubunda 20,3±,76 iken 1000 ppm'de 7,3±,72'e sferülosit sayısı 18,6±,55 iken 1000 ppm'de 7,2±,64'e, önositoid sayısı ise 24±,63 iken 1000 ppm'de 8,5±,63'e düştüğü belirlendi. Kontrol grubunda 30,1±,66 olan plazmatosit sayısının 53,8±1,01 olarak yükseldiği tespit edildi (Şekil 4.6.).

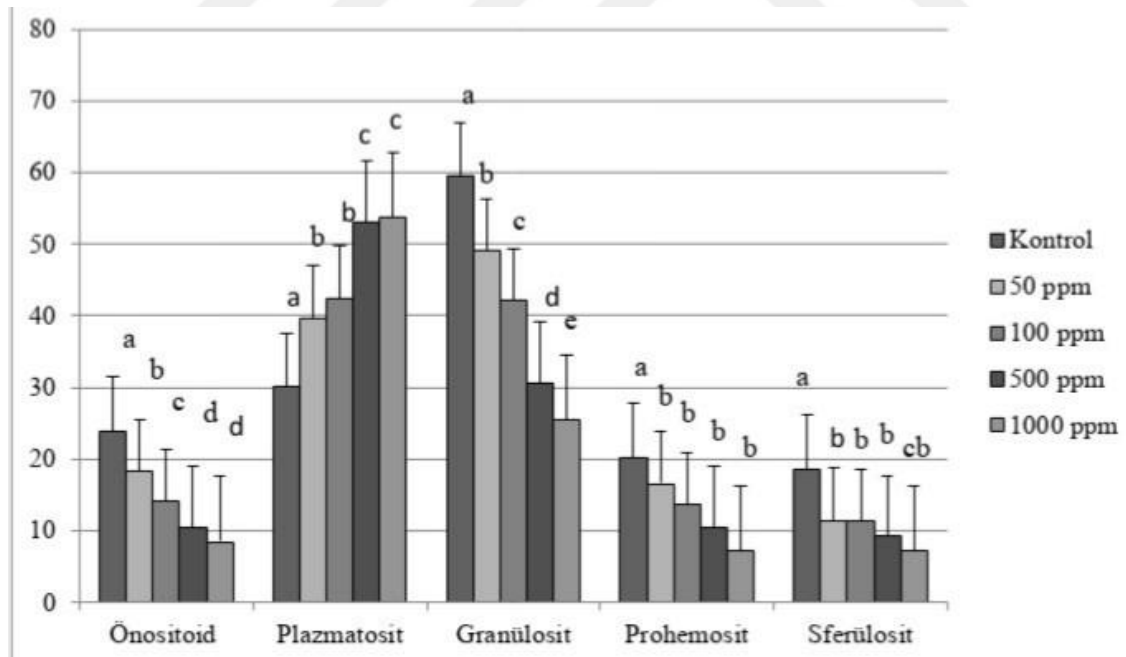
Tablo 4.4. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al₂O₃ NP'lerinin konak *G. mellonella*'nın hemosit tiplerine etkisi.

Gruplar	Önositoid	Plazmatosit	Granülosit	Prohemosit	Sferülosit
Kontrol	24±0,63 ^a	30,1±0,66 ^a	59,5±0,70 ^a	20,3±0,76 ^a	18,6±0,55 ^a
50 ppm	18,3±0,70 ^b	39,6±0,66 ^b	49,0±0,71 ^b	16,6±0,77 ^b	11,4±0,67 ^b
100 ppm	14,1±0,74 ^c	42,5±0,89 ^b	42,2±0,69 ^c	13,6±0,61 ^b	11,4±0,53 ^b
500 ppm	10,5±0,63 ^d	53 ±0,98 ^c	30,6±0,70 ^d	10,4±0,61 ^b	9,2±0,87 ^b
1000 ppm	8,5±,63 ^d	53,8±1,01 ^c	25,6±,94 ^e	7,3±,72 ^b	7,2±,64 ^b
F	84,439	132,322	325,674	52,264	41,080
Sig.	0,865	0,160	0,612	0,815	0,366
df	4	4	4	4	4

*Aynı sütunda ve satırda aynı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (P>0,05). Her grup için farklı zaman aralıklarında 3 tekrar yapıldı ve toplamda 15'er larva kullanıldı.

Yapılan bir çalışmada alüminyum klorürün *G. mellonella*'nın hemosit tiplerine etkileri incelenmiştir. Sonuçlar *G. mellonella*'nın hemosit tiplerinde önemli derecede bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (Yılmaz, 2013). Bakır ve çinko karışımlarının hemosit tiplerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise prohemosit, granülosit, sferilosit ve önositoid sayısında azalma gözlenirken plazmatosit sayısında artış olduğu bildirilmiştir (Kara, 2020).

Prohemositlerin ağır metal maruziyetine karşı bir tepki gösterdiği ve bu hücrelerin granülosit, sferülosit gibi diğer hücrelere dönüşebilmesinden dolayı sayılarında bir azalma olduğu düşünülmektedir (Levin, 2007). Granülosit, sferülosit ve önositoid sayısındaki azalmanın ise Al_2O_3 NP'lerinin *G. mellonella*'nın bağışıklık sistemini baskılayarak hücresel savunmada görev alan hemositlerin miktarında azalma meydana getirebileceğini göstermektedir. Plazmatosit sayısı Al_2O_3 nanopartikülü uygulaması yapılan gruplarda kontrol grubuna kıyasla bir artış göstermiştir. Bu artış plazmatositlerin metalleri hemosöl duvarına yapıştırarak biriktirdiğini ve bu şekilde metallere karşı bir direnç göstermesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Sendi ve ark., 2018).



