

KENELERDEN KORUNMAK AMACIYLA KULLANILAN REPELLENT (KOVUCU) MADDELER VE TOKSİKOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Repellent Compounds Used for Protection From Ticks and Their Toxicological Evaluation

Oral DİNLER¹, Oğuzhan YAVUZ²

¹Samsun İl Tarım Müdürlüğü,
Hayvan Sağlığı Şubesi,
SAMSUN

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji
ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
SAMSUN

Geliş Tarihi: 06.07.2010
Kabul Tarihi: 09.11.2010

İletişim:
Oğuzhan YAVUZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji
ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
SAMSUN

Tel : +90 362 312 19 19 / 2830
E-posta : oguzhany@omu.edu.tr

ÖZET

Keneler, insanlarda ve hayvanlarda son derece tehlikeli hastalıkların vektörüdür. Kenelerin, farklı iklim kuşağındaki çok geniş bir coğrafyada insan ve evcil hayvanlara taşıdıkları hastalıklar arasında dokuz arbovirus, dört riketsiyal, iki bakteriyel, iki protozoer ve bir helmintik hastalık bulunur. Ülkemizde bugüne kadar 26 kene türü tarif edilmiştir. Bu kene türleri özellikle çiftlik hayvanlarında önemli ekonomik kayıplara yol açan tropikal theileriosis ile babesiosis, insanlarda ise Lyme ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalıklarını taşırlar. Kenelerle mücadele ülkemizde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Hastalığının ortaya çıkmasıyla daha da önem kazanmıştır. Ancak, kenelerle mücadele son derece zahmetli ve pahalı bir uygulamadır ve başarı şansı çoğunlukla düşüktür. Kene mücadelesinin temel amacı, hayvanlar üzerindeki kenelerin akaridlerle kontrolü, insanlarda kene kaynaklı hastalıkların ortadan kaldırılması için farklı uygulamaların yapılması ve insan ve evcil hayvanların kenelerle temas riskinin azaltılması prensibine dayanmaktadır. Repellent (kovucu), insan ve evcil hayvanların doğrudan derilerine, üzerlerinde bulunan giysilerine ve bazı durumlarda perde ve ağlara uygulandıklarında sivrisinek, karasinek, kene gibi zararlıların saldırısını engelleyen veya onları kovan maddelere verilen genel isimdir. Repellent maddeler genellikle açık alanlarda rahatsızlık veren ve kan emen zararlılara karşı uygulanmaktadır. Bununla birlikte, kapalı alanlarda (evlerde, iş yerlerinde, hayvan barınaklarında) özellikle sivrisineklere karşı kullanılan ilaçlı cibinlikler, kangallar ile ısıyla buharlaşan sıvı ve matlar gibi formülasyonlar da bu kapsamda değerlendirilmektedir. Repellent özellikteki maddeler kenelerle mücadelede son derece faydalı ürünlerdir. Ancak, bu tür ürünlerin tamamen zararsız olmadığı bilinmeli ve zaman zaman insan ve evcil hayvanlarda toksik etkilere yol açabilecekleri unutulmamalıdır. Bu derlemede insanlarda ve evcil hayvanlarda kenelerden korunmak amacıyla kullanılan repellent maddelerin tanımı ve tarihçeleri, etki mekanizmaları ve ideal bir repellent maddenin taşıması gereken özellikler, belli başlı repellent maddeler ve toksikolojik önemleri ile repellent özellikteki maddelerin güvenli kullanım prensipleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Repellent (kovucu), kene, toksikolojik değerlendirme

ABSTRACT

Ticks are vectors of very harmful diseases in humans and animals. Nine arbovirus, two rickettsia, two protozoa and one helminthic diseases are transmitted by ticks in different

climatic and geographical zones. Twenty six tick species have been determined in Turkey until now. These tick species transmit tropical theileriosis and babesiosis, which are cause of important economical loses especially in farm animals, and lyme disease and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in humans. The control of ticks is getting more important due to appearance of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Turkey in recent years. However, the control of ticks is a very difficult and expensive procedure and generally chance of success is very low. The main aims of tick control are acaricidal control of ticks on animals, making different applications for elimination of tick-born diseases in humans and reduction of the contact risk between humans, domestic animals and ticks. The repellent is a common name of the compounds, which are applied on directly skin, clothes and sometimes curtains and nets, and prevent the humans and domestic animals against attacks of harmful organisms such as mosquitoes, flies and ticks. Although repellent compounds are applied for the organisms which annoy and suck blood at outdoor, some products used in indoor areas (houses, offices and animal shelters), such as mosquito nets, coils and thermal vaporised liquid and mat formulations, are also evaluated in this frame. Repellents are very beneficial products for prevent attack by ticks. But, it should be known that these compounds are not completely harmless and sometimes they can cause toxic effects in humans and domestic animals. In this review, definition and history of the repellent compounds, the action mechanisms and features of an ideal repellent, important repellent compounds and their toxicological importance and safety usage principles of repellents were evaluated.

Key Words: Repellent, tick, toxicological evaluation

GİRİŞ

Keneler bizzat kendileri parazit olmanın ve myiasis'e predispozisyon hazırlamanın yanında insan ve hayvanlarda çok önemli hastalık etkenlerinin vektörü olan zararlılardır. Halk sağlığı ve veteriner hekimlik açısından diğer kan emen artropodlara göre çok daha fazla sayıda enfeksiyöz etkeni nakleden keneler üç ailede (Argasidae 186 tür, Ixodidae 720 tür, Nuttalielidae 1 tür) 907 tür ile dünyada önemli vektör olarak kabul edilirler (1, 2). Kenelerin, farklı iklim kuşağındaki çok geniş bir coğrafyada insan ve evcil hayvanlara taşıdıkları hastalıklar arasında dokuz arbovirus, dört riketsiyal, iki bakteriyel, iki protozoer ve biri helmintik hastalık bulunmaktadır (3-5). Türkiye'de bugüne kadar 26 kene türü tarif edilmiştir (5, 6). Bu kene türleri özellikle çiftlik hayvanlarında önemli ekonomik kayıplara yol açan tropikal theileriosis ile babesiosis, insanlarda ise lyme ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı'nı taşır (7-11). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı'nın 2002 yılının bahar ve yaz aylarında bazı bölgelerde özellikle kırsal kesimde görülmesi ve 2003 yılından itibaren insanlarda ölümle sonuçlanan

vakaların artması kene enfestasyonlarının Türkiye'nin gündemine taşınmasına vesile olmuştur (12).

İnsanlar için son derece önemli ve ölümcül olan KKKA hastalığı'nın önlenmesinde kenelerle mücadele en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır (12, 13). Kenelerle mücadele son derece zahmetli ve pahalı bir uygulamadır ve başarı şansı çoğunlukla düşüktür. Özellikle kenelere kaşı akaridlerle çevre ilaçlaması yapılması kenelerin yüksek üreme yetenekleri, çevre şartlarına çok dayanıklı olmaları, çevrede özellikle akaridlerin ulaşması zor bölgelerde bulunmaları, akaridlere direnç geliştirmeleri, kullanılan akaridlerin yalnızca doğru zamanda uygulandığında etkili olmaları ve çok önemli çevre kirliliğine yol açmaları gibi nedenlerle uygulamada çok faydalı bulunmamaktadır (3, 14, 15).

Birçok kaynağa göre kene mücadelesinin temel amacı, hayvanlar üzerindeki kenelerin akaridlerle kontrolü, insanlarda kene kaynaklı hastalıkların ortadan kaldırılması için farklı uygulamaların yapılması ve insan ve evcil hayvanların kenelerle

temas riskinin azaltılması prensibine dayanmaktadır (4, 15). Repellent (kovucu) özellikteki maddelerin insan ve evcil hayvanların doğrudan derilerine veya insanların giysilerine uygulanması, kenelerle temasın mümkün olduğunca kesilmesinde son derece faydalı olmaktadır (3).

Bu derlemenin amacı insanlarda ve evcil hayvanlarda kenelerden korunmak amacıyla kullanılan repellent maddelerin tanımı ve tarihçeleri, etki mekanizmaları ve ideal bir repellent maddenin taşınması gereken özellikler, belli başlı repellent maddeler ve toksikolojik önemleri ile repellent özellikteki maddelerin güvenli kullanım prensiplerinin değerlendirilmesidir.

REPELLENT NEDİR?

Repellent, insan ve evcil hayvanların doğrudan derilerine, üzerlerinde bulunan giysilerine ve bazı durumlarda perde ve ağlara uygulandıklarında sivrisinek, karasinek, kene gibi zararlıların saldırısını engelleyen veya onları kovan maddelere verilen genel isimdir (16-18). Repellent maddeler; genellikle açık alanlarda rahatsızlık veren ve kan emen zararlılara karşı uygulanmakla birlikte, kapalı alanlarda (evlerde, iş yerlerinde, hayvan barınaklarında) özellikle sivrisineklere karşı kullanılan ilaçlı cibinlikler, kangallar ile ısıyla buharlaşan sıvı ve matlar gibi formülasyonlar da bu kapsamda değerlendirilmektedir (3, 4).

Repellent maddelerin artropodlara karşı katran, duman, bitki yağları şeklinde kullanılması çok öncelere dayanır. Birçok primat türünün çeşitli bitkileri vücutlarına sürerek korunmaya çalıştıkları gözlenmiştir. Tarihte yazılı olarak kayıtlı ilk repellent kullanımı Herodot'un Mısırlı balıkçılarından bahsettiği yazılarında yer almakta olup Mısırlılar çeşitli bitkilerden elde ettikleri yağları bu amaçla kullanmışlardır (19, 20). Modern repellentlerin yaygın kullanımı ise İkinci Dünya savaşından sonra başlamış ve günümüze kadar artarak devam etmiştir (21).

ETKİ MEKANİZMALARI ve İDEAL BİR REPELLENTİN ÖZELLİKLERİ

Zararlı artropodlar canlı derisindeki nem, sıcaklık, karbon dioksit, koku ve östrojen hormonu gibi faktörlere ilgi duyarlar. Deriye veya elbiselere uygulanan repellent maddeler zararlılara karşı koruyucu olarak rahatsız edici bir koku veya tat yaratan bir buhar tabakası oluştururlar. Bu buhar tabakası kimyasal maddenin kaynama noktasına bağlı olarak kısa veya uzun süreli etkili olur. Düşük kaynama noktasına sahip bileşikler çok hızlı buharlaşmayla birlikte uzun süreli etkili olabilirken, çok yüksek kaynama noktasına sahip olan repellentler kovucu etki için yeterli bir atmosfer oluşturamayabilirler (22).

Her açıdan ideal bir repellentin belirlenmesi bu kimyasal maddelerin geniş ölçekte kullanılmaya başlamalarından itibaren ele alınan ve üzerinde çalışılan bir konudur. Yapılan birçok çalışma ışığında etkili ve güvenli bir repellent maddenin taşınması gereken özellikler şu şekilde özetlenebilir (20, 22, 23):

- İdeal bir repellent geniş bir yelpazedeki artropodlara karşı etkili olmalıdır
- Toksik ve alerjik olmamalıdır
- Topikal ve elbise uygulamalarında ciltte irritasyona sebep olmamalıdır
- Uygulandığı bölgede uzun ömürlü olmalıdır
- Kokusuz olmalı ya da hoş bir kokusu olmalıdır
- Giysi üzerinde boyama, renginin açılması, yapısının bozulması gibi etkileri olmamalı, fakat tekrarlanan yıkamaya dayanıklı olmalıdır
- Topikal uygulamada yağlı bir görünüm oluşturmamalı, deride hissedilmemeli ve silerek temizleme, yıkama, terlemeye karşı dayanıklı olmalıdır
- Sıklıkla kullanılan plastiklere (gözlük çerçevesi, kalemler vb.) karşı tesirsiz olmalıdır
- Islanma ve sürtünmeye dayanıklı olmalıdır

- Kimyasal olarak stabil (uzun raf ömürlü) olmalıdır
- Geniş bir kullanım için ekonomik olmalıdır

KENELERE KARŞI KULLANILAN BELLİ BAŞLI REPELLENT TÜRLERİ

Kişisel olarak repellent maddelerin kullanılması kene tarafından ısırılma olasılığını oldukça düşürmekte ve bundan dolayı bu tür bir hastalığa yakalanma riskini azaltmaktadır. Bu nedenle repellent etkili madde içeren ürünler uzun yıllardır geniş ölçekte kullanılmaktadır (3, 24, 25).

A. İlk Sentetik Repellentler

Sentetik repellentler temel olarak artropod kaynaklı hastalıklardan askeri birlikleri korumak amaçlı geliştirilmiş ve ABD Ordusu tarafından ağırlıklı olarak İkinci Dünya Savaşı yıllarında araştırılmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında binlerce bileşiğin (sivrisinek de dahil olmak üzere) ısırılan artropodlara karşı kaçırmaya etkililiği test edilmesine rağmen keneler için repellentlere yönelik çalışmalar sınırlı kalmıştır. Yoğun olarak 1940'lı yılların ortaları ve sonlarında ve 1950'li yılların başlarında kenelere karşı kullanılmak için elbiselere uygulanan çeşitli bileşiklerle ilgili araştırmalar yapılmış ancak bu bileşiklerin çok azı ticaretleştirilip kullanıma sunulmuştur (26).

A.1. DMP (Dimetil fitalat)

DMP (dimetil fitalat) ilk olarak çözücü olarak geliştirilmiş bir repellent maddedir. DMP, ABD'de ilk keşfedilen repellentlerdendir ve 1940'lı yıllardan 1980'li yıllara kadar diğer aktif maddeler yerini alıncaya kadar yaygın şekilde kullanılmıştır. Özellikle Çin'de Quwenling (para-mentan-3,8-diol, PMD) ve Hindistan'da DEPA (N,N-dietil-2-fenil asetamid)'dan önce standart bir repellent olarak kullanılmıştır. DMP'nin en önemli olumsuz yönü plastik malzemelere zarar vermesidir. (19, 26, 27).

DMP, zararlılara karşı oldukça geniş bir repellent etki spektrumu göstermektedir. Yapılan birçok

çalışmada sivrisinekler ve diğer böcekler yanında kenelere karşı da etkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Hyalomma* ve *Rhipicephalus* türlerine karşı farklı sürelerde etkin olduğu kanıtlanmıştır (26, 27).

DMP, toksikolojik olarak oldukça güvenli bir madde olarak kabul edilir. Fareler için akut dermal LD50 değeri 6900 mg/kg'dır ve tavşanlarda dermal yolla 1000 mg/kg/gün dozunda uygulandığında önemli bir istenmeyen etki görülmemiştir (26, 27). Sıçanlarda oral LD50 değeri ise 8000 mg/kg'dır. Yeme 20 g/kg katılıp iki yıl süreyle sıçanlara verildiğinde istenmeyen bir etki oluşturmamıştır (17). Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Ajansı (The European Agency for Evaluation of Medicinal Products, EMEA) DMP toksisitesi ile ilgili bir seri test yayınlamış ve herhangi bir akut veya kronik istenmeyen etki tespit etmemiştir. Bazı kaynaklarda DMP'nin deriden yeterince emilmediği belirtilmekte, domuzlarda yapılan bir çalışmada radyo izotopla işaretlenmiş DMP'nin 50 saat içerisinde % 18 oranında emildiği bildirilmektedir (27).

Ancak bazı çalışmalarda intraperitoneal uygulama sonrasında özellikle kemikler üzerinde teratojenik etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu tür malformasyonların görülme sıklığı oldukça yüksektir ve bu oran 800 mg/kg dozda uygulandığında % 75, 240 mg/kg dozda uygulandığında % 25 olarak tespit edilmiştir (28). Ayrıca, göz ve mukozalar için irkiltici ve Ames Testi sonucunda çok az mutajen olduğu belirlenmiştir (17, 28).

A.2. İndalon

İndalon, az buharlaşan bir repellent madde olduğundan zararlılara temas ve sindirim yoluyla etki eder ve etkili olması için zararlının indalonun uygulandığı yüzeye temas etmesi gerekmektedir. Bu özelliklerinden dolayı genel olarak kenelere karşı DEET (N,N-Dietil-meta-toluamide) de dahil olmak üzere diğer sentetik repellentlere göre daha etkili olarak değerlendirilir ve öncelikle tercih edilir (22).

Repellentlerin yapılan saha denemelerinde birçok kene türüne karşı (hem doğrudan deriye hem de giysilere uygulandığında) oldukça etkili ve hedef dışı canlılar için güvenli olduğu tespit edilmiştir (22, 29).

Toksisite çalışmalarında ağız yolu ile uygulandığında toksisitesi oldukça düşüktür ve fareler için oral LD50 değeri 13700 mg/kg olarak belirlenmiştir. Fakat kemiricilerle yapılan deneysel çalışmalarda dermal yolla uzun süre maruziyet sonucu böbrek ve karaciğer hasarına neden olduğu görülmüştür (27). Ayrıca indalon hoş olmayan bir kokuya sahiptir (26).

A.3. Etil Hekzandiol (Rutgers 612)

Etil hekzandiol (Rutgers 612, EH), DMP gibi bir çözücü olarak geliştirilmiştir. Kenelere karşı EH kullanımı hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı kene türlerine karşı etkili olduğu belirlenmiş, ancak etki süresinin kısa olduğu görülmüş ve EH'nin diğer artropodlar göz önüne alındığında kenelere karşı daha az kullanışlı olduğunu bildirilmiştir (22, 26).

EH insan derisinden çok az emilir (altı saat içinde % 0.9). Deride irritasyona neden olmadığını belirten kaynaklar olmakla birlikte (27), orta derecede eritem ve irritasyona neden olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (22). Ayrıca, EH son yapılan çalışmalar sonucunda olası teratojen olarak sınıflandırılmış ve ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından hamile kadınlarda doğum anomalilerine neden olma riski nedeniyle kullanılmaması önerilmiştir (22). İnsanlarda rapor edilen zehirlenme vakası az olmasına rağmen (1966-1980 yılları arasında izlenen 40677 denekten sadece 10 tanesinde istenmeyen etki görülmüştür) deney hayvanlarında göstermiş olduğu toksisite sonrasında ABD ve Kanada'da EH içeren ürünler 1991 yılında piyasadan kaldırılmıştır (26, 27). Ülkemizde de EH içeren repellent ürün bulunmamaktadır (12).

A.4. 6-2-2

Bu bileşik DMP, indalon ve EH'nin kombine edilmesi ile elde edilen bir formülasyondur. İsmi altı kısım

DMP, iki kısım indalon ve iki kısım EH'den almıştır. Bu karışım sayesinde repellent etki süresinin uzatılması ve etki aralığını genişletilmesi amaçlanmıştır (22, 26).

Bu maddenin keneler üzerinde farklı düzeylerde etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Formülasyon toksisitesi hakkında çalışma olmamakla birlikte, güvenilirliği içeriğindeki bileşiklerin yukarıda belirtilen toksisiteyi doğrultusunda değerlendirilmektedir (26).

B. Modern Sentetik Repellentler

B.1. DEET (N,N-Dietil-meta-toluamide)

İlk sentetik repellentlerin kullanımı DEET'in bulunmasıyla birlikte büyük ölçüde önemini kaybetmiştir (26). Bugüne kadar 20.000'den fazla bileşik artropodlara karşı repellent özellik için gözden geçirilmesine rağmen henüz hiçbiri DEET kadar geniş spektrum, koruma özelliği ve ticari başarı elde edememiştir. DEET tüketiciler tarafından topikal olarak en yaygın şekilde kullanılan repellent maddedir. DEET'in yıllık kullanımı ABD'de 225 kayıtlı üründe 1.8 milyon kg miktarında civarındadır (30).

DEET; 1946 yılında önce ABD Tarım Bakanlığı tarafından askeri personel tarafından kullanılmak üzere artropod repellenti olarak geliştirilmiş ve genel kullanım için 1957 yılında tescil edilerek piyasaya sürülmüştür. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar DEET'in ısırın böcekler, sivrisinekler ve kene gibi artropodlar için en etkili repellent madde olduğunu göstermiştir. Repellentler içinde DEET konsantrasyonları % 5 ile % 100 arasında değişmektedir. Ürün formları basınçlı aerosol, aerosol pompa spray, losyon ve krem, roll-on ve havlu şeklindedir (31). DEET'in olumsuz yönleri ise yüksek dozlarda ve nadiren şekillenmekle birlikte toksisite riski, plastik malzemeye zarar vermesi ve deri ve mukozalarda irritasyona neden olabilmesidir (28).

DEET deri yoluyla sistemik dolaşıma geçer ve her dozun % 10-15'i idrarda elde edilebilir. DEET metabolitleri cilt ve uygulanan bölgenin yağ

dokularında 1-2 ay kalabilir. Uygun şekilde uygulanması halinde DEET'in güvenlik verileri mükemmel yakındır. DEET'in ağızdan LD50 değeri dişi sıçanlarda 2 g/kg, erkeklerde 3 g/kg civarındadır ve sıçanlar için LC50 değeri havadaki konsantrasyonuna dört saat maruz kalmada 6 g/m³tür. Tavşan için dermal uygulamalarda LD50 değeri 3 g/kg olarak belirlenmiş ve herhangi bir iritasyon belirtisi tespit edilmemiştir (28, 32, 33).

Bugüne kadar DEET toksisitesine ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır. Kemirgenlerde yapılan akut toksisite çalışmalarının dışında köpeklere 356, 1426, 1782 ve 7128 mg/kg dozlarda DEET verilmesi sonucunda en yüksek dozda, orta derecede tükürük artışı, huzursuzluk, inkoordinasyon ve depresyon bulguları belirlenmiş, ancak tüm hayvanlar uygulamadan 19 saat sonra tamamen iyileşmiştir. Uygulanan 1782 mg/kg dozda herhangi bir zehirlenme belirtisi görülmemiştir. İnhalasyon yoluyla 750 mg/m³ DEET maruziyeti organ/vücut ağırlığı oranında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Ayrıca 14 gün süreli yedirme denemeleri sonucunda hiçbir etki görülmeyen seviye (No Observed Effect Level, NOEL) değeri 200 mg/kg/gün, en az etki gösteren miktar ise 500 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir (33).

Kronik toksisite çalışmalarında da DEET güvenli bir profil çizmiştir. Sıçanlarda iki yıl boyunca yapılan yedirme deneylerinde NOEL değeri 100 mg/kg/gün olarak belirlenmiş ve en yüksek doz olan 400 mg/kg'da sadece serum kolesterol seviyesinde hafif bir yükselme ve vücut ağırlığı ile yem tüketiminde hafif azalma görülmüştür. Aynı şekilde farelerde yapılan kronik toksisite çalışmasında ise NOEL 500 mg/kg/gün olarak saptanmış ve en yüksek doz 1000 mg/kg'da vücut ağırlığı ile yem tüketiminde hafif azalma dışında istenmeyen bir etki görülmemiştir. Köpeklere yapılan kronik toksisite çalışmasında ise 400 mg/kg dozda tükürük salgısında ve kusma refleksinde artış, vücut ağırlığı ve yem tüketiminde azalma ile klinik patolojik parametrelerde değişiklikler görülmüştür. Bu çalışmada NOEL değeri 100 mg/kg/

gün bulunmuştur (33).

DEET'e ait en önemli zehirlilik şüphesi sinir sistemi üzerine olan etkileridir. Yapılan çalışmalarda DEET'in sinir hücrelerinde yıkımlanmalara, beyin fonksiyonlarında bozulmalara, ensefalopatilere ve ölüme neden olabildiği görülmüştür. Özellikle çocuklarda nörotoksosite riski olduğu bildirilmektedir. DEET'in 40 ve 400 mg/kg dozlarda dermal yolla 60 gün süreyle uygulandığında bazı beyin bölgelerinde kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde değişikliğe neden olduğu tespit edilmiş ve bunun son derece önemli fizyolojik ve farmakolojik sonuçlara neden olacağı sonucuna varılmıştır. Ancak, yapılan farklı birçok çalışmada da DEET'in uygulamaya bağlı olarak sinir sisteminde sadece düşük düzeyde lokomotor aktivite artışına neden olduğu belirlenmiştir. Yapılan tüm çalışmaların ortak sonucu olarak, DEET'in nörotoksik etkilerinin yüksek dozlarda ortaya çıktığı ve spesifik bir nörotoksin olmadığı yönündedir (28, 32, 33)

Deney hayvanlarındaki bu güvenli görünümüne rağmen son yıllarda DEET içeren formülasyonlara bağlı olarak şekillenen insan zehirlenme vakaları bildirilmektedir. ABD'de DEET toksisitesi ile ilgili 71 adet zehir danışma merkezine 1985-1989 yılları arasında 56 vaka beş ölüm, 1993-1997 yılları arasında 26 vaka iki ölüm ve 2003-2008 yılları arasında ise 43 vaka bildirilmiş bunlardan 25 olguda merkezi sinir sistemi belirtileri, bir olguda kardiyovasküler bozukluklar ve 17 olguda deri/alerjik reaksiyonları görülmüştür. Rapor edilen merkezi sinir sistemi belirtileri genellikle benzer olup, uyuşukluk, zihin karışıklığı, akut manik psikoz, baş ağrısı, ataksi, oryantasyon bozukluğu (kişide zaman ve yer bilincinin bozukluğu), akut ensefalopati, konvülsiyon, titreme ve nöbetler şeklindedir. Kardiyovasküler belirtiler ise bradikardi ve hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Deri ve alerjik belirtiler olarak anafilaksi, ürtiker, hemorajik kabartılar ve erozyonlar rapor edilmiştir. Bu bildirimler içerisinde 2003-2008 arasında altı ölüm vakası rapor edilmiştir. Bunlardan üçü DEET'in kasıtlı olarak ağız yoluyla alınması nedeniyle,

biri çocukta ornitin karbamol transferaz enzim eksikliği nedeniyle ve iki çocukta DEET'in aşırı kullanımı sonucu merkezi sinir sistemi belirtilerini takiben gerçekleşmiştir. En olumsuz ve ölümcül olayların ürünün aşırı (200 mg/kg'ın üzerinde) ya da yanlış kullanımına bağlı gerçekleştiği raporlanmıştır (20, 28, 32).

Bu tür bildirimler, DEET'in deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda görüldüğü kadar sınırsız bir güvenliğe sahip olmadığı şüphesini ortaya koymaktadır. İnsanlar için güvenliğine ilişkin daha kapsamlı, tekrarlanan biçimde ve uzun süreli toksisite çalışmaları hala tamamlanmamıştır. DEET'in toksisitesi, biyodağılımı, metabolizması ve metabolitleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca DEET'in yaygın diğer ilaç uygulamaları ve evlerde kullanılan diğer kimyasallarla etkileşimlerinin araştırılması gerekmektedir. Bunun yanında vücuttaki kalıntılarının değişik anatomik bölgelerdeki etkileri de incelenmelidir.

B.2. Permetrin

Permetrin, ilk olarak 1973 yılında sentezlenerek 1977 yılında piyasaya sürülmüş ve bugüne kadar zirai mücadele, halk sağlığı alanında önemli vektörler, keneler ve artropodlara karşı yoğun olarak kullanılmıştır (34). Permetrin çeşitli türdeki kenelere karşı koruma sağlamasına rağmen bu koruma temel olarak repellent özelliğinden çok toksisitesinden dolayıdır. Bu yüzden permetrin kenelere karşı korunmada giysiler ve yatak örtülerine uygulanmakla beraber kesinlikle doğrudan vücuda uygulanmamalıdır (20, 26). Ülkemizde de halk sağlığı alanında zararlılara kullanılmak üzere ve kenelerle mücadelede giysi ve malzemelerin ilaçlanması amacıyla ruhsatlandırılmış çok sayıda permetrin formülasyonu bulunmaktadır (12, 13).

Permetrin kenelere karşı temas yoluyla etkili olur ve bir dizi deneyde DEET'ten daha iyi koruma sağladığı belirlenmiştir (20, 22, 26). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kıyafetlerin % 0.5'lik permetrin çözeltisine

daldırılarak ilaçlanması durumunda kenelere karşı etkili bir koruma sağlanabileceğini bildirmektedir (3).

Permetrin WHO ve EPA'ya göre II. sınıf (orta derecede zehirli) madde olarak kabul edilir. Sıçanlar için ağızdan LD50 değeri 430 ile 4000 mg/kg arasında değişir. Ancak, sıçan, fare, tavşan ve domuz gibi deneme hayvanlarına zehirliliği açısından izomerleri arasında ve uygulandığı taşıta göre çok büyük farklar vardır. Permetrin mısır yağı içerisinde uygulandığında sulu çözeltilerine göre yaklaşık 10 kat ve trans izomerleri cis:trans izomer karışımlarından (40:60) yaklaşık 2-5 kat daha zehirlidir (3, 35, 36).

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında fare, sıçan, köpek ve kobaylarda ortak belirti karaciğer mikrozomal enzim bozuklukları ile birlikte karaciğer ağırlığında artış ve nörotoksik etkilerdir. Sıçanlarda iki yıllık yedirme denemeleri sonucunda NOEL değeri 5 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir (36).

Permetrinin çevresel toksisitesi zaman zaman çok daha önemli olabilmektedir. Bal arılarına, balıklara ve çeşitli su artropodlarına karşı ileri derecede zehirli olduğu laboratuvarında yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Bal arıları için LD50 değeri 0.11 µg/deneme arısı, 96 saatlik sürede LC50 değeri gökkuşağı alabalığı larvaları için 0.62 µg/L, erginleri için ise 314 µg/L'dir. Yengeç larvaları için LC50 değeri ise 0.018 µg/L'dir. Fakat, yapılan saha çalışmalarında ne bal arılarına, ne balıklara, ne de diğer su canlılarına karşı bu derece bir zehirliliğe rastlanmamıştır. Tüm dünyada yapılan uygulamalarda balık ölümü rapor edilmediği gibi repellent etkisi nedeniyle bal arılarına önemli düzeyde zehirlilik görülmemiştir (34, 35).

İnsanlarda akut permetrin toksisitesi göz ve cilt duyarlılığı, bulantı, kusma, solunum güçlüğü gibi belirtiler şeklinde rapor edilmiştir (34). Ayrıca yüksek dozlarda titreme, koordinasyon kaybı, hiperaktivite, felç ve vücut sıcaklığında artış gibi nörotoksik etkileri içeren belirtilerin görülebileceği rapor edilmiştir. Diğer yan etkileri üreme sistemi bozuklukları, mutajenite

ve bağışıklık sisteminde değişiklikler olmak üzere belirtilebilir. Bu nedenle yukarıda da belirtildiği gibi permetrin doğrudan cilde değil, kıyafet ve kullanılan malzemeye uygulanmalıdır. Ayrıca çocuklarda kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır (3, 20).

B.3. DEPA

DEPA (N,N-dietil-2-fenil-asetamid) yaklaşık olarak DEET ile aynı zamanlarda geliştirilen bir bileşiktir. DEPA düşük maliyeti nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir repellent olarak tekrar önem kazanmıştır. Özellikle Hindistan'da DEET üretimi için gerekli bir bileşik olan 3-metil benzoik asitin yetersiz olması nedeniyle DEPA repellent olarak kullanılmaktadır (26).

DEPA'nın sıçanlarda oral LD50 değeri 930 mg/kg ve dermal LD50 değeri 4000 mg/kg'dır (37). Tavşanlarda tıraş edilmiş deriye DEPA uygulanması herhangi bir eriteme yol açmamıştır ve UV ışığa maruz kaldıktan sonra fototoksiste gözlenmemiştir. Ancak mukoza üzerine yapılan toksiste çalışmalarında repellentin tavşanların konjunktiva kesesine verildiğinde hafif tahriş yaptığı gözlenmiştir. Sıçanlarda DEPA'nın 146 ve 583 mg/kg günlük dozda gebeliğin dördüncü gününden 20. gününe kadarki deri uygulamaları, üremede, yavru gelişiminde veya yavruların doğum sonrası büyümesinde önemli bir istenmeyen etkiye neden olmamıştır. Ancak aynı uygulama döneminde günlük 1167 mg/kg ve daha yüksek doz uterus içi ölüm ve daha düşük doğum ağırlığına neden olmuştur. Erkek sıçanlara 156 mg/kg günlük dozda dört ay süreyle ağızdan uygulamalar sonucu testis ağırlığında bir artış görülmüştür (37).

Aynı şekilde DEPA'nın tavşanlara 21 gün boyunca günlük 50 mg/kg dermal uygulamaları önemli bir istenmeyen etki oluşturmamış ve kan değerlerinde değişiklikler göstermemiştir. Devam eden 21 günlük 50 mg/kg veya 14 haftalık 175 mg/kg dermal uygulamaları vücut ağırlığına ve biyokimyasal kan parametrelerine herhangi olumsuz bir etki ortaya çıkarmamıştır. Ayrıca 14 gün boyunca 1200 mg/kg/

gün dermal uygulamaları dişilerde vücut ağırlığında azalmaya yol açarken yedi gün boyunca 1200-1400 mg/kg dozunda dermal uygulamaları karaciğer bozukluklarına ve erkeklerin vücut ağırlıklarında önemli azalmalara neden olmaktadır (37).

B.4. Piperidinler

Bazı repellentler biber kokusu andıran renksiz organik bir bileşik olan piperidinden geliştirilmiştir. Repellent özelliği açısından önem taşıyan başlıca üç ürün vardır: AI3-37220 (cyclohex-3-enyl 2-methylpiperidin-1-yl ketone), AI3-35765 (1-3-cyclohexenyl-carbonyl) ve Pikaridin (1-piperidine carboxylic acid, KBR 3023, İkaridin, Bayrepel) (26, 28).

AI3-37220 ve AI3-35765'in kenelere karşı repellent özellikleri birçok saha çalışması ile gösterilmiştir (26) ve bu iki piperidin bileşiği ile ilgili olarak bildirilmiş bir zehirlenme verisi bulunmamaktadır (28).

Ticari anlamda asıl önem taşıyan piperidin bileşiği ise pikaridindir. Bayer firması tarafından 1980'li yıllarda moleküler modelleme ile geliştirilen renksiz ve neredeyse kokusuz bir maddedir. Ticari olarak ABD'de 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır (26). Bileşiğin düşük toksisite ve deride az irritasyon gösterdiği bildirilmektedir. Pikaridin EPA tarafından deride repellent olarak kullanılması için gerekli tüm toksikolojik değerlendirmeleri geçtiğini belirtilmektedir. Sıçanlarda akut oral ve dermal LD50 değerleri sırasıyla 4743 ve >5000 mg/kg olarak belirlenmiştir (28, 33, 38). Sıçanlarda yapılan denemeler sonucunda nörotoksik bir madde olmadığı ve birikim göstermediği bulunmuştur. Bir akut dermal toksisite çalışmasında 2000 mg/kg dozda uygulandığında davranışsal ve patolojik nörotoksisteye neden olmadığı görülmüştür (33). WHO tarafından yapılan değerlendirmelerde diğer toksisite verilerine ilave olarak kanserojenik, üreme toksisitesi veya genotoksisiteyle ilgili herhangi bir işaret görülmemiştir. İnsanlara teknik etanol

içinde dermal yolla uygulanan pikaridin deride tahriş ve diğer hastalık etkilerine yol açmamıştır. Malezya’da yapılan bir çalışmada, pikaridini kullanan katılımcılar DEET ile kıyaslandığında daha hoş kokulu olduğunu belirtmişlerdir (38).

C. Bitki Kaynaklı Repellentler

Bitkisel maddeler antik çağlardan beri kullanılan ilk repellent özellikli bileşiklerdir. Günümüze kadar birçok bitkisel kökenli doğal bileşik repellent özelliği nedeniyle denenmiş ve bazıları ticari olarak kullanıma girmiştir. Son yıllarda sentetik bileşiklerin insanlar ve hedef dışı canlılar için zararlı olma şüphesinin artması ve özellikle ABD ve diğer ülkelerde bitkisel kökenli doğal maddelerin ruhsatlandırılması ve piyasaya sürülmesinin diğer maddelere göre çok kolaylaştırılması bu maddelerin kullanımını arttırmıştır (26, 39). EPA tarafından biyopestisid (zararlıların kontrolünde kullanılan doğal ürün) kapsamında değerlendirilen bu maddeler çoğunlukla bir yıldan az bir sürede ruhsatlandırılırken, konvansiyonel pestisidler için bu süre ortalama üç yıldır (26). Ülkemizde de benzer şekilde bitkisel kökenli doğal ürünler “Düşük riskli biyosidal ürün” olarak değerlendirilmekte ve ruhsat işlemleri daha kısa sürmektedir (12). Artan eğilim dolayısıyla bitkisel kökenli repellent maddelerle ilgili bilimsel çalışma sayısında da belirgin bir artış göze çarpmaktadır (26).

Bugüne kadar zararlılara karşı repellent özelliği belirlenen birçok bitkisel bileşik bulunmaktadır. Bitki kaynaklı repellent maddeler özellikle sivrisinelere karşı kullanılmakla birlikte bazılarının içerdiği özellikle uçucu yağların kenelere karşı da repellent özelliği olduğu kanıtlanmıştır (39). Kenelere karşı repellent özelliği bulunan bitkiler ve etkili oldukları kene türleri Tablo 1’de görülmektedir.

Kenelere karşı kullanılan repellent maddeler temel olarak beş gruba ayrılabilir: 1. Terpenoidler 2. Bitki gelişim düzenleyicileri 3. Azot bileşikler 4. Fenolik bileşikler 5. Proteinaz inhibitörleri. Bunların içerisinde kenelere karşı repellent özelliği en

fazla test edilen bitkisel repellentler terpenoidlerdir (26, 39).

C.1. Terpenoidler

Terpenler isopren ünitelerden oluşurlar ve isopren sıralı zincirleri şeklinde sınıflandırılırlar (hemi-, mono-, ses-, qui-, di- vb). Terpenoidler en geniş bitkisel repellent grubunu oluşturan ve herbivor artropodlar ile patojen etkenlere bitkilerin savunmasına katılan bileşiklerdir. *Citronella*, *Melissa officinalis* L., nane gibi birçok bitki terpenoid bileşikler içerir. Bitkisel terpenoidler birçok kene türüne karşı repellent özellik gösterirler (26).

C.2. Bitki Gelişim Düzenleyicileri

Bitkilerin gelişmesi için çeşitli basamaklarda etkili olan ve genel olarak bitki gelişim düzenleyicileri adı verilen maddeler bulunmaktadır. Bunlar içerisinde özellikle metil jasmonat repellent olarak önem taşır. Metil jasmonat, bitkilerin uçucu yağlarının içinde bulunan bitki büyümesi ve gelişimi için etkili olan uçucu bir bileşiktir ve kenelere karşı repellent etkinliği kanıtlanmıştır (26, 39). Bitkisel esansiyel yağlar yüksek uçuculukları nedeniyle DEET veya permetrin uygulamasına göre daha az etkili ve daha az süre koruma sağlamaktadırlar. Bu sorunun, yüksek konsantrasyonlarda kullanılarak üstesinden gelinebilmektedir (26).

C.3. Kenelere Karşı Kullanılan Mera Bitkileri

Bazı mera bitkilerinde bulunan esansiyel yağlar ve bileşikler zararlılara karşı repellent özellik göstermektedir. Repellent ve akarisidal etkili mera bitkilerinin genel bir entegre kene yönetim programı bileşenleri içerisinde yer alabileceğini ileri süren araştırmacılar bulunmaktadır (26).

C.4. Bitkisel repellentlerin toksikolojik olarak değerlendirilmeleri

Bitkisel kaynaklı geleneksel repellent maddelerin toksikolojik değerlendirilmeleri son derece teknik ve zorlu aşamaları içermektedir. Çünkü bitkilerin

Tablo 1. Kenelere karşı repellent özellik gösteren bitkiler, taksonomik aileleri ve etkiledikleri kene türleri (26).

Bitkinin adı	Bağlı olduğu aile	Etkili olduğu kene türü
<i>Andropogon gayanus</i>	Poaceae	<i>Rhipicephalus microplus</i>
<i>Artemisia abrotanum</i>	Asteraceae	<i>Ixodes ricinus</i>
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Callicarpa americana</i>	Verbenaceae	<i>Amblyomma americanum, Ixodes scapularis</i>
<i>Callicarpa japonica</i>	Verbenaceae	<i>A. americanum, I. scapularis</i>
<i>Chamaecyparis nootkatensis</i>	Cupressaceae	<i>I. scapularis</i>
<i>Cleome/Gynandropsis gynandra</i>	Capparidaceae	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>
<i>Cleome monophylla</i>	Capparidaceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Commiphora erythraea</i>	Burseraceae	<i>A. americanum, Dermacentor variabilis, I. scapularis</i>
<i>Commiphora holtziana</i>	Burseraceae	<i>Rhipicephalus microplus</i>
<i>Commiphora swynnertonii</i>	Burseraceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Convallaria majalis</i>	Liliaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Corymbia citriodora</i>	Myrtaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Cymbopogon spp</i>	Graminae, Poaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Dianthus caryophyllum</i>	Caryophyllaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Humiria balsamifera</i>	Humiriaceae	<i>A. americanum, I. scapularis</i>
<i>Lavandula angustifolia</i>	Lamiaceae	<i>Hyalomma marginatum rufipes, I. ricinus</i>
<i>Lycopersicon hirsutum f. glabratum</i>	Solanaceae	<i>A. americanum, D. variabilis, I. scapularis, Ornithodoros parkeri</i>
<i>Melinis minutiflora</i>	Poaceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Ocimum basilicum</i>	Lamiaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Ocimum suave</i>	Lamiaceae	<i>R. appendiculatus</i>
<i>Pelargonium graveolens</i>	Geraniaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Rhododendron tomentosum</i>	Ericaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Stylosanthes hamata</i>	Fabaceae	<i>R. microplus</i>
<i>Stylosanthes humilis</i>	Fabaceae	<i>R. microplus</i>
<i>Syzygium aromaticum</i>	Myrtaceae	<i>I. ricinus</i>
<i>Tanacetum vulgare</i>	Asteraceae	<i>I. ricinus</i>

içerisinde birçok madde bulunmaktadır ve asıl etkili maddenin ortaya çıkarılması ve toksikolojik değerlendirilmesi için Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (GC-MS) gibi son derece gelişmiş tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Toplumda bitki kökenli bileşiklerin yararlı ve kullanıcıya zararsız

olduğuna dair genel bir inanış vardır. Ancak bitkisel ürünler içerisinde farmakolojik olarak son derece aktif bileşikler yer alabilmekte ve kenelere karşı repellent özellik gösteren birçok bitki ekstraktı omurgalılarda toksik etki gösterebilmektedir. Örneğin eugenolün göz ve deride tahriş edici, mutajenik ve

tümörojenik olduğu kanıtlanmıştır. β -citronellol ve 2-feniletanol deride tahriş edici ve 2-feniletanol gözde tahriş edici, mutajen ve tümörojen olmakla beraber üreme sistemi ve merkezi sinir sistemini de etkilemektedir. Ayrıca bitkilerin esansiyel yağlarının konsantrasyonunun fazla olması etkinliği arttırmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlar aynı zamanda temas dermatitisine neden olabilmektedir (39). Bu tür toksik özelliklere sahip repellent bileşiklerin direkt olarak insan cildine uygulanmasından ziyade elbiseler üzerinde uygulanması önerilmektedir (26).

D. Ticari Doğal Repellentler

Birçok bitki ve bitki bileşiği repellent özellik göstermesine rağmen göreceli olarak çok az sayıda madde ticari hale getirilmiştir. Bazı durumlarda saf biyoaktif bileşiğin ekstraksiyonun pahalı olması veya bu bileşiklerin veriminin düşük olması piyasaya sürülmesinde engelleyici olmuştur. Bu nedenle günümüzde birçok ticari artropod repellent aktif maddesi bir bitki veya diğer bir doğal kaynaktan izole edilmiş, fakat sentetik olarak seri üretime geçmiştir (26).

D.1. IR3535 (EBAAP)

Repellent IR3535 veya EBAAP (etil butil asetil aminopropiyonat) doğal olarak meydana gelen β -alanin'den sentezlenmiş ve ana bileşiğe yapısal benzerliği nedeniyle EPA tarafından biyopestisid olarak tescil edilmiş bir maddedir. IR3535 Avrupa'da 1970'li yıllardan beri kullanılmasına rağmen ABD'de ancak 1999 yılında kullanıma girmiştir. IR3535'in losyon ve sprey formülasyonları yaygındır (26, 40). Yapılan bir çok toksisite denemesinde deri irritasyonuna neden olmadığı ve genel olarak güvenli bir madde olduğu tespit edilmiştir. IR3535'in DEET'e göre mukozaları daha az tahriş ettiği ve daha düşük bir akut oral ve dermal toksisite gösterdiği bildirilmektedir. IR3535 2001 yılında WHO tarafından kişisel kullanım için onaylanmıştır (40).

D.2. PMD (Quwenling)

Monoterpen, para-mentan 3,8-diol (PMD) Avustralya limon kokulu sakız ağacı, *Eucalyptus maculata citriodon* (Myrtaceae) yapraklarının damıtılmasıyla elde edilen bir bileşiktir. Bu bitki limon okaliptus yağı olarak adlandırılır ve içerisinde citronella, citronellol, geraniol, isopulegol ve delta pinene gibi maddeler yer alır. PMD bitki içerisindeki en fazla bulunan üründür. PMD çok uzun yıllardır, Çin'de, "sivrisinekler için etkili kovucu" anlamına gelen Quwenling adıyla kullanılmaktadır. PMD sivrisinekler yanında birçok kene türü için de repellent özellik göstermektedir (26, 41).

PMD'nin toksisitesine ilişkin çok az çalışma bulunmakla birlikte EPA tarafından etiketine uygun kullanıldığında insanlar ve çevre için zararlı olmadığı belirtilmektedir. Ancak PMD gözler için aşırı iritan bir maddedir ve geri dönüşümsüz göz hasarlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanılırken dikkatli kullanılmalı ve gözlere bulaşması durumunda bol su ve sabunla yıkanmalıdır. Bunun dışında diğer toksikolojik verileri son derece güvenli bir madde olduğunu göstermektedir. Sıçanlarda oral LD50 ve tavşanlarda dermal LD50 değerleri >5000 mg/kg'dır. Farelerde subkutan LD50 değeri 1240 mg/kg olarak belirlenmiş ve 1000 mg/kg/gün dozunda uygulandığında yavrularda herhangi bir gelişimsel zararlı etki görülmemiştir. Fakat yine de göz irritasyonundan dolayı çocuklarda son derece dikkatli kullanılmalıdır (42).

D.3. 2-Undekanon

Repellent bileşiği 2-undekanon aslında yabani domates bitkisinin [*Lycopersicon hirsutum* Dunal *F. glabratum* (C.H. Müll)] kabuğundan izole edilmiştir. Toksisitesine ilişkin önemli bir bildirim bulunmamaktadır (26).

D.4. Dodekanoik asit

Dodekanoik (laurik) asit (DDA) Hindistan cevizi ve palm çekirdeği yağında ana bileşik olarak ortaya çıkan doymuş bir yağ asitidir. Ayrıca bu yağ asidi

bitki ve hayvan dokularında da bulunmaktadır. Bu maddeler normalde yiyecek olarak tüketilmektedir. DDA'nın % 10'luk çözeltilerinin kenelerde repellent etkisi kanıtlanmış ve doğrudan cilde uygulanmak üzere ticari olarak piyasaya sunulmuştur. DDA'nın zehirliliği ve alerjik etkisine dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır ve kozmetik ürünlerin içerisinde kullanımına da izin verilmiştir (43).

REPELLENTLERİN GÜVENLİ KULLANIMI

Repellent maddeler genel olarak toksisitesi düşük bileşikler olmasına rağmen her birinin kullanımını sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. Unutulmaması gereken permetrin ve bitki kaynaklı ürünler dışında diğer repellentlerin plastik, suni ipekli kumaş ve diğer sentetikler (nylon hariç), boya ve vernik üzerine zararlı etkileri vardır. Özellikle en çok kullanılan repellent olan DEET, plastik ve sentetik kumaşlara temas etmesi durumunda toksik reaksiyonlara ve zararlara yol açabilmektedir. Bunun yanında permetrinin doğrudan vücuda uygulanmaması, sadece giysilere ve ayakkabılara uygulanması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmaların başta DEET ve permetrin olmak üzere çeşitli toksik etkilere yol açabileceğini gösterdiğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bunların yanında güvenli repellent kullanımı için mutlaka aşağıdaki konulara dikkat edilmelidir (3, 44, 45).

- Kesinlikle yetkili otoriterlerce kene mücadelesi için tescil edilmiş ürünler kullanılmalıdır
- Bir ürünü kullanmadan önce prospektüs bilgileri dikkatlice okunmalı ve takip edilmelidir
- Daha öncede belirtildiği gibi bütün repellentlerin cilde uygulanması amaçlanmamıştır, eğer uygulamaya izin veriliyorsa deri veya elbise üzerine kullanılmalıdır
- Repellent maddeler elbisenin altına kullanılmamalıdır

- Repellentler ıslak giysiler üzerine uygulanmamalı ve emdirilmiş kıyafetler, kullanılan madde tamamen kuruyunca kadar giyilmemelidir
- Hasar görmüş veya yaralı deri üzerine veya göze ve ağza temas edecek şekilde uygulama yapılmamalıdır
- Küçük çocuklar ellerini sık sık ağızlarına götürdüklerinden dolayı el yüzeyine uygulama yapmaktan kaçınılmalıdır
- Repellent spreyin solunulmasından kaçınılmalı ve yiyecek bulunan ortamda kullanılmamalıdır
- Repellentlere karşı reaksiyon az olmasına karşın en iyisi her zaman gerektiği kadar kullanmaktır. Aşırı dozda kullanımın etkinlik açısından bir önemi yoktur
- Dışarıdan eve gelindiğinde uygulama yapılan vücut bölgeleri ve eller su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. Bu durum özellikle arka arkaya birbirini takip eden günlerde repellent kullanımında önemlidir.

SONUÇ

Repellent maddeler, kene mücadelesinde kişisel korunma için son derece önemli bileşiklerdir. Toksikite açısından bakıldığında, genel olarak güvenli maddeler olarak görülseler de yüksek dozlarda ve sürekli kullanım sonucu zaman zaman insan ve hayvanlarda zehirlenme vakalarına rastlanabilmektedir. Özellikle en fazla kullanılan DEET'in toksik etkilere yol açabileceğine ilişkin bildirimler son yıllarda artmaktadır. Ayrıca kenelere karşı oldukça etkili bir sentetik piretroid insektisid olan permetrinin repellent amaçlı olarak doğrudan vücuda değil giysi ve kullanılan malzemelere uygulanması gerektiği unutulmamalıdır. Çeşitli sınırlamalar ve toksik yan etkiler nedeniyle, doğal repellentlerin ilerleyen yıllarda bugüne kadar kullanılan birçok repellente karşı alternatif oluşturabileceği düşünülebilir.

KKKA hastalığının ülkemiz için özel önemi ve halkın kenelere karşı yükselen duyarlılığı göz önüne alındığında kenelere karşı kullanılan repellent maddelerin kullanımındaki artış kaçınılmaz olacaktır. Bu nedenle mutlaka Sağlık ve Tarım

ve Köyişleri Bakanlıklarından izinli ürünlerin kullanılmasının sağlanması ve halkımızın bu maddelerin güvenli kullanımları hakkında eğitilmesi için gerekli çalışmaların yapılması son derece önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sonenshine DE, Lane RS, Nicholson WL. Ticks (Ixodida). In: Mullen GR, Durden LA, eds. Medical and Veterinary Entomology. London. Academic Press, 2002: 517-56.
2. İnci A, Düzlü Ö. Vektörler ve vektörlerle bulaşan hastalıklar. *Erc Üniv Vet Fak Derg*, 2009; 6 (1): 53-64.
3. Chavasse DC, Yap HH, eds. Chemical Methods for the Control of Vectors and Pests of Public Health Importance. Geneva: World Health Organization, 1997.
4. WHO. Pesticides and their Application for the Control of Vectors and Pests of Public Health Importance. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1, Geneva, World Health Organization, 2006.
5. Aydin L, Bakirci S. Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 163-6.
6. İca A, İnci A, Vatanserver Z, Karaer Z. Status of tick infestation of cattle in the Kayseri Region of Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 167-9.
7. İnci A, İca A, Yildirim A, Vatanserver Z, Cakmak A, Albasan H, Cam Y, Atasever A, Sariozkan S, Duzlu O. Economical impact of tropical theileriosis in the Cappadocia Region of Turkey. *Parasitol Res*, 2007; 101 (Suppl 2): 171-4.
8. İnci A, Nalbantoğlu S, Çam Y, Atasever A, Karaer Z, Çakmak A, Sayın F, Yukarı BA, İca A, Deniz A. Kayseri yöresinde koyun ve keçilerde theileriosis ve kene enfestasyonları. *Turk J Vet Anim Sci*, 2003; 27: 57-60.
9. İnci A, İca A, Yildirim A, Duzlu O. Determination of *Babesia* and *Theileria* species in small ruminants in Central Anatolia in Turkey by reverse line blotting. *Turk J Vet Anim Sci*, 2009; 34 (2): 205-10.
10. İca A, İnci A, Yildirim A. Parasitological and molecular prevalence of bovine *Theileria* and *Babesia* species in the vicinity of Kayseri. *Turk J Vet Anim Sci*, 2007; 31 (1): 33-8.
11. İnci A, Çakmak A, Karaer Z, Dinçer Ş, Sayın F, İca A. Kayseri yöresinde siğirlarda babesiosis'in seroprevalansı. *Turk J Vet Anim Sci*, 2002; 26 (6): 1345-50.
12. Sağlık Bakanlığı. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinden korunmada ve hastalığın kontrolünde yapılması gereken çalışmalar. www.kirim-kongo.saglik.gov.tr, 15.06.2009.
13. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Kenelerden nasıl korunulur. www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastaliklar/kirim-kongo.html, 15.06.2009.
14. Anonymous. Area-wide chemical control of ticks. The Connecticut Agricultural Experiment Station, www.caes.state.ct.us/.../TickManagementHandbook/Area-WideChemicalControlofTicks.pdf, 28.03.2010.
15. Vatanserver Z. Keneler. www.klimik.org.tr/FileUpload/KKHA/Keneler%20ve%20CCHF.pdf, 28.03.2010.
16. Marselos SC, Archontaki HA. Development and validation of a reversed-phase high performance liquid chromatographic method for the determination of ethyl-3-(N-N-Butyl-N-Acetyl) aminopropionate in an insect repellent semi-solid formulation. *J Chromatog A*, 2002, 946: 295-9.
17. Kaya S, Bilgili A. Böcek Kovucular (Repellentler). In: Kaya S, ed. Veteriner Farmakoloji Cilt 2, Baskı 4. Medisan Yayınevi, 2007: 603-4.
18. Anonymous. Using insect and tick repellents safely. College of Agricultural Sciences, Agricultural Research and Cooperative Extension. pubs.cas.psu.edu/freepubs/pdfs/uo211.pdf, 18.03.2010.
19. Moore SJ, Debboun M. History of Insect Repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. Insect Repellents Principles, Methods, and Uses. London. CRC Press, 2006: 3-17.
20. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect Repellents: Historical perspectives and new developments. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58 (5): 865-71.

21. Peterson C, Coats J. Insect Repellents - Past, present and future. *Pesticide Outlook*, 2001; 154-8.
22. Brown M, Hebert AA. Insect repellents: An overview. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36 (2): 243-9.
23. Frances SP, Debboun M. User Acceptability: Public Perceptions of Insect Repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 397-402.
24. Anonymous. The Tick Bite Prevention & The Use of Insect Repellents. The Connecticut Agricultural Experiment Station. www.caes.state.ct.us, 18.03.2010.
25. Anonymous. Tick Repellents. Massachusetts Department of Public Health (MDPH), www.mass.gov, 18.03.2010.
26. Bissinger BW, Roe RM. Tick repellents: past, present, and future. *Pesticide Biochem Physiol*, 2009; 96: 63-79.
27. Strickman D. Older Synthetic Active Ingredients and Current Additives. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 361-79.
28. Nentwig G. Use of repellents as prophylactic agents. *Parasitol Res*, 2003; 90: S40-S48.
29. McMahon C, Kröber T, Guerin PM. In vitro assays for repellents and deterrents for ticks: Differing effects of products when tested with attractant or arrestment stimuli. *Med Vet Entomol*, 2003; 17: 370-8.
30. Costanzo SD, Watkinson AJ, Murby EJ, Kolpin DW, Sandstrom MW. Is there a risk associated with the insect repellent deet (N,N-Diethyl-M-Toluamide) commonly found in aquatic environments? *Sci Total Environ*, 2007; 384: 214-20.
31. Osimitz TG, Murphy JV, Fell LA, Page B. Adverse events associated with the use of insect repellents containing N,N-Diethyl-M-Toluamide (Deet). *Regul Toxicol Pharmacol*, 2010; 56: 93-9.
32. Frances SP. Efficacy and safety of repellents containing Deet. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 311-22.
33. Antwi FB, Shama LM, Peterson RKD. Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008; 51: 31-6.
34. WHO. Environmental Health Criteria 94: Permethrin. Geneva. World Health Organization, 1990.
35. Tomlin CDS. *The Pesticide Manual*, 2nd Edition. UK. British Crop. Protection Council, 1997.
36. EMEA. Permethrin Summary Report (2). London. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines and Information Technology, Committee For Veterinary Medicinal Products, 2000.
37. Prakash S, Vijayaraghavan R, Sekhar K. DEPA: Efficacy, Safety, and Use of N,N-Diethyl Phenylacetamide, A Multi-Insect Repellent. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 341-4.
38. Frances SP. Picaridin. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 337-40.
39. Moore SJ, Lenglet A, Hill N. Plant-Based Insect Repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 276-96.
40. Puccetti G. IR3535 (Ethyl Butylacetylaminopropionate). In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 353-9.
41. Garboui SS., Jaenson TGT, Palsson K. Repellency of MyggA natural spray (Para-Menthane-3,8-Diol) and Rb86 (Neem Oil) against the tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in the field in East-Central Sweden. *Exp Appl Acarol*, 2006; 40: 271-7.
42. Strickman D. PMD (p-Menthane-3,8-Diol) and Quenling. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, eds. *Insect Repellents Principles, Methods, and Uses*. London. CRC Press, 2006: 347-50.
43. Schwantes U, Dautel H, Jung G. Prevention of infectious tick-borne diseases in humans: Comparative studies of the repellency of different dodecanoic acid-formulations against *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Parasit Vectors*, 2008; 1-8.
44. Csuk R, Niesen A, Tschuch G, Moritz G. Synthesis of a natural insect repellent i-solated from Thrips. *Tetrahedron*, 2004; 60, 6001-4.
45. Anonymous. Using Insect Repellents Safely. California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, www.cdpr.ca.gov, 20.04.2009.