

İNSEKTİSİTLERİN FARMAKODİNAMİK PROBLEMLERİ VE METODLARI

Cevdet SEVİNTUNA

Mevzua girmeden önce (Farmakodinamik) kelimesinin tarif edilmesi icap eder. Farmakodinamik (*) "ilâçların fizyolojik ve tedavi edici tesirlerinden bahis eden ilimdir".

İnsektisitlerin nasıl öldürdükleri veya bir bileşiğin nasıl bir çalışma mekanizması sonunda meydana getirdiği tesirlerin ölümü intaç ettiği, sualleri çok sık olarak sorulmuştur. Fakat bu suallerin kati olarak cevapları henüz verilememiştir. İnsektisitlerin farmakodinamiğinde daha başka önemli mevzularda vardır. Meselâ: Böceklerin insektisitlere mukavim hale gelmeleri. Bunun hakkında da fazla malumat sahibi değiliz.

İnsektisitlerin farmakodinamik problemlerinin münakaşasına girmeden önce bir insektisidin fizyolojik bakımdan 2 esas prensibinin neler olabileceğinin tarif edilmesi zaruridir.

Bir organizmayı zehirleyerek öldürmek için:

- 1 — Kimyevi bir maddenin belli bir miktarının tesirli olabileceği sahaya erişmesi ve,
- 2 — Bu sahada çalışıp tesirli olması şarttır.

1 — İNSEKTİSİTLER TESİRLİ OLABİLECEKLERİ SAHAYA NASIL ERİŞİRLER.

İnsektisitlerin umumi olarak bilinen tatbik metotları ile bir organizmanın vücuduna girişleri müteakip yollardan olur:

- a — Vücudun dış örtüsü ile ağız parçalarının dış kısımları, gözler, kanatlar, ayaklar, v.s.

(*) STEDMAN's Medical Dictionary, 16 Revised edition, Williams ve Wilkins.

- b — Hazım borusunun değişik parçalarıyla,
c — Teneffüs sistemi ile.

Bu bakımdan insektisitlerde, klasik hale gelmiş tasnife göre kontak, mide, ve fümigantlar olarak tasnif edilirler. (SHEPARD, 1951)

İnsektisitlerin Deriden Nüfuzu:

Böcek kütikülünün üst tabakası tipik olarak lipoidli maddelerden, yağlı ve vakslı maddelerin karışımı ile meydana gelmiştir. Bir çok böcek türlerinde bilhassa aphidler ve koşnillerde epikütiküler tabaka bütün vücudu kaplar. Sert parçalardan yapılmış bir dolgu tozu epikütikül tabakasından nüfuz edebilir veya yüzeyi aşındırarak suyun dışarı çıkması ile zehirin içeri nüfuz etmesini sağlayabilir.

CHIU (1939) göre fasulye bitine *Acanthoscelides obtectus* (Say) karşı bir dolgu tozu kristal silika ile kullanıldığında kristal silika'nın nisbi toksisitesi parça büyüklüklerinin küçülmesi nisbetinde artmıştır. Böceğin derisi vasıtasıyla nüfuz eden maddeler suda veya yağlar ve yağ eriticilerinde eritilebilirler. Arsenik trioksit ve sodyum florid suda, piren'ler yağda eriyebilenlerden misal olarak verilebilirler.

Amerikan hamam böceğinin sırt tarafındaki metathorax'ına arı mumundan yapılmış hücreler içine konan kuru arsenik trioksit tatbik edildiğinde, arsenik böceğin vücudunun her tarafına dağılmış halde bulunmuştur (O'KANE ve GLOVER, 1935). Hücreler içine sıkı ve itinalı bir şekilde mühürlenmiş olan zehir, hamam böceğinden aldığı rutubet ile ıslak hale gelmiştir. Deriden nüfuz için suyun absorbe edilmesi şüphesizki şarttır, çünkü katı bir maddenin böyle bir tabakadan diffizyonu için bilinen başka hiç bir yol veya izâh yoktur.

DDT'nin ve buna benzer insektisitlerin bakiye tesirliliği öğrenildikten sonra bunlarla ilâçlanmış yüzeylere böceklerin temaslarında, zehirin böceklerin tarsusları vasıtasıyla absorbe edilmesi durumu, dikkatleri bu noktaya çevirmiştir.

DDT'nin kristalize bakiyesine bir sinek konuştuğunda, zehirin absorbe edilmesi ve bir kaç dakika temastan sonra toksit tesirini göstermesi henüz tatminkâr bir şekilde izâh edilmemiştir. Yalnız DDT'nin tarsus içine absorbe olmasından önce pulvilli kısmında bir mayi ifraz edilmesi mümkündür (HAYES ve LIU, 1947).

Böceklerin Özeliği:

Her böceğin kendine mahsus özeliği vardır ve bu da insektisitler vasıtasıyla onların zehirlenmelerine yardım eder. Meselâ: Sivrisinekler ayaklarıyla kafa ve kanatlarını temizlerler ve bu yollarda pülverize ilâçlamada ilâcı kanatlardan üzerinde durdukları satha naklederler.

İnsektisitlerin Emilmesi:

Nebatların öz suları içine absorbe olmuş veya bir hayvan kanında olan zehirler bunlara arız olan ve gıdalanana emici böcekler tarafından alınırlar.

Teneffüs Delikleri Vasıtasıyla İnsektisitlerin Nüfuzu:

Bir böceğin teneffüs sistemi bir seri teneffüs deliklerini ihtiva eder. İlk önceleri kontak insektisitlerin ve hatta tozların teneffüs deliklerini tıkamak veya bu deliklerden nüfuz ederek trakhelerin hassas duvarlarına tesir etmek suretiyle öldürdükleri zannedildi. Hakikatte bu umumi olarak bu şekilde vuku bulmaz, fakat insektisitler çok defa böceğin derisi vasıtasıyla nüfuz ederler. % 0,5 lik s o d y u m o l e a t e 'nin su solusyon'u P r o t o p a r c e q u i n q u e m a c u l a t a larvasının trakhelerinin üçte birden üçte iki uzunluklarına kadar nüfuz ettiği fakat larvanın HNC ile öldürülmesinden sonra nüfuz etmesinin mümkün olmadığını WILCOXON ve HARTZELL (1931) buldular ve neticede bu solusyonun trakhelere nüfuz edebilmesi için teneffüs sisteminin faaliyet halinde olmasının şart olduğu anlaşıldı.

2 — İNSEKTİSİTLER ORGANİZMADA NASIL FAALİYETTE BULUNUP TESİRLİ OLURLAR.

Böcekler zehirlere karşı memelilerden daha zor bir problem arz ederler, çünkü onların organ ve dokuları memelilere nazaran daha az mürekkeptir. Onlar daha mukavimdirler; çünkü doku ve organlarında aksıyan taraflar daha azdır. Burada başlıca 3 insektisidin organizmadaki faaliyet ve tesirleri münakaşa edilecektir:

a) DDT. Yüksek tesir kaabiliyeti olan bir insektisittir. Öldürme mekanizması oldukça yavaş olan ve sinir sistemini felce uğratan bir zehirdir. DDT. bakiyelerinin arz edilen bir bal arısı, ayakları vasıtası ile nüfuz eden ilâçın tesiri ile 27°C de 12 saat sonra ölmüştür. Arz edilişinden 30 dakika sonra paraliz; metathorasic ayaklardan öne doğru sirayet etmeğe başlamış ve böcek ölene kadar yuvarlanmış ve düşmüştür BROWN (1951).

DDT'nin organizmalarda tesir mekanizmasını tesbit edebilmek için bir çok denemeler yapılmıştır. Neticede DDT ile zehirlenmiş böceklerin, paralizin son safhalarında meydana gelen adale ihtilaçları ile adelerde akümüle olmuş metabolitelerin uyusuk hale gelmelerinin sebep olduğu aşırı yorgunluktan dolayı öldükleri ileri sürülmüştür.

b) L i n d a n e . BHC'nin gamma izomeridir ve bulunan ilâçların içinde en çok toksik olanlardan biridir. L i n d a n e 'nin farmakolojik tesirlerinin, hamam böcekleri ile yapılan denemelerde, DDT'ninkine benzediği ve sinir sisteminde serbest asetilkolin miktarına artırdığı tesbit edilmiştir.

c) O r g a n i k f o s f o r l u l a r . Organik fosforluların böcek zehirleri olarak kullanılmaları son zamanlarda inkişaf ettirilmiştir ve tesadüfi bir buluşla da a n t i k o l i n e s t e r a z faaliyeti gösterdikleri bulunmuştur. HETP ve TEP gibi insektisitlerin a n t i k o l i n e s t e r a z 'ın toksik tesirleri ganglion içinde bulunan birleştirici sinirlerin "synapses" denilen yerlerinde vuku bulur.

3 — BÖCEKLER İNSEKTİSİTLERE NASIL MUKAVİM HALE GELİRLER?:

Son senelerde, mukavemet kelimesi bir böcek türünün normal neslinde öldürücü olan zehir dozuna, aynı türün aynı doza mukavemet etme kabiliyeti-

ni inkişaf ettirmesine tarif etmek için kullanıldı. İnsektisitlere mukavim olan ırkları hassas olan ırklardan ayıran vasıflar şunlardır:

a) Bionomikler:

Normal Orlando labratuvar türü (*Musca domestica*) 10 nesilde DDT ile seleksiyon yapılarak DDT'ye karşı mukavim hale getirildiğinde, normal türe nazaran bu türün pup ağırlığının % 12 nisbetinde arttığı ve inficir etme nisbetinin düştüğü görüldü (BARBERS, STARNES ve STARNES 1948).

b) Davranış:

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

c) Morfolojik Karakterler:

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

d) Kütikülün Kalınlığı:

İlaça karşı hafif mukavim Arnas sineklerinin (*Musca domestica*) pülviller 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 (WIESMANN, 1947).

e) Anzim Muhtevası:

Mukavim Orlando ırkının erginleri normal ırka nazaran üçte bir nisbetinde düşük kolinesteraz faaliyeti gösterdi (BABERS ve PRATT, 1950).

f) Kimyevi Mumteva:

% 11,6 nisbetinde toplam yağ ihtiva eden normal sineklerden mukavim hale getirilen iki ırkın % 13 ve % 14,9 nisbetinde yağ ihtiva ettikleri bulundu (WIESMANN 1955).

İnsektisitlerin Farmakodinamik Metodları:

Geçmiş senelerde DDT ve diğer sentetik insektisitlerin keşfi zararlı böcekler ile mücadele imkânlarını artırmıştır. Bu durum, bu yeni insektisitlerin kullanılma şekli, doz ve toksisitesini tesbit etmek için geniş çapta labratuvar denemelerine ihtiyaç göstermiştir. İnsektisitlerin umumi deneme prensipleri şöyle sıralanabilir: İlk olarak bir insektisit, belli bir zararlıya karşı kullanılmak istendiğinde bir sürü tasnif edilmiş ilâçların içinden seçilmelidir. Bu durumda, toksisiteyi ölçmek için, çok hassas bir deneme metodu seçmeye

ve ilâcın insektisit tesirlerini meselâ; mide, kontak veya fümigant zehiri olarak tetkik ve tesbit etmek lâzımdır. Bu bakımdan bir çok ve birbirinden farklı deneme böceklerine sahip olmak çok arzulanan bir durumdur. Müteakip olarak, ilâcın fiziko kimyevi muhtevasıyla, toksik tesirleri arasındaki münasebetlerin denemelerle araştırılıp tesbit edilmesi gelir. Ayrıca doz ile etki ve zehirlerin bileşikler halinde sinerjistik veya antagonistik esirlerini tetkik etmek icab eder.

Böceklerin Deneme İçin Standardize Edilmeleri:

Doz ile ölüm arasında itimat edilir neticeler alabilmek için böcek ile zehirde standardize yapılması şarttır.

Şimdiye kadar böceklerle yapılan denemeler, aşağıdaki sebeplerden dolayı neticelerde değişiklikler meydana geldiğini göstermiştir:

- 1 — Türler arasındaki farklar
- 2 — Böceklerin durumları arasındaki farklar
- 3 — Cinsiyetler arasındaki farklar
- 4 — Yaşlar arasındaki farklar
- 5 — Denemelerden önce, denemeler sırasında ve denemelerden sonraki farklar
- 6 — Her böcek tarafından alınan dozlar arasındaki farklar.

Böceklerin hassalığında verilen gıdanın miktar ve cinsinin ekseriya çok büyük tesirleri yoktur. Populasyon kesafeti ekseriya az önemlidir.

Summary:

(Insecticide Pharmacodynamics Problems and Methods)

In this article insecticide pharmacodynamic's problems and methods have been briefly discussed. Following items were taken as an example in the article:

- 1 — What are the two basic physiological requirements of an insecticide?
- 2 — How are the insecticides acting upon the organism?
- 3 — How do insects become resistant to insecticides?
- 4 — General principles of insecticide testing.
- 5 — Standardization of insects for testing.

Literatür:

- 1) BABERS, F. H. and PRATT, J. J. 1950. Studies on the resistance of insects to insecticides: I. Cholinesterase in house-flies (*Musca domestica* "L") resistance to DDT. *Physiol. Zool* **23**: 58-63.
- 2) BARBER, G. W., STARNER, O. and STARNER, E. B. 1948. Resistance of house-flies to insecticides. *Soap (N.Y.)* No. 11, **24**: 120-121, 143.

- 3) BIGELOW, R. S. and LE ROUX, E. J. 1954. Distinct morphological differences between DDT-resistant and non-DDT-resistant strains of the housefly *Musca domestica* (L). Canada. Ent. **66**: 78-86.
- 4) BROWN, A. W. A. 1951. Insect control by chemicals. pp. 312-320.
- 5) BRUCE, W. N. and DECKER, G. C. 1950. House-fly tolerance for insecticides. Soap (N.Y.) No. 3, **26**: 122-125, 145-147.
- 6) CHIU, S. F. 1939. Toxicity studies of so-called "inert" materials with the bean weevil, *Acanthoscelides obtectus* (Say). J. Econ. Entomol. **32**: 240-248.
- 7) HAYES, W. P. and LIU, Y. S. 1947. Tarsal chemo receptors of the housefly and their possible relation to DDT toxicity. Ann. Entomol. Soc. Am. **40**: 401-416.)
- 8) O'KANE, W. C. and CLOVER, L. C. 1935. Studies of contact insecticides. X - penetration of arsenic into insects. N. R. Agr. Exp. Sta. Tech. Bull. 63.
- 9) PEET, C. R. and GRADY, A. E. 1928. Aerosol test (Musca). J. Econ. Ent. **21**: 612.
- 10) POTTER, C. 1941. Original Potter spray tower. Ann. Appl. Biol. **28**: 142.
- 11) SHEPARD, H. H. 1951. The chemistry and action of insecticides, pp. 413-452. McGraw-Hill Book Co. Inc., New York, USA.
- 12) TATTERSFIELD, F. and MORRIS, H. M. 1924. Spraying apparatus. Bull. ent. Res. **14**: 223.
- 13) WIESMANN, R. 1947. Untersuchungen über das physiologische Verhalten von *Musca domestica* (L). Verschiedener Provenienzen. Mitt. Schweiz. Ges. **20**: 484-504.
- 14) WIESMANN, R. 1955. Vergleichende Untersuchungen über die Reizleitung normal sensibler und resistenter Magens von *Musca domestica* L. über die Einwirkung von DDT-Substanz. Mitt. Schweiz. ent. Ges. **28**: 251-272.
- 15) WILCOXON, F. and HARTZELL, A. 1931. Some factors affecting the efficiency of contact insecticides. I. Surface forces as related to wetting and tracheal penetration insecticides. I. Surface forces as related to wetting and tracheal penetration. Contrib. Boyce Thompson Inst. **3**: 1-12.