Şekil 4.6. Farklı konsantrasyonlarda kullanılan Al_2O_3 NP'lerinin *Galleria mellonella* hemosit tiplerine etkileri

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ağır metal toksisitesi sonucunda meydana gelen tüm fizyolojik değişimlerin büyüme, gelişme, yaşam süresi ve üretkenlik üzerindeki olumsuz etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Oluşacak toksik etki ağır metalin kimyasal özelliklerine, dozuna, süresine ve maruz kalma şekline göre değişiklik göstermektedir (Hughes, 2006). Bir ağır metal olan Al fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı birçok alanda sıkça tercih edilmektedir. Ancak vücuda yüksek konsantrasyonda alınması sonucu toksik etkiler yaratmaktadır (Yalçın, 2009). Al vücuda besin, solunum ve deri yoluyla alınabilmektedir. Ek olarak diyaliz ve bazı Al içeren ilaçlar gibi spesifik tıbbi müdahaleler dokularda Al birikmesine neden olabilir (Chen ve diğ., 2008). Yüksek dozlarda Al maruziyetinin insanlarda alzheimer, parkinson ve demans gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Oyanagi, 2005; Miu ve Benga, 2006; Savory ve diğ., 2006; Wu ve diğ., 2012). Ayrıca Al antioksidan enzimlerin aktivitesini etkilediği, hücrel metal homeostazını bozduğu (Middaugh ve diğ., 2005; Kim ve diğ., 2007; Wu ve diğ., 2012) ve reaktif oksijen türlerini (ROS) arttırdığı yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiştir (Khanna ve Nehru, 2007; Kumar ve diğ., 2009). ROS artışı genellikle oksidatif strese neden olmaktadır ve bu durum canlıda farklı sistemlerde hücrel hasara sebep olmaktadır (Mendez-Armenta ve diğ., 2011).

Eşsiz fizikokimyasal özellikleri ve morfolojileri nedeniyle örneğin; yüksek yüzey/hacim oranı, yüksek kimyasal reaktivite ve mekanik direnç NP'leri ticari ve teknolojik uygulamalar için çekici bir malzeme haline getirmiştir (Dorskocz ve diğ., 2017). Nanoteknolojinin yapı taşları olarak kabul edilen NP'ler kozmetik, giyim, elektronik, ilaçlar ve gübre üretimi gibi birçok uygulama alanında kullanılmaktadır (Vilchez ve diğ., 2015). Nano ölçekli parçacıkların geniş uygulama alanına sahip olmasıyla birlikte canlıların bu parçacıklara maruz kalma riski belirgin biçimde artmıştır (Li ve diğ., 2009). Yapılan araştırmalara göre 2005 yılında sadece 54 tip ticari NP varken bu rakam 2014 yılında 1814'e kadar yükselmiştir (Vance ve diğ., 2014). Nanoteknolojinin gelişimi ve yeni nanoboyutlu fonksiyonel malzemelerin geliştirilmesi çevrede "nanoatıklar" şeklinde potansiyel bir atık türünün oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir (Asztemborska ve diğ., 2015; Bystrzejewska-Piotrowska ve diğ., 2009). NP'lerin üretimi ve kullanımı bunların hava, atık su ve yüzey suları yoluyla çevreye yayılmasına neden olmaktadır (Dorskocz ve diğ., 2017). NP'lerin kullanımının artmasından dolayı bu maddelere maruz

kalma sonucu sağlık üzerindeki olası olumsuz etkileri de hızla artmaktadır (Park ve diğ., 2014).

Navarro ve arkadaşları (2008) NP'lerin toprak çözeltilisinden algler, mantarlar ve bitkilerle etkileşime girebileceğini ve böylece besin zincirine katılarak hayvanlar ve insanlar için ciddi sorunlara neden olabileceğini bildirmişleridir. 2009 yılında Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışma NP'leri insanlar üzerindeki toksik etkileri olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Çalışmada Pekin'de 2007-2008 yılları arasında herhangi bir sağlık problemi bulunmayan, sigara kullanmamış, aynı meslek grubuna mensup 18-47 yaş arasındaki yedi kadın hasta gözlemlenmiştir. Hastaların nefes darlığı başta olmak üzere ortak bulgulara sahip olduğu görülmüştür. Yapılan incelemeler sonucunda akciğer epitel hücreleri, sitoplazma ve plevral sıvılarında nanopartiküllere rastlanmıştır. Bu sonuçlar NP'lere kronik maruziyet sonucu insan akciğerlerinde ciddi hasara neden olabileceğini ortaya koymuştur (Song ve diğ., 2009).

Al₂O₃ NP'leri en yaygın kullanılan nanomalzemelerden biridir (Jin ve diğ., 2017). Kozmetik dolgu maddeleri, ambalaj malzemeleri, mutfak araç gereçleri ve kişisel bakım ürünleri gibi günlük hayatta sıkça karşılaşılan ürünlerde kullanılmaktadır (Hanneman ve Szabo, 2010). NP'ler arasında en sık üretilen ve kullanılan Al₂O₃ NP'lerinin toksik etkiler oluşturabileceği yapılan çalışmalar sonucu ortaya konmuştur (Poborilova, 2013). Al₂O₃ NP'leri mitokondriyal bozulma ve oksidatif stres yoluyla nörotoksisiteyi indükleyerek nöral hücre kaybına neden olmaktadır (Chen ve diğ., 2008; Zhang ve diğ., 2011; Dong ve diğ. 2011). Ek olarak Marsy ve arkadaşları (2013) Al₂O₃ NP'lerinin toksik etkilerinin maruz kalınan doza, maruz kalma süresine ve maruz kalan dokuya bağlı olduğunu bildirmiştir.

Böcekler doğal bağışıklıkları sayesinde kendilerini enfeksiyon yapıcı organizmalara karşı koruyan, yapısal ve genetik özelliklerine bağlı olarak farklılık gösteren bir dirence sahiplerdir (Schmidt ve diğ., 2001; Lavine ve Strand, 2002; Strand, 2008). Böceklerde bağışıklık sistemi humoral ve hücresele bağışıklık olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Hemolenf pıhtılaşması, melanizasyon ve antimikrobiyal peptidlerin sentezi humoral savunmada yer alan bağışıklık yanıtlarıdır (Vilmos ve Kurucz, 1998). Hücresele bağışıklık sistemi ise hemositlerin aktif rol aldığı, yapısal ve morfolojik değişiklikleri sonucu hemosit aracılı gerçekleştirilen savunma biçimidir (Gillespie ve diğ., 1997; Chapman,

1998). Hemositler enkapsülasyon, fagositoz ve nodül oluşumu gibi savunma mekanizmalarını gerçekleştirirler (Richards ve Edwards, 1999; Schmidt ve diğ., 2001). Fagositoz ve kemotaksis de dahil olmak üzere hücrel bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan hemositler omurgalılardaki makrofajlar ile büyük benzerlik göstermektedir (De Filippo ve Beck, 2018). Lepidoptera takımında yer alan böceklerde mikrobiyal enfeksiyonlara karşı hemosit tiplerinden plazmatositler ve granülositler görev alır (De Filippo ve Beck, 2018). Granülosit ve plazmatositler dolaşımdaki hemositlerin yarısından fazlasını oluşturmakta ve enkapsülasyonda aktif rol oynamaktadırlar (Jiravanichpaisal ve diğ., 2006).

Çalışmamızda Al₂O₃ NP'lerinin konak *G. mellonella* ve parazitoidi *P. turionellae*'nin yaşam döngüsüne etkileri ve konak türün total hemosit ve hemosit tiplerine etkileri incelendi. *G. mellonella* larvaları 50, 100, 500 ve 1000 ppm Al₂O₃ içeren diyet ile beslendi. Yapılan deneyler sonucu pupal gelişim süreleri, ergin çıkış ve ergin yaşam süresinin kısaldığı ağırlık ve boy uzunluğunda ise önemli bir fark olmadığı belirlendi. *G. mellonella* pup oluşum, ergin çıkış ve ergin yaşam sürelerinin kısılması uygulanan Al₂O₃ NP'leri sonucu konak türün metabolik ve fizyolojik açıdan etkilendiğini gösterebilir. Ergin yaşam sürelerinin kısılması bu etkinin olumsuz olduğunu ve bu tür üzerinde toksik etkiler yarattığını düşündürülebilir. Al₂O₃ NP'lerinin uygulanması sonrasında *G. mellonella* erginlerinin yaşam sürelerinin kısılması daha az sayıda yumurta bırakabileceklerini ifade etmektedir. Buna bağlı olarak Al₂O₃ NP'lerinin konak türün üreme etkinliğini olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda *G. mellonella* erginlerinin üreme etkinliği ve yumurta veriminin incelenmesi önemli olabilir.

Yaptığımız deneyler sonucunda parazitoid *P. turionellae*'nin ergin çıkış süresi ve ergin yaşam süresinde önemli bir fark gözlemlenmedi. Buna göre *P. turionellae*'nin konağı *G. mellonella*'ya kıyasla Al₂O₃ NP'lerine karşı daha güçlü bağışıklık gösterdiği düşünülebilir. Ayrıca her iki türün nanopartiküllere farklı şekillerde ve farklı sürelerde maruz kaldıkları düşünülürse, maruz kalma şeklinin ve süresinin oluşacak toksik etkiyi doğrudan etkilediği görülmektedir.

Al₂O₃ NP'leri uygulanan *G. mellonella* larvalarının total hemosit sayılarında kontrol grubuna kıyasla gözle görülür bir azalma olduğu belirlendi. Hemositlerin böcek bağışıklığındaki önemli rolü göz önünde bulundurulursa, bu sonuçlar Al₂O₃ NP'lerinin

G. mellonella 'nın bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca hemosit tiplerinden granülosit, prohemosit, sferülosit ve önositoidlerde azalma olduğu gözlenirken plazmatosit sayısında artış olduğu belirlendi. Plazmatosit artışının sebebinin bu hücrelerin metalleri hemosöl duvarına yapıştırarak biriktirdiğini ve metallere karşı direnç gösterme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir (Sendi ve ark., 2018).

NP üretimi özellikle son yıllarda önemli ölçüde artış göstermektedir. Günlük yaşamın her alanında karşılaştığımız NP'ler canlı vücudunda birikmeleri sonucu farklı sistemlerde çeşitli hasara neden olabilmektedir. En çok üretilen nanopartiküllerden biri olan Al_2O_3 NP'lerinin toksik etkileri yapılan birçok çalışmayla ortaya konmuştur. İnsan ve diğer memeli canlılarda çok sayıda çalışma yapılmasına karşın Al_2O_3 NP'lerinin böcekler üzerindeki olası toksik etkileri üzerinde yapılan çalışmalar daha azdır. Çalışmamız hem bu boşluğu doldurmak hem de deneylerimizde kullandığımız model organizma *G. mellonella*'nın bağışıklık sistemiyle memeli bağışıklık sisteminin benzerlik göstermesi ve zararlı bir tür olmasından dolayı biyolojik mücadele yöntemleri geliştirmek açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Akyol, E., (2013). Mum Güvesi (*Galleria mellonella* L.) Zararı ve Kontrol Yöntemleri. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 5(9) 2-7.
- Alan, S. (2008). Alüminyum Raporu. Orta Anadolu İhracatçı Birlikleri Genel Sekreterliği 1-27
- Alkan, U., Teksoy, A., Başkaya, S.H., (2006). Yüzeysel Sulardaki Doğal Organik Maddelerin Gideriminde Uygun Koagülasyon Şartlarının Belirlenmesi. *Ekoloji*, 15(59), 18-26.
- Andow, D.A., Ragsdale, D.W. and Nyvall, R.F., (1997). Ecological Interactions and Biological Control. *Westview Press*, Colorado, p. 334.
- Armstrong, N., Ramamoorthy, M., Lyon, D., Jones, K., Duttaroy, A., (2013) Mechanism of Silver Nanoparticles Action on Insect Pigment Ation Reveals Intervention of Cooper Homeostasis. *Plos One*, 8(1) 1-9.
- Asztemborska, M., Steborowski, R., Kowalska, J., Bystrzejska-Piotrowska (2015). G. Accumulation of Aluminium by Plant Sexposed to Nano and Microsized Particles of Al₂O₃. *Int J. Environ Res*, 9, 109–116.
- Bakar, C., Baba, A., (2009). Metaller ve İnsan Sağlığı Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceği Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. *Tıbbi Jeoloji Çalıştayı*, 162-85.
- Balmain, A., Harris, C.C., (2000). Carcinogenesis in Mouse and Human Cells: Parallels and Paradoxes. *Carcinogenesis*, 21, 371-377.
- Bang, K., Hwang, S., Lee, J. ve Cho S., (2015). Circulating Hemocytes from Larvae of the Japanese Rhinoceros Beetle *Allomyrina dichotoma* (Linnaeus) (Coleoptera: Scarabaeidae) and the Cellular Immune Response to Microorganisms. *PLoS ONE*, 10(6), e0128519.
- Barabasz, W., Albinska, D., Jaskowska, M., (2002). Lipiec J. Ecotoxicology of Aluminium. *Pol J Environ Study*, 11(3), 199- 203.
- Beaumont, J.J., Sedman, R.M., Reynolds, S.D., Sherman, C.D., Li, L.H., Howd, R.A., Sandy, M.S., Zeise L., Alexeeff, G.V., (2008). Cancer mortality in a Chinese Population Exposed to Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Epidemiology*, 19, 12-23.
- Beckage, N.E. ve Gelman, D.B., (2004). Wasp Parasitoid Disruption of Host Development: Implications for New Biologically Based Strategies for Insect Control *Ann. Rev. Entomol*, 49, 299-330.
- Benavides, M., Fernández-Lodeiro, J., Coelho, P., Lodeiro, C., Diniz M.S., (2016). Single and Combined Effects of Aluminum Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles in a Fresh Water Fish, *Carassius auratus*. *Environ. Sci. Pollut. Res*, 23, 24578–24591.

- Berk, S., Akkurt, İ., (2012). Nanopartikül: Geleceğin Korkulu Rüyası. *Tuberk Toraks*, 60(2), 180-184.
- Bharathi, J. P., Govindaraju, M., Palaniswamy, A.P., Sambamurti, K., (2008). Molecular Toxicity of Aluminium in Relation to Neurodegeneration. *Indian J. Med. Res.* 128 545–556.
- Biswas P., Wu Y.C., (2005). Nanoparticles and the Environment. *Journal of The Air & Waste Management Association*, 55(6), 708-746.
- Borowska, J., Pyza, E., (2011). Effects of Heavy Metals on Insect Immuno Competent Cells, *Journal and Insect Physiology*. 57(6), 760-770.
- Bour, A., Mouchet, F., Silvestre, J., Gauthier, L., Pinelli, E., (2015). Environmentally Relevant Approaches to Assess Nanoparticles Ecotoxicity: A Review. *J. Hazard Mater*, 283, 764–777.
- Burklew, CE, Ashlock, J, Winfrey, WB, Zhang, B., (2012). Effects of Aluminum Oxide Nanoparticles on the Growth, Development, and microRNA Expression of Tobacco (*Nicotiana glauca*). *PLoS ONE* 7 (5), e34783.
- Bystrzejewska-Piotrowska, G., Golimowski, J., ve Urban, P.L., (2009). Nanoparticles: their Potential Toxicity Waste and Environmental Management Waste Manag. 29, 2587–259.
- Campbell, A., Becaria, A., Lahiri D.K., Sharman, K., Bondy, S.C., (2004). Chronic Exposure to Aluminum in Drinking Water Increases Inflammatory Parameters Selectively in The Brain. *J Neurosci Res*, 75, 565–572.
- Charriere, J.D., Imdorf, A., (1997). Protection of Honey Combs From Moth Damage. *Swiss Bee Research Center Federal Dairy Research Station Communication*, 24, 16.
- Chen, L, Yokel, R.A., Hennig, B., Toborek, M. (2008). Manufactured Aluminum Oxide Nanoparticles Decrease Expression of Tight Junction Proteins in Brain Vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol*, 3(4):286–295.
- Chen, L., Yokel, R.A., Hennig B., Toborek M., (2008). Manufactured Aluminum Oxide Nanoparticles Decrease Expression of Tight Junction Proteins in Brain Vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol* 3:286–295, 2008.
- Chhipa, H., (2017). Nanofertilizer and Nanopesticides for Forage Culture. *Environmental Chemistry Letters*, 15(1), 15-22.
- Chouhan, S., Verma, S.C. Thakur, M., (2017). Effect of Cadmium on Biology of Tobacco Caterpillar *Spodoptera litura* Fabricius (Lepidoptera: Noctuidae). *Nature Environment and Pollution Technology*, 16(3), 883-888.

- Cook, M.S., McArthur, J.D., (2013). Developing *Galleria mellonella* as a Model Host for Human Pathogens Virulence. *Landes Bioscience*, 4(5), 350–353.
- Corr, S.A. (2013). Metal Oxide Nanoparticles. *Nanoscience*, 1, 180–234.
- Cuevas, R., Duran, N., Diez, M.C., Tortella, G.R., Rubilar, O., (2015). Extracellular Biosynthesis of Copper and Copper Oxide Nanoparticles by *Stereumhirsutum*, a Native White-rot Fungus From Chilean Forests. *J. Nanomater*, 789089.
- Çağlar, Y., Tutkun, E., Tutar, A., Yılmaz, B., (2001). Bal mumu Güvesi Mücadelesinde Kullanılan Kükürt dioksitin Farklı Dozlarının Kimyasal Etkisi Üzerine Araştırmalar. *Tek. Arıcılık Dergisi*, 55-58.
- Dahoumane, S.A., Jeffryes, C., Mechouet, M., Agathos, S.N., (2017). Biosynthesis of Inorganic Nanoparticles: A Freshlook at The Control of Shape Size and Composition. *Bioengineering*, 4(1), 14.
- Das, S., Yadav, A., Debnath, N., (2019). Entomotoxic Efficacy of Aluminium Oxide, Titanium Dioxide and Zinc oxide Nanoparticles Against *Sitophilus oryzae* (L.): A comparative analysis. *Journal of Stored Products Research*, 83, 92-96.
- Di Virgilio, AL., Reigosa, M., Arnal, PM., Lorenzo, F., De Mele, M., (2010). Comparativestudy of The Cytotoxic and Genotoxic Effects of Titanium Oxide and Aluminium Oxide Nanoparticles in Chinese Hamster Ovary (CHO-K1) Cells. *J Hazard Mater* 177(1),711–718.
- Dong, E, Wang., Y, Yang, ST., Yuan, Y., Nie, H., Chang, Y., Wang L., Liu Y., Wang, H., (2011). Toxicity of Nano Gamma Alumina to Neural System Cells. *J Nanoscience and Nanotechnol*, 11(9), 7848–7856.
- Doskocz, N., Affek, K., Załęska-Radziwiłł M., (2017). Effects of Aluminium Oxide Nanoparticles on Bacterial Growth. E3S Web of Conferences 17, 00019, 2017.
- Ellis, J. D., Graham, J. R., ve Mortensen, A., (2013). Standard Methods for Wax Moth Research. *Journal of Apicultural Research*, 1-17.
- Er, A., Taşkıran, D., Sak, O.,(2017) Azadirachtin Induced effects on Various Life History Traits and Cellular Immune Reactions of *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Arch Biol Sci.*, 69(2), 335-344.
- Eskin, A., (2017). Çinko Oksit (ZnO) ve Gümüş (Ag) Nanopartiküllerinin *Galleria mellonella* (L.) (Lepidoptera: Pyralidae) Üzerindeki Toksik Etkilerinin Belirlenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 476211.
- Farré, M, Sanchís, J, Barceló D., (2011). Analysis and Assessment of the Occurrence, the Fate and the Behavior of Nanomaterials in The Environment. *Trends in Analytical Chemistry*, 30, 3.

- Federation of Aluminum Consumers in Europe, 2017. Brazil Ranks Second as a Net Exporter of Alumina December.
- Florea, A.M., Büsselberg, D., (2006). Occurrence Use and Potential Toxic Effects of Metals and Metal Compounds. *Biometals* 19, 419-427.
- Gatoo, M.A., Naseem, S., Arfat, M.Y., Dar, A.M., Qasim, K., Zubair, S., (2014). Physicochemical Properties of Nanomaterials: Implication in Associated Toxic Manifestations. *Bio. Med Res. Int.* 498420.
- Godfray, H.C.J., (1994). Parasitoids-Behavioral and Evolutionary Ecology. Princeton University Press, New Jersey.
- Gu, H, Wang, S, Messam, CA, Yao, Z. (2002). Distribution of Nestin Immuno Reactivity in The Normal Adult Human Fore Brain. *Brain Res*, 943, 174-80.
- Gupta, AP., (1985). Cellular Elements in Hemolymph. *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 3, 401-451,
- Haewoon, O., ManYoung, L., Young, D.C. (1995). Developing Period Sand Damage Patterns of Combsby the Greaterwaxmoth, *Galleria mellonella*. *Korean Journal of Apiculture*, 10(1), 5-10.
- Hall, D. W., (1983). Mosquito Hemocytes: A Review. *Developmental and Comparative Immunology*, 7, 1-12.
- Handy, R.D., Von der Kammer, F., Lead, J.R., Hasselov, M., Owen, R., Crane, M., (2008). The Ecotoxicology and Chemistry of Manufactured Nanoparticles. *Ecotoxicology*, 17, 287-314.
- Hanemann, T., Szabo, D.V., (2010). Polymer-nanoparticles Composites From Synthesis to Modern Applications Materials 3, 3468-3517.
- Hawkes, S.J., (1997). What is a “heavy metal”. *Journal of Chemical Education*, 74, 1374.
- Hsueh, Y.M., Su, C.T., Shiue, H.S., Chen, W.J., Pu, Y.S., Lin Y.C., Tsai, C.S., Huang, C.Y., (2017). Levels of Plasma Selenium and Urinary Total Arsenic Interact to Affect the Risk for Prostate Cancer. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 167-175.
- Hughes, M.F., (2006). Biomarkers of Exposure: A Case Study With Inorganic Arsenic. *Environ Health Perspect.* 114, 1790-1796.
- Jarup, L., (2003). Hazards of Heavy Metal Contamination. *British Medical Bulletin*, 68, 167-82.
- Jiang, W., Mashayekhi, H., Xing, B., (2009). Bacterial Toxicity Comparison Between Nano and Micro-Scaled Oxide Particles. *Environmental Pollution*, 157, 1619-1625.

- Jin, Y.J., Chen, S., Fan, X.J., Song, H., Li, X.X., Xu, J.H., Qian, H.F., (2017). Diuron Treatment Reveals the Different Roles of Two Cyclic Electron Transfer Pathways in Photosystem II in *Arabidopsis thaliana*. *Pesticide Biochemistry Physiol*, 137, 15-20.
- Joseph, T., Morrison, M., (2006). Nanotechnology in Agriculture And Food. Nano Forum Report, Institute of Nanotechnology.
- Kalender, S., Uzun, F.G., Demir, F., Uzunhisarcikli, M., Aslanturk, A. (2013). Mercuric Chloride-Induced Testicular Toxicity in Rats and The Protective Role of Sodium Selenite and Vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Kanost, M.R., Jiang, H., Yu, X.Q., (2004). Innate Immune Responses of a Lepidopteran Insect, *Manduca sexta*. *Immunological Reviews*, 198, 97- 105.
- Kara, A., Tunçsoy, B., Özalp, P., (2020). Alüminyum Oksitin *Galleria mellonella* (L.) (Lepidoptera: Pyralidae) Larvalarında Total Hemosit Sayıları Üzerine Etkileri. *Eurasian J Bio Chem Sci*, 3(1) 195-198.
- Kelly, J., Kavanagh, K., (2011). Caspofungin Primesthe Immune Response of the Larvae of *Galleria mellonella* and Induces a Non-Specific Antimicrobial Response. *Journal of Medical Microbiology*, 60: 189-196.
- Khalaf, A., Morgan, A.M., Mekawy, M.M., (2008). Immunotoxicity Following Pre and Post-natal Aluminum Exposure in Rats. *Toxicological Research*, 24(1), 51– 58, 2008.
- Khanna, P., Nehru, B., (2007). Antioxidant Enzymatic System in Neuronal and Glial Cells Enriched Fractions of Rat Brain After Aluminum Exposure, *Cellular and Molecular Neurobiology* 27(7),959–969.
- Kim, S., Nam, J., Kim, K., (2007). Aluminum Exposure Decreases Dopamine D1 and D2 Receptor Expression in Mouse Brain. *Human & Experimental Toxicology*, 16(9), 741- 746.
- Kim, Y., Olivi, L., Cheong, JH., Maertens, A., Bressler, JP., (2007). Aluminium Stimulates up Take of Non-Transferrin Bound Iron and Transferin Bound Iron in Human Glial Cells, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 220(3), 349–356.
- Kiran, Bharti, R., Sharma, R.S., (2021). Effect of Heavy Metals: An Overview. Article in *Materials Today*, 2214-7853.
- Koivistoinen, P., (1980). Mineral Element Composition of Finnish Foods: N, K, Ca, Mg, P, S, Fe, Cu, Mn, Zn, Mo, Co, Ni, Cr, F, Se, Si, Rb, Al, B, Br, Hg, As, Cd, Pb and Ash. *Acta Agriculture Scandinavica*, 22:171-175.

- Kovřížnych, J.A., Sotníková, R., Zeljenková, D., Rollerová, E., Szabová, E., Wimmerová S., (2013). Acute toxicity of 31 Different Nanoparticles to Zebra fish (*Danio rerio*) Tested in Adult Hood and In Early Life Stages—Comparative Study. *Interdisciplinary Toxicol.* 6, 67–73.
- Kumar, V., Bal, A., Gill, K.D., (2009). Susceptibility of Mitochondrial Super Oxide Dismutase to Aluminium Induced Oxidative Damage. *Toxicology* 255(3):117–123, 2009.
- Kwak, J., An, Y.J., (2015). Ecotoxicological Effects of Nanomaterials on Earthworms: A Review, Human and Ecological Risk Assessment. *International Journal*, 21:6, 1566-1575.
- Lavine, M.D., Strand, M.R., (2002). Insect Hemocytes and Their Role in Immunity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32, 1295-1309
- Levin, D.M., (2007). An Integrin Required for the Encapsulation Immune Response in the tobacco hornworm *Manduca sexta* L. (Lepidoptera: Sphingidae). Kansas State University, College of Agriculture, Department of Entomology, Manhattan, Kansas.
- Lewinski, N., Colvin, V., Drezek, R., (2008). Cytotoxicity of Nanoparticles. *Small*, 4(1), 26–49.
- Lim, J.T., Tan, Y.Q., Valeri, L., Lee, J., Geok, P.P., Chia, S.E., Ong, C.N., Seow, W.J., (2019). Association Between Serum Heavy Metals and Prostate Cancer Risk A Multiple Metal Analysis. *Environment International*, 132:105-109.
- Maguire, R., Duggan, O., Kavanagh, K., (2016). Evaluation of *Galleria mellonella* Larvae An In Vivo Model For Assessing The Relative Toxicity Of Food Preservative Agents. *Cell Biology Toxicology* 32(3), 209. Mastore, M., Binda, R.S., Giovannardi, S., Scari, G., Brivio, M.F., (2015). Inducible Factors With Antimicrobial Activity After Immune Challenge in The Haemolymph of Red Palm Weevil (Insecta). *Innate Immunity*, 21, 392-405.
- Matés, J.M., Segura, J.A., Alonso, F.J., Márquez, J., (2010). Roles of Dioxins and Heavy Metals in Cancer and Neurological Diseases using ROS-Mediated Mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*. 49, 1328–1341.
- Maynard, A.D., Aitken, R.J., Butz, T., (2006). Safe Handling of Nanotechnology. *Nature*, 444, 267–269.
- Méndez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Fernández-Valverde, F., Sánchez-García, A., Rios, C., (2011). Histochemical Changes in Muscle of Rat Sexposed Subchronically To Low Doses of Heavy Metals. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32, 107–112.

- Middaugh, J., Hamel, R., Jean-Baptiste, G., Beriault, R., Chenier, D., Appanna, V.D., (2005). Aluminum Triggers Decreased Aconita Seactivityvia Fe-S Cluster Disruption and The Over Expression Of Isocitrate Dehydrogenas Eandisocitratelase: A metabolic Network Mediating Cellular Survival. *Journal Biology Chemistry*, 280(5),3159–3165.
- Miu, A.C., Benga, O., (2006). Aluminum and Alzheimer’s Disease: A Newlook. *Journal Alzheimers Disease*, 10(2–3),179–201.
- Morsy, G.M., Abou El-Ala, K.S., Ali, A.A., (2013). Studies on Fate and Toxicity of Nano Alumina in Male Albino Rats: Oxidative Stress in The Brain, Liver and Kidney. *Toxicology and Industrial Health*, 32(2), 200-214.
- Navarro, E., Baun, A., Behra, R., Hartmann, N.B., Filser, J., Miao, A.J., (2008). Environmental Behavior and Ecotoxicity of Engineered Nanoparticles to Algae, Plants, and Fungi. *Ecotoxicology*, 17, 372–386.
- Negri, P., Maggi, M., Szawarski, N., Lamattina, L., Eguaras, M., (2014). *Apis mellifera* Hemocytes *in vitro* What Type of Cell Sarethey, Function Analysis Before and After Pupal Metamorphosis. *Journal of Apicultural Research*, 53, 576-589.
- Nel, A., Xia, T., Mädler, L., Li, N., (2006). Toxic Potential of Materials at the Nano Level. *Science*, 311 (5761), 622-627.
- Nemmar, A., Holme, J.A., Rosas, I., Schwarze, P.E., Alfaro-Moreno, E., (2013). Recent Advances in Particul Atematter and Nanoparticle Toxicology: A Review of The in Vivo and *in vitro* Studies. *BioMed Research International* DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/279371>
- Orisakwe, O.E, Afonne, O.J, Nwobodo, E., Asomungha, L., Dioka, C.E., (2001). Low-Dose Mercury Induces Testicular Damage Protected by Zinc in Mice. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, (95), 92-96.
- Oyanagi, K., (2005). The Nature of The Parkinsonism-Dementia Complex and Amyotrophic Lateral Sclerosis of Guam and Magnesium Deficiency. *Parkinsonism Related Disorders*, 11(1),17–23.
- Özbolat, G., Tuli, A., (2016). Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4),502-521.
- Pakrashi, S., Dalai, S., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A., (2014). Trophic Transfer Potential of Aluminium Oxide Nanoparticles Using Representative Primary Producer (*Chlorella elipsoide S*) and a Primary Consumer (*Ceriodaphnia dubia*). *Aquatic Toxicology*, 152, 74–81.
- Park, EJ., Zahari, NE., Lee, E.W., Song, J., Lee, J.H., Cho, M.H, Kim, J.H., (2014). Sinduced Autophagic Cell Death in Human Bronchial Epithelial Cells. *Toxicology In Vitro* 28(3),442–45.

- Pehlivan, M., (2018). Alüminyum Oksit Nanopartiküllerin ve Demir Bazlı Manyetik Alüminyum Oksit Nanokompozitlerin Çözelti Yakma Metodu ile Sentezi ve Uygulamaları. İstanbul.
- Platt, B., Fiddler, G., Riedel, G., Henderson, Z., (2001). Aluminium Toxicity in The Rat Brain: Histochemical and Immunocytochemical Evidence. *Brain Research Buller*, 55(2), 257-267.
- Poborilova, Z., Opatrilova, R., Babula, P., (2013). Toxicity of Aluminium Oxide Nanoparticles Stratedusing a BY-2 Plant Cells Uspension Culture Model. *Environmental Experimental Botany*, 91, 1–11.
- Ramarao, N., Leroux, C., Lereclus D., (2012). The Insect *Galleria mellonella* as a Power Fulinfection Model Toin Vestigate Bacterial Pathogenesis. *Journal of Visualized Experiments*, 1-7, 2012.
- Reed, D.A., Brown, J.J., (1998). Host Parasitoid Interactions: Critical Timing of Parasitoid-Derived Products. *Journal Insect Physiology*., 44, 721-732.
- Remédios, C., Rosário, F., Bastos, V., (2012). Environmental Nanoparticles Interactionswith Plants: Morphological, Physiological, and Genotoxic Aspects. *Journal of Botany*, 751686.
- Ribeiro, C., Simoes, N., Brehelin, M., Insect Immunity: the Hemocytes of the Armyworm *My thimnaunipuncta* (Lepidoptera: Noctuidae) and Their Role in Defence Reactions *in vivo* and *in vitro* Studies. *Journal of Insect Physiology*, 42(9), 815-822.
- Rittner, M.N., (2002). Market analysis of Nano Structured Materials. *American Ceramic Society Bulletin*, 81,33–36.
- Rosales, C., (2011). Phagocytosis, a Cellular Immune Response in Insects. *International Studies Journal*, 8, 109-131.
- Sadiq, I.M., Pakrashi, S., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A., (2011). Studies on Toxicity of Aluminum Oxide Nanoparticles to Microalgae Species: *Scenedesmus sp.* and *Chlorella sp.* *Journal Nanoparticle Research*,13(8),3287–3299.
- Sadiq, R., Khan, Q.M., Mobeen, A., Hashmat, A.J. (2014). *In vitro* Toxicological Assessment of Iron Oxide, Aluminium Oxide and Copper Nanoparticles in Prokaryotic and Eukaryotic Cell Types. *Drug and Chemistry Toxicol.* 5(45), 1–10.
- Savory, J., Herman, M.M., Ghribi, O., (2006). Mechanisms of Aluminum Induced Neurodegeneration in Animals: Implications for Alzheimer’s Disease. *Journal Alzheimers Disease*, 10(2-3),135–144.

- Schrand, A.M., Rahman, M.F., Hussain, S.M., Schlager, J.J, Smith, D.A, Syed, A.F., (2010). Metal-Based Nanoparticles and Their Toxicity Assessment. *Journal Nanomed Nanobiotechnol*, 2, 544–568.
- Selçukoğlu, E., (1999). Çukurova Bölgesinden Toplanan Bal Örneklerinde Amitraz ve Fluvalimat Kalıntılarının Belirlenmesi. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1- 5, 89022.
- Sendi, J.J., Baghban, A., Zibae, A., (2018). Effect of Essential and non-Essential Elements on Cellular Immune System of Cottonbollworm, *Helicoverpa armigera* Hübner (Lepidoptera: Noctuidae). *International Studies Journal*, 15, 158-168.
- Shen, D., Li, M., Chu, Y., Lang, M., An, C., (2016). Cellular Immune Response of The Asian Cornborer *Ostrinia furnacalis* (Lepidoptera: Pyralidae) To Infection by the Entomopathogenic Fungus. *Beauveria bassiana*. *Eurasian Journal of Entomology*, 113, 415-422.
- Smith, A.H., Steinmaus, C.M., (2009). Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annual Review Public Health* 30, 107-122.
- Stadler, T., Buteler, M., Weaver, D.K., (2010). Novel use of Nanostructured Alumina as an Insecticide. *Pest Management Science*. 66(6), 577–579.
- Strand, M. R., Beck, M. H. Lavine, M.D., (2006). *Microplitis demolitor* Virus in Hibitophagocytosis by Hemocytes From *Pseudoplusia includens*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 61, 134-145.
- Strand, M.R., Pech, L.L., (1995). Immunological Basis for Compatibility in Parasitoid-Host Relationships. *Annual Review of Entomology*, 40, 31-56.
- Strand, M.R., (2008). The Insect Cellular Immune Response. *Insect Science*, 15, 1-14.
- Sun, Y.N., Wang, C.D., Zhang, X.M., Ren, L., Tian, X.H., (2011). Shape Dependence of Gold Nanoparticles on *In Vivo* Acute Toxicological Effects and Bio Distribution. *Journal NanoSci Nanotechnol*, 11(2), 1210–1216.
- Suwalsky, M., Ungerer, B., Villena, F., Norris, B., Cardenas, H., Zatta, P., (2004). Interactions of Al With Cell Membranes and Model Phospholipid Bilayers. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 75(4), 263-268.
- Synzynys, B., I., Sharetski ĭ, A., N., Kharlamova, O. V., (2004) Immunotoxicity of Aluminum Chloride. *Gigiena i Sanitariia*, 4, 70–72.
- Tayfur, M., Ünlüoğlu, İ., Bener, Ö., (2002). Aluminum and Health. *The Journal of Food*, 27(4), 305-30.

- Tunçsoy, M., (2019). Bakır Oksit Nanopartiküllerinin *Clarias gariepinus*'da Bazı Serum Parametreleri Üzerine Etkisi. *Anadolu Çevre ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 387-392.
- Vance, S.A., Sandros, M.G., (2014). Zeptomole Detection of C-Reactive Protein in Serum by a Nanoparticle Amplified Surface Plasmon resonance Imaging Apta Sensor. *SciRep.*,30(4):5129.
- Vigneri, R., Malandrino, P., Gianì, F., Russo, M., Vigneri, P., (2017). Heavy Metals in the Volcanic Environment and Thyroid Cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 457,73-80.
- Vílchez, A., Fernández-Rosas, E., González-Gálvez, D., Vázquez-Campos, S., (2015). Nanomaterials Release from Nano-Enabled Products. *Springer Cham*, 127–158.
- Vinardell, M.P., Sordé, A., Díaz, J., Baccarin, T., Mitjans, M., (2015). Comparative Effects of Macro-Sized Aluminum Oxide and Aluminum Oxide Nanoparticles on Erythrocyte Hemolysis: Influence of Cell Source, Temperature and Size. *Journal Nanoparticle Research*, 17, 80.
- Vogelweith, F., Moret, Y., Monceau, K., Thiéry, D., Moreau, J., (2016). There Lative Abundance of Hemocyte Types in a Polyphagousmoth Larva Depends on Diet. *Journal of Insect Physiology*. 88, 33-39.
- Wilhelm, M., Hoelzer, J., Luebbers, K., Stoehr, G., Ohmann, C., (2001). Aluminum Balance in Intensive Care Patients. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 14(4), 223-227.
- Willhite, C.C., Karyakina, N.A., Yokel, R.A., et al. (2014). System Aticreview of Potential Health Risks Posed by Pharma Ceutical, Occupational and Consumer Exposurestome and Nano Scale Aluminum, Aluminum Oxides, Aluminum Hydroxide and its Solublesalts. *Critical Review Toxicology*, 44, 1–80.
- Wu, G., Liu Y., Ding Y., Yi, Y., (2016). Ultra Structural and Functional Characterization of Circulating Hemocytes From *Galleria mellonella* Larva: Cell Types and Their Role in the Innate Immunity. *Cell and Tissue Research*, 48, 297-304.
- Wu, Z., Du, Y., Xue H., Wu, Y., Zhou, B., (2012). Aluminum Induces Neuro Degeneration and its Toxicity Arises From Increased Iron Accumulation Andre Active Oxygen Species (ROS) Production. *Neurobiology of Aging* 33(1)199. e1–e12.
- Xiao, L., HaoZheng, M.D., Zhi-ren, Z., Miao, L, Zhi-yong, H., Hermann J. S., (2009). Glia Activation Induced by Peripheral Administration of Aluminum Oxide Nanoparticles in Rat Brains. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 5(73) – 479.

- Yalçın, Ö. (2009). Konya’da Tüketime Sunulan Beyaz S alamura, Tulum, ve Kaşar Peynirlerinin Ağır Metal İçeriklerinin Araştırılması, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı, Konya.
- Yang, S.T., Wang, T., Dong, E., Chen, X.X., Xiang, K., Liu, J.H, Liu, Y.F, Wang, H., (2012). Bioavail Ability and Preliminary Toxicity Evaluations of Alumina Nanoparticles in vivo After Oral Exposure. *Toxicological Research*, 1(1),69– 74.
- Yılmaz, E., (2013) Farklı Dozlardaki Alüminyum Klorür’ün *Galleria mellonella* (L.) (Lepidoptera:Pyralidae)’nın Biyolojisine ve Hemosit Sayılarına Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 343492.
- Yücel, M.S., Kayış, T., (2019). Memeli Olmayan Model Organizma *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae)’de Oksidatif Stres, Biyokimyasal, Genotoksik ve İmmünotoksik Biyobelirteçlerde İmidakloprid Kaynaklı Değişiklikler. *Çevre Bilimi ve Sağlık Dergisi*, Bölüm B.
- Zhao, Q., Wang, Y., Cao, Y., Chen, A., Ren, M., Ge, Y., Yu, Z., Wan, S., Hu, A., Bo, Q., Ruan, L., Chena, H., Qin, S., Chen, W., Hu, C., Tao, F., Xu, D., Xue, J., Wen, Li, L., (2014). Potential Health Risks of Heavy Metals in Cultivated Top Soil and Grain, Including Correlations With Human Primaryliver, Lung and Gastric Cancer, in Anhuiprovince Eastern China. *Science of the Total Environment* 340–347, 470– 471.
- Zhu, Y., Zhao, H.S., Li, X.W., Zhang, L.C., Hu, C.W., Shao, B., Sun, H., Bah, A.A., Li, Y.F., Zhang, Z.G., (2011). Effects of Subchronic Aluminum Exposure on the Immune Function of Erythrocytes in Rats. *Biology Trace Element Research*, 143(3), 1576–1580

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Çoğal E., Gökaya T., Demirtürk Z., Uçkan F., Alimünyum Oksit Nanopartiküllerinin *Galleria mellonella*'nın Hemositleri Üzerine Etkileri, *Imascon 2021 Autumn Organizing Committee – Kocaeli*, Kocaeli, 10-11 Aralık 2021.



ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğretimini İstanbul'da tamamladı. 2014 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2018 yılında biyolog olarak mezun oldu. Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda 2019 yılında başladığı yüksek lisans eğitimini tamamlama aşamasındadır.

