

## Bazı organik sentetik insektisitlerin etki mekanizmaları

S. Aksoy\*

### Summary

Mode of action of some organic synthetic insecticides.

It was known that organic synthetic insecticides are functioning on the nervous system.

General mode of action of organic synthetic insecticides including the transmission of nerve impulses and inhibition of the biochemical role of enzymes taking part in this system was reviewed.

### Giriş

Zehirli kimyasal bileşikler ile zararlıları öldürmeye «kimyasal savaşım» ve kimyasal savaşımında zararlıları öldürmek için kullanılan kimyasal bileşiklere de «pestisit» adı verilmektedir.

Mukundan (1964)'ın bildirdiğine göre kimyasal maddelerin zararlılara karşı kullanılmasının tarihçesi M.Ö. 2000 yıllarından daha gerilere gitmektedir. Bu konuda ilk belge M.Ö. X. yüzyılda yaşamış olan Homer'e aittir. Homer bu belgede kükürt dumanlarının ev zararlılarına karşı böcek öldürücü olarak kullanıldığını belirtmektedir.

M.S. IX. yüzyılın sonlarında arsenikli bileşikler, XVII. yüzyılın sonlarında da tütün suyu ve dumanı bazı böceklere karşı kullanılmaya başlanmıştır.

XIX. yüzyılın ilk yarısında pire otunun insektisit özelliği keşfedilmiş, XX. yüzyılın başlarında da kalsiyum arseniyat, etilen di klorit ve metil bromit gibi kimyasal bileşikler geniş alanlarda kullanılmıştır.

---

\* Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü, Bornova - İzmir.

Kimyasal savaşında asıl ilerleme II. Dünya Savaşından sonra DDT ve BHC'li ilâçların bulunması ve böcek öldürücü olarak kullanılmasıyla elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda diğer klorlandırılmış hidrokarbonlar, organik fosforlu insektisitler ve karbamatlı insektisitler gibi organik sentetik insektisitler bulunmuştur.

### **Uyartıların Sinir Sisteminde İletimi**

Organik sentetik insektisitler etkilerini sinir sistemi üzerinde gösterdiğinden öncelikle sinir uyartılarının sinir sisteminde iletimi mekanizmasının bilinmesinde yarar vardır.

Pestisitlerin büyük çoğunluğu böceklerin merkezi sinir sistemine etki ederek onları öldürürler. Ölümün asıl nedeni sinir sisteminin özel duyarlılığıdır. Birinci hedefleri çoğunlukla başka yerler olan pestisitler bile en son etkilerini sinir sisteminde yaparlar. Pestisit ile etkileştiğinde vücut, pestisitini azaltan metabolik parçalanma ve boşaltım mekanizmaları ile birlikte güçlü bir karşı koyma mekanizmasına sahiptir (O'Brien, 1974).

Böceklerde sinir sistemi *Musca domestica* L.'da olduğu gibi kısmen birleşmiş bir fitil haline gelmiş ya da *Periplaneta americana* L.'da olduğu gibi ayrı segmentlerden olabilen ventral ganglion zincirlerinden oluşmuştur. Sinir dokusu, sinir hücreleri (neuron) ve yardımcı hücrelerden meydana gelmiştir. Neuron'lar çok fazla farklılaşmış hücrelerdir. Bu nedenle bölünme yeteneklerini kaybetmişlerdir. Çeşitli nedenlerle zarar gören bir neuron'un yerini bir başka hücre alamaz. Sinir hücrelerinin en büyük özelliği bir canlının iç ve dış ortamından gelecek uyartıları alması, bunlara cevap vermesi ve uyartıları çok uzak mesafelere iletmesidir. Neuronlar bu işi ince sitoplazmik uzantıları ile yaparlar.

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki gruba ayrılır. Beyin ve omurilik, merkezi sinir sistemini meydana getirir. Sinirler ve geri kalan bütün sinir dokusu periferik sinir sistemine girer (Geldiay ve Geldiay, 1978).

Merkezi sinir sistemi (C.N.S. = Central Nervous System) tanımlama ve karar verme parçasıdır. Periferik sinir sistemi ise uyartıları merkezi sinir sistemine götüren sinirleri ile beyin'in direktiflerini kaslara ve salgı bezlerine ileten sinirlerden meydana gelmiştir.

O'Brien (1974)'in bildirdiğine göre uyartıların sinir sisteminde iletimi konusunda farklı iki görüş vardır. Bunlar;

**Aksonik iletim:** Bu iletim sisteminde uyarı başka bir hücre ile karşılaşma yerine akson boyunca taşınır. Bu ikinci hücre, bir kas hücresi veya bir duyu hücresi olabilir. Karşılaşma sinir ucundaki dallanmış kısımda ya da ikinci hücrenin gövdesinde meydana gelebilir.

**Sinaptik iletim :** Sinaps terimi önceleri iki sinir hücresinin birleşme yeri olarak kullanılmıştır. Fakat şimdi genel olarak sinirlerin diğer hücreler ile bağlantı yeri olarak kullanılmaktadır. Bu iletim sisteminde uyarı birleşme yerleri boyunca iletilmektedir.

Sinaptik iletimde sinaps boyunca bir uyarının iletilebilmesi için taşıyıcı kimyasal maddelere gereksinim vardır. İşte «Neurohumor» terimi sinir hücreleri üzerinde uyarı taşıyıcı maddeler yerine kullanılmaktadır. Taşıyıcı özellikte çok sayıda madde vardır. Ancak bunlardan en önemlileri asetilkolin ve norepinephrin'dir. Bunlardan herhangi birisi sinaps'a verildiğinde karakteristik taşıyıcılık görevi yapar. Avrupa'da norepinephrin yerine noradrenalin terimi kullanılmaktadır. Genel olarak asetilkolin ile yüklü sinaps'lara kolinergic ve norepinephrin (noradrenalin) ile yüklü sinaps'lara da adrenergik sinaps denilir (O'Brien, 1974).

Sinaps'da bir taşıyıcı madde bulunduğunda bu madde postsinaptik uçtaki bazı komponentlere etki etmektedir. Bu etkilenen komponentlere alıcı (reseptör) adı verilmektedir. Sinaps'ın duyarlılığını düzeltmek için neuron üzerindeki neurohumor çıkartılmalıdır. Reseptör ancak bu şekilde eski haline dönebilir. Neurohumor'un sinaps'tan çıkartılması bir parçalanma olayıdır. Kolinergic bağlantılarda asetilkolin kolinesteraz enzimi tarafından hidrolize edilerek inorganik komponentler olan asetat ve kolin'e parçalanır. Kolinesteraz enzimi postsinaptik uçta bulunmakta olup asetilkolini sinaptik zon boyunca çabucak parçalayabilir.

### Enzimlerin Biyokimyasal Görevlerinin Engellenmesi

Pestisitlerin birçoğu enzimlerin normal çalışmasına engel olur. Bilindiği gibi enzimler, protein yapısında biyolojik katalizörlerdir. Çok aşırı şartlarda meydana gelebilecek kimyasal reaksiyonların vücut ısısında ve atmosferik basınçta oluşması ancak enzimlerin katalitik etkisi ile mümkündür.

Enzimler, üzerinde etkili oldukları kimyasal madde (substrat) ile reaksiyona girdiklerinde tepkime aşağıdaki gibi oluşmaktadır.



E = Enzim

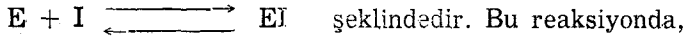
S = Enzim ile reaksiyona giren madde (substrat)

ES = Ara ürün

P = Ürün'dür.

Enzimatik reaksiyonların bulunduğu bir ortama engelleyici (Inhibitör) madde katıldığında reaksiyon istenilen son ürüne ulaşamaz ve katalitik reaksiyon oluşmadığı için enzim tekrar ortaya çıkmaz, enzim miktarında azalma olur (Sadar et al., 1978).

Enzimlerin engelleyici maddelerle oluşturdukları reaksiyon



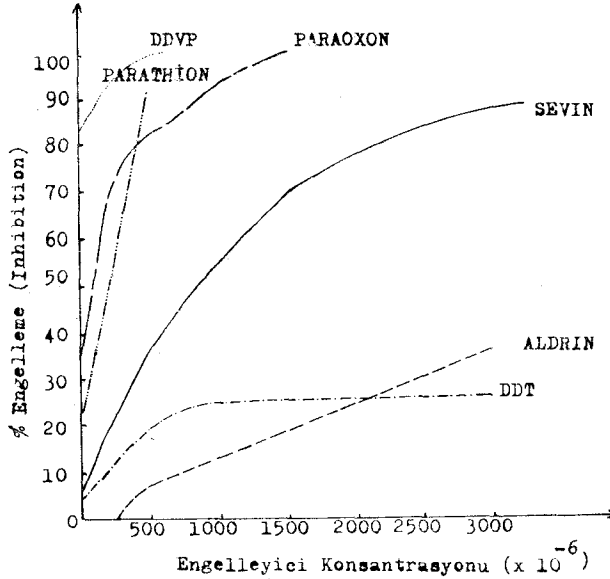
E = Enzim

I = Engelleyici (Inhibitör) madde'dir.

Engelleyici madde konsantrasyonu belli bir limitin üzerine çıktığında enzim konsantrasyonu yaşam faaliyetleri için gerekli seviyenin altına düşmektedir. Bu ise yaşam faaliyetlerinin aksamasına neden olmaktadır. İşte bu olaya «zehirlenme» adı verilmektedir (Sadar et al., 1978).

Ortamda engelleyici madde bulunmadığı zaman elde edilen reaksiyon hızı  $V_0$  ve ortama engelleyici madde ilâvesi durumunda elde edilen reaksiyon hızı da  $V_1$  olsun. Bu durumda;

$$\% \text{ Engelleme} = \frac{V_0 - V_1}{V_0} \times 100 \text{ formülüyle belirlenir.}$$



Şekil 1. Tavuk ciğeri kolinesterazına çeşitli tarım ilaçlarının engelleme etkisi (Sadar et al., 1978'den).

% Engelleme, pestisit türüne ve konsantrasyonuna göre değişiklik göstermektedir.

Tavuk ciğerinden çıkartılan kolinesteraz enzimi DDT, Aldrin, Sevin, Parathion, Paraoxon gibi değişik pestisitlerle engellenmiş ve sonuçlar Şekil 1'de bir grafik şeklinde gösterilmiştir.

Şekil 1'de de görüldüğü gibi tavuk ciğeri kolinesterazını klorlandırılmış hidrokarbonlardan DDT ve Aldrin az miktarda, karbamatlardan Sevin orta derecede, organik fosforulardan Parathion ve Paraoxon fazla miktarda engellenmiştir.

Engelleyici görevi yapan pestisit % 50 engelleme yapan miktarına  $I_{50}$  değeri denilmektedir. Aynı enzim üzerine etkili olan pestisitlerin  $I_{50}$  değerlerinin karşılaştırılması, pestisitlerin bir canlı türü üzerindeki zehirlilik derecelerinin karşılaştırılması imkânını vermektedir (Sadar et al., 1978). Cetvel 1'de tavuk ciğerindeki kolinesterazın değişik pestisitler karşısında gösterdiği  $I_{50}$  değerleri görülmektedir.

Cetvel 1. Tavuk ciğeri kolinesterazının değişik pestisitler karşısında gösterdiği  $I_{50}$  değerleri (Sadar et al., 1978'den).

Pestisit	$I_{50}$ M.
Sevin	$5.3 \times 10^{-4}$
Metil parathion	$4.5 \times 10^{-5}$
Parathion	$6.5 \times 10^{-5}$
DDVP	$6.0 \times 10^{-9}$

Cetvelden de görüleceği gibi tavuk ciğeri kolinesterazını % 50 engelleyen pestisitler içinde en düşük molariteye sahip organik fosforlu pestisitlerden DDVP tavuk için en fazla zehirlilik ve en yüksek molariteye sahip karbamatlı pestisitlerden Sevin tavuk için en az zehirlilik göstermişlerdir.

Bir pestisit de farklı enzimlere karşı gösterdiği  $I_{50}$  değerleri farklıdır. Bu durum Cetvel 2'de açıkça görülmektedir.

Cetvel 2. Sevin'in farklı enzimlere karşı gösterdiği  $I_{50}$  değerleri (Sadar et al., 1978)

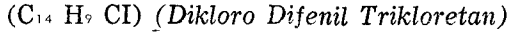
Enzim	$I_{50}$ (mikrogram)
Kolinesteraz (insan plazması)	5.0
Kolinesteraz (dana serumu)	4.0
Kolinesteraz (at serumu)	1.8
Kolinesteraz (karasinek)	0.04

Cetvel 2'den Sevin'in insan için en az ve karasinek için de en fazla zehirleyici olduğu anlaşılmaktadır.

## **Bazı Organik Sentetik İsektisitlerin Genel Etki Mekanizmaları**

### **A. Klorlandırılmış Hidrokarbonlu İsektisitler**

Klorlandırılmış hidrokarbonlulardan olan DDT ilk defa 1874 yılında sentez yolu ile elde edilmiş, fakat böcek öldürücü özