

TOKSİKOLOJİNİN MÂNA, ÖNEMİ, METODLARI VE ALETLERİ

Cevdet SEVİNTUNA

Son onbeş senede DDT nin ve diğer kuvvetli yeni sentetik ilaçların keşfi zararlı böcekler ile mücadele imkânlarını çok artırmıştır. Yukarıda bahis edilen kimyevi maddelerin nisbi olarak ucuzluğu, tesirliliği ve kullanılma kolaylıkları onların zirai mahsullerin ve ormanların korunmasında kullanılmaları neticesini doğurmuş ve aynı zamanda dünyanın geniş sahalarında hastalık nakleden böceklerinde kontrolunda büyük muvaffakiyetler sağlamıştır. Bu muvaffakiyetler bu yeni insektisitlerin kullanılma imkân ve nispetlerini tespit etmek için onların geniş ölçüde laboratuvar denemelerine ihtiyacı ortaya koymuştur. Fakat kabul etmek lâzımdır ki, çalışmaların sıklığı merkezini, bir insektisitte olan insektisit vasıflarının tespiti ile onun geniş çapta kullanılması ve insan ve hayvanlara olan toksisitesi mevzuları teşkil etmelidir. Bütün bu projeler esaslı laboratuvar deneme metodlarına ihtiyaç göstermiş, fakat, belkide bunlar için ihtiyaçlardan biri de maruf hikâyeye olan insektisitlere karşı böceklerin mukavemetinden gelmiştir. Bütün bu ihtiyaçlar bir toksikoloji saha ve ilminin doğmasına sebep olmuştur. Bu sahada çalışanların güç geçtikçe artması, bu yeni ilim dalına verilen kıymeti arttırmakta ve bir sürü problemlerin süratle haline yardım etmektedir.

TOKSİKOLOJİNİN MÂNA VE ÖNEMİ

Toksikoloji zehirler bilgisi ile uğraşan bir ilim dalıdır. Bu gün iştigal ettiği mevzular bakımından da Doktor, Ziraat mühendisi, Kimya Mühendisi, Veteriner hekim ve Zoolog ve biyologları bünyesi içine almaktadır. Toksikoloji genel olarak iki ana kısma ayrılır:

- 1 — Böcek toksikolojisi
- 2 — Beşeri toksikoloji
- 1 — Böcek toksikolojisi, böcekler ile insektisitler arasındaki münasebetleri araştırır ve iştigal ettiği mevzularda:

A — Böcekler insektisitlere nasıl ve ne şartlarda tolerant, vigour tolerant ve mukavim hale gelirler. Mukavim ırkları hassas olan ırklardan ayrıran vasıflar.

B — Eğer böcekler bir veya birkaç insektisite karşı mukavim veya vigour tolerans hale gelirse, bu mukavemet ve vigour toleransı ortadan kaldırmanın usul ve çareleri,

C — İnsektisitlerin böcekleri öldürme mekanizması,

D — İlâçların, tarla nebatları, sebze ve meyvalar üzerinde veya içindeki bakiye analizlerinin bio-assay veya kimyevî analizleri,

E — İlâçların sinergistik veya antonogestik olup olmadıklarının tespiti.

Her kısmın ayrı ayrı izahına geçmeden, nebat hastalıkları ile bunlarla mücadelede kullanılan fungusitler arasındaki münasibetlerinde aynı esaslar içinde mütalâa edilebileceğini söylemek lızımdır. Fakat bu sahada yapılmış çalışmalar mahduttur.

A — Böcekler insektisitlere nasıl ve ne şartlarda tolerans, vigour tolerans ve mukavim hale gelirler.

Halihazırda, arthropodlardan insektisitlere mukavim hale gelmiş 60 tür vardır. Bu sayının yarısından çoğu DDT ye mukavim, üçte birinden çoğu diğer klorlu hidrokarbonlara meselâ; endrin, BHC, dieldrin, chlordane toxaphene mukavim ve en aşağı 10 tanesinde organik fosforlu bileşiklere mukavimdir. (BROWN, 1958). Böceklerin insektisitlere mukavim hale gelmelerinin münakaşasına geçmeden önce tolerans, vigour tolerans ve mukavemet kelimelerinin tarif edilmesi ve böcek türleri ile insektisitler arasında vuku bulan bu hadiselerin izâh edilmesi ve birbirinden tefrik edilmesi lâzımdır.

Tolerans; bir böcek türünün bir insektisit ile birbirini takip eden 4-5 nesil için selekte edilmesi neticesinde, bu tür'ün bu insektisite karşı hassaslığının azalmasıdır. İnsektisit ile selekte etme kesilince, bu böcek tür'ünün bu insektisite karşı evvelki nesillerde kazandığı az hassaslıkta ortadan kalır. Bu tür artık bir nesil sonra normal bir tür olarak mütalâa edilir.

«VIGOUR TOLERANS» tabiri HOSKINS ve GORDON (1956) tarafından ortaya atılmış ve bu gün böcek toksikolojisi sahasında kullanılan bir terim olmuştur. Böceklerin insektisitler ile selekte edilmeleri sırasında, bunların içinde diğerlerine nazaran extra bir kuvvet ve dinçliğe sahip olanların, insektisitlere karşı bir tolerant göstermesi veya hassaslıklarının aynı türün normal böceklerine nazaran azalmasıdır. Böcekler insektisitlere karşı vigour toleransı 6-8 nesil içinde kazanabilirler ve ilâç ile selekte etme durunca da bunlar bu hali bir kaç nesil için devam ettirebilirler.

Böceklerin insektisitlere karşı mukavim hale gelmeleri üzerinde son zamanlarda yapılan münakaşalarda BROWN'un (1958) iddiası; eğer bir böcek türünün bir veya bir kaç insektisite karşı mukavemeti mevzuu bahis ise, bu, böceklerin ilâçlara karşı hassaslıklarının 10 veya 20 defa azalmasıdır. Genel

olarak mukavemet kelimesi «Bir böcek türünün normal neslinde öldürücü olan zehir dozuna, aynı türün ekseriyetinin, aynı doza mukavemet etme kabiliyetini inkişaf ettirmesidir.

Böceklerin insektisitlere karşı mukavemeti genetik bir hadisedir. Fakat seleksiyon veya adaptasyondan birine isnat ettirilmesi hususu henüz münakaşa mevzuudur. Çünkü mukavemeti meydana getiren faktörler düşük nisbette insektisitlerin tatbikatından önce mevcuttur. Bu gün mukavemetin irsi olarak gelecek nesillere intikali, bunun genetik bir hadise olduğunu ortaya koymuştur ve bu denemelerle ispat edilmiştir. (MİLANI, 1954) Bir insektisite karşı mukavim hale gelmiş bir böcek ırkının bu mukavemeti ilâç ile seleksiyon kesilince asgarî 8-10 nesil devam eder. Çünkü mukavemet kromozonlardaki genlere lokalize olur ve gelecek nesillere intikal ettirilir.

Her hangi bir böcek ırkının bir insektisite karşı «Vigour tolerans» mı yoksa mukavemet mi kazandığını ortaya koymak veya göstermek için metodlar vardır ve meselâ; mukavim bir böcek ırkının doz-ölüm regression hatlarının meyilleri değişir. «Vigour toleransta» ise regression hatlarının meyilleri değil de yerleri değişir ve bu hatlar normal populasyon hatlarına paralel kalırlar HOSKINS ve GORDON, 1956).

Böcekler, bir hayat devresi süresi içinde insektisitlere karşı tolerans kazanamazlar. Bu bir çok denemelerle ispat edilmiştir. Meselâ BOMBYX larvaları sodyum arsenate'nın öldürücü olmıyan küçük dozları ile beslenmiş, fakat ergin hale geldiğinde bu ilâçla beslenmeden mütevellit insektisite karşı hassaslığında bir azalma olmamıştır (CAMPBELL, 1926).

Böcekler öldürücü olmıyan dozlara arz edilmekle, insektisitlere karşı tolerans kazanamazlar. Meselâ; DROSOPHILA larvaları 50 müteakip nesil için DDT nin öldürücü olmıyan konsantrasyonuna, DDT ye karşı hassaslıklarında hiç bir azalma olmadan arzedilmişlerdir. (Luers, 1953).

Böcekler, insektisitlere, selekte edildikleri doz ne kadar yüksekse o kadar çabuk mukavim hale gelirler diye umumî bir kanaat mevcuttur ve bazı denemeler bunu teyit etmiştir.

BRUCE ve DECKER (1950) denemelerle gösterdilerki böceklerin insektisitlere karşı mukavemeti, erginleri ilâçla selekte edildiğinde yavaş fakat beslenme yerlerinde larvalar veya larva ile ergin müşterek ilâç ile selekte edildiğinde daha çabuk inkişaf eder. Meselâ; 80 ppm. DDT ihtiva eden bir beslenme vasatında yetiştirilen sineklerin bir ırkı, 10 nesil sonra DDT karşı normal ırk ile mukayesede 300 defa, halbuki aynı ırkın erginleri 10 nesil ile selektede DDT ye normale nazaran 5 defa mukavim hale gelmişlerdir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, böceklerin bütün insektisitlere aynı hız ve derecede mukavim hale gelmediklerini ortaya koymuştur (DECKER ve BRUCE 1952).

Bir çok denemeler böceklerin klorlanmış hidrokarbonlu ilâçlara karşı, diğer ilâç grupları ile mukayesede çok daha fazla mukavim hale geldikleri-

ni göstermiştir. Yalnız DDT ye karşı mukavim hale getirilmiş sinekler, Lindaneye, diğer klorlanmış hidrokarbonların bazalarına, organik fosforllulara da hafif derecede mukavemet göstermişlerdir. Halbuki yukarda mevzubahis edilen ilâçların tesir mekanizmaları birbirinden farklıdır. (METCALF, 1955)

İnsektisitlere mukavim olan ırkları hassas olan ırklardan ayıran vasıflar şunlardır.

a — Bionomikler.

Normal orlanda laboratuvar türü (*Musca domestica*) 10 nesilde DDT ile seleksiyon yapılarak DDT'ye karşı mukavim hale getirildiğinde normal türe nazaran bu türün pup ağırlığının % 12 nispetinde arttığı ve inficir etme nisbetinin düştüğü görüldü. Barbers, Starnes ve Starnes (1948).

b — Davranış.

DDT'ye karşı mukavim hale gelmiş sineklerin, Illioniste ilâç ile pülverize edilmiş bir ahırda, ilâçlanmamış alçak kısımlarda istirahat etmeyi tavan ve duvarların yüksek kısımlarına tercih ettikleri BRUCE ve DECKER (1950) tarafından tespit edilmiştir.

c — Morfolojik karakterler.

Pollard ve Beltsville mukavim ırklarının (*Musca domestica*) ikinci karın sternite'lerinin DDT'ye karşı hassas oldukları tahmin edilen diğer 4 ırkına nazaran geniş ve uzun oldukları görüldü. BIGELOW ve LE ROUX (1954)

d — Kütikülün kalınlığı.

İlâca karşı hafif mukavim Arnas sineklerinin (*Musca domestica*) pulvillar kütikülü ve tarsal boğum ara zarları normal Basle sineklerine nazaran üçte bir nisbetinde daha kalındı. Bu müşahedelerden sonra kütikülün kalınlaşması ile ilâçların nüfuz etmelerinin azaltılması DDT'ye karşı mukavim hale gelme sebebi olarak gösterildi WIESMAN (1947).

e — Anzım muhtevası.

Mukavim orlando ırkının erginleri normal ırka nazaran üçte bir nisbetinde düşük Kolinesteraz faaliyeti gösterdi BABERS ve PRATT (1950).

f — Kimyevi muhteva.

% 11.6 nisbetinde toplam yağ ihtiva eden normal sineklerden mukavim hale getirilen iki ırkın % 13 ve % 14.9 nisbetinde yağ ihtiva ettikleri bulundu WIESMAN (1955).

B — Eğer böcekler bir veya bir kaç insektisit'e karşı mukavim veya vigour tolerant hale gelirlerse, bu mukavemet ve vigour toleransı ortadan kaldırmannın usul ve çareleri.

İnsektisitlere karşı vigour tolerans kazanmış böcek türlerinde, bu hali ortadan kaldırmak, irsî olmadığı için, bir problem değildir, ya ilâç gru-

bunu değiştirmek veya bir iki nesil ilâçlı m¼cadeleyi kesmek veyahutta kul-
lanılan ilâcın dozunu artırmak, bu t¼r ile m¼cadele etmek imkânlarını sağ-
lyabilir.

M¼hım olan insektisitlere karşı mukavim hale gelen b¼cek t¼rlerinde,
bu mukavemetin ortadan kaldırılmasıdır. Buğa bu g¼n ciddi bir problem
olarak ortaya çıkmaktadır. Ç¼nk¼ mukavim hale gelmiş b¼cek t¼rlerinde
bu mukavemetin ortadan kaldırılması ilâç grublarının değiştirilmesi ile her
her zaman m¼mk¼n olmamaktadır. Yine de bir insektisite meselâ; DDT'ye
mukavim hale gelmiş bir b¼cek t¼r¼, başka bir ilâçla m¼cadele etmek me-
selâ, organik fosforularından birini kullanmakla öld¼r¼lebilir. Fakat asıl
m¼hım olan b¼cekleri insektisitlere mukavim hale getirmemeye çalışmak-
tadır. Meselâ; klorlu hidrokarbonlulara b¼ceklerin mukavim hale gelmesin-
de en m¼hım amil, bu insektisitlerin uzun bir bakiye tesirliliği olmasıdır.
MORRISON ve arkadaşları (1950). O halde bir b¼ceęin m¼cadelesinde ilâç
seğerken kullanılacak olan ilâcın bakiye tesir m¼ddeti, m¼cadele edeceğimiz
haşerenin m¼cadelesinin yapılacağı aktif devreden (meselâ larv veya ergin)
uzun olmamlıdır.

C — İnektisitlerin b¼cekleri öld¼rme mekanizması.

Bir organizmayı zehirleyerek öld¼rme için:

1 — Kimyevi bir maddenin belli bir miktarının tesirli olabileceği saha-
ya erişmesi ve,

2 — Bu sahada çalışıp tesirli olması şarttır.

1 — İnektisitler tesirli olabilecekleri sahaya:

a — V¼cudun dış ört¼s¼ ile ağız parçalarının dış kısımları gözler, kanatlar,
ayaklar v.s.

b — Hazım brosunun değişik parçaları ile.

c — Teneff¼s sistemi ile erişirler.

2 — Burada kısaca başlıca 3 insektisitin organizmadaki faaliyet ve te-
sirleri m¼nakařa edilecektir.

a — DDT öld¼rme mekanizması olduğa yavaş olan ve sinir sistemini
felce uğratan bir zehirdir. DDT ile zehirlenmiş b¼ceklerin, paralizin son saf-
halarında meydana gelen adele ihtiyaçları ile adelerde ak¼m¼le olmuş me-
tabolitelerin uyuşuk hale gelmelerinin sebep olduğu aşırı yorgunluktan do-
layı öld¼kleri ileri sür¼lm¼řt¼r.

b — Lindane. Lindane'nin farmakolojik tesirlerinin, hamam b¼cekleri ile
yapılan denemelerde, DDT'nin kine benzediği ve sinir sisteminde serbest
asetilkolin miktarını arttırdığı tespit edilmiştir.

c — Organik fosforular. Bunlar antikolinesteraz faaliyeti gösterirler.
HETP ve DFP gibi insektisitlerin kolinesteraz kırıcıları olduğu ve toksik te-

sirlerini ganglion içinde bulunan birleştirici sinirlerin «s n a p s e s» denilen yerlerinde gösterdikleri tespit edilmiştir (METCALF, 1957).

D — İlâçların, tarla nebatları, sebze ve meyvalar üzerinde veya içindeki bakiye analizlerinin bio-assay veya kimyevî analizleri.

İlâçların bakiyeleri, mevcut bazı elementlerin (Klorine fosfor sulfur, arsenik v.s. gibi) analizlerinin, enzimatik metodlar (Kolinesteraz kırıcılıkları), bio-assay veya daha çok hususi olan metodlar ile yapıpıp tesbit edilebilir. İlâçların ne miktar bakiyelerinin tehlikesiz ve zararsız olduğunun tespit edilmesi mühimdir. Amerika ve diğler bazı memleketlerde nebatlar üzerinde ne miktar ilâç bakiyelerinin olması kanun ve nizamlarla gösterilmiştir. Kimyevî analiz ile ilâçların bakiye analizleri için kullanılan metodlar (METCALF 1957).

A — Distilasyon metodları:

- 1 — Buhar distilasyonu
- 2 — Vacum distilasyonu
- 3 — Katalitik vasıta ile distilasyon

B — Kromatografik metodlar

C — Kristalizasyon ile temizlemek

D — Karışan materyallerin oksidasyonu ile temizlemek

E — Karışan materyallerin azaltılması ile temizlemek

F — Karışan materyallerin hidrolizesi ile temizlemek

G — İlâçların kimyevî değışiklikleri ile temizlemek

Bio-Assay yolu ile ilâçların bakiye analizleri için kullanılan metodları

A — Kuru film metodları

B — Aqueous suspensiyon metodları

C — Yedirme metodları

D — Enzimatik metodlar.

E — İlâçların sinergistik veya antonogestik olup olmadıklarının tespiti.

Bir insektisit ile mücadelesinde güçlük çekilen haşerelerin muhtelif insektisitlerin karışımları ile mücadele edilme yollarına gidilmesi aşağıdaki sebeplerden dolayı tehlikeli ve mahzurludur.

a — Haşereler 2 insektisite karşı aynı zamanda mukavim hale gelirler. Bu mukavemeti ortadan kaldırmak, tek insektisite karşı olan mukavemeti kırmaktan çok daha zordur.

b — Bu yolla mücadele lüzumsuz para kaybına sebep olur. Eğer insektisitlerin karışım halde kullanılmaları icap ediyorsa kullanılmadan önce, bu karışım tesirlerinin tespit edilmesi lâzımdır.

Bunlarda, Bliss (1939) göre:

- 1 — Müstakil tesir
- 2 — Benzer tesir
- 3 — Sinergistik veya antogonistik tesir.

1 — İki ilâç birlikte kullanıldığında % ölüm nisbeti, bir formül ile ayrı kullanılmaları halinde teorik olarak bulunan % ölüm nisbetinin aynı ise bu ilâçlar müstakil tesir ediyor demektir.

2 — Benzer tesir.

Karışımı meydan getiren ilâçlar, tesirleri bakımından birbirini tamamlarlar ve ölüm meydan gelir.

3 — Sinergistler ve antonogistler.

Az veya hiç insektisit tesiri olmıyan bir maddenin bazı insektisitlerle beraber kullanıldığında karışım toksik gücünün, karışımındaki maddelerin ayrı ayrı toksik güçleri toplamından fazlaya yükselmesidir (FINNEY 1952).

Antonogistlerde bunun aksidir.

2 — Beşeri Toksikoloji.

Sıcak kanlılar ile ilâçlar arasındaki münasibetleri inceler. Tıp ve Ziraat Mücadele sahalarında kullanılan bütün kimyevi maddelerin toksisiteleri, zehirlenme arazları, tedavi usulleri ve korunma çareleri mevzuu içine girer. Bu mevzuda yapılmış deneme ve araştırmalar pek çoktur. Denilebilir ki bu gün muhtelif maksat için kullanılan kimyevi maddelerin hemen hemen hepsinin sıcak kanlılara olan toksisiteleri tesbit edilmiştir.

Toksikoloji sahasında kullanılan alet ve metodlar.

- 1 — Hewlett, mikrodrop aleti
- 2 — Tattersfield'in pülverize kulesi
- 3 — Potter kulesi
- 4 — İlaçların sis halinde çökmesini temin eden alet
- 5 — Pülverize odası (Richardson)
- 6 — Campbell dönen masa aleti
- 7 — Peet - Grady metod
- 8 — Mikro-pipet metodu
- 9 — Mikro enjeksiyon metodu
- 10 — Tozlama metodu
- 11 — Batırma metodu
- 12 — Hususi (fumigant) metodlar
- 13 — Sistemik metod
- 14 — Kuru filim metodu

L İ T E R A T Ü R

- 4 — Brown; A. W.A. (1958) Insecticide resistance'in arthropods. Wld. Hlth. Org. Monograph Series No: 38, sayfa. 21—25.
- 9 — Hoskins, W.M. ve Gordon, AT. (1956). Arthropod resistance to chemicals. Ann. Rev. Ent. 1: 89—122.
- 11 — Milani, R. (1954). Rend. ist. super. sanita, Suppl. 233—74.
- 7 — Campbell, F.L. (1926) J. Econ. Entomol. 19: 516—522.

- 14 — Luers, H. (1953) *Naturwissenschaften* 40, 293.
- 8 — Decker, G. ve Bruce, W. (1952). *Am. J. Trop. Med.* 1: 395 Metcalf, R.—L. (1955) *organik Insecticides, their Chemistry and Mode of Action.* Int. Sci. Pub. Inc. 250 Ave. Newyork 1, N.Y.
- 2 — Barber, G.W., Starnes, O. ve Starnes, E.B. (1948) Resistance of house-flies to insecticides. *Soap (N.Y.)* No: 11. 24: 120—121, 143.
- 6 — Bruce, W.N. ve Decker, G.C. (1950). House-fly tolerance for insecticides. *Soap (N.Y.)* No: 3 26: 122—125, 145—147.
- 5 — Bigelow, R.S. ve Le Roux, E.J. (1954) Distinct morphological differences between DDT-resistance and non-DDT-resistant strains of the housefly *M u s c a d o m e s t i c a* L. *Canad. Ent.* 68: 78—86.
- 1 — Babers, F.H. ve Pratt, J.J. (1950) Studies on the resistance of insects to insecticides I. cholinesterase in house-flies (*M u s c a d o m e s t i c a*) resistant to DDT. *Phyriol. Zool.* 23: 58—63.
- 15 — Wiesmann, R. (1947) Untersuchungen über das physiologische Verhalten von *M u s c a d o m e s t i c a* verschiedener Provenienzen. *Mitt. Schweiz. Ent. Ges.* 20: 484—504.
- 16 — Wiesmann, R. (1955). Vergleichende Untersuchungen über die Reizleitung normal renribler und resistender. Imagines von *M u s c a d o m e s t i c a* L. under die Einwirkung von DDT. Substanz. *Mitt. Schweiz. Ent. Ges.* 28: 251—272.
- 12 — Morrison, H.E. et. al (1950) Space spraying for fly control in dairy barns. *Jour Econ. Ent.* 43: 846—850.
- 10 — Metcalf, R.L. (1957) *Advances in pest control research.* Volume 1. Int. sci. Pub. inc. 250 Ave. Newyork 1, N.Y.
- 3 — Bliss, C.L. (1939) The toxicity of poisons applied jointly. *Ann. appl. Biol.* 26: 585.
- 13 — Finney, D.J. (1942) The analysis of toxieity Tests of mixtures poisons. *Ann. appl. Biol.* 29: 84—94.

S U M M A R Y

Toxicology is study of poisons. It deals with the matters such as insect resistance to insecticides, relative toxicity and mode of action of insecticides, chemical analysis of pesticide residues and bio assay of pesticide residue and Toxicity of insecticides. In this article importance of insect toxicology its methods and apparatus have been d'iscussed. At the present time insect resistance to insecticides is a well known pheno-

menon. It is a problem both in medical entomology and in agricultural entomology.

Until the discovery of DDT and other chlorinated hydrocarbons, this problem had not been serious, because of the very few cases reported. However within two years of the universal application of these insecticides, it became evident that certain species had become resistant and currently instances of failure to achieve adequate control are common.

The idea of replacing the chlorinated hydrocarbons by organophosphorus compounds in order to avoid this selection of resistant insect strains, has not solved the problem as some insects have become resistant to them also.

In 1956 the concept of vigour tolerance was introduced by Hoskins and Gordon. Increased weight or improved biochemical condition in the insect could cause «Vigour tolerance» to the insecticide rather than any specific defense mechanism.

Frequent attempts have been made to correlate variations in morphology and physiology with resistance and some differences distinguishing resistant from susceptible strains have been found. These were also explained in the article.

Chemical analysis of pesticide residues and bio-assay of pesticide residues were briefly mentioned too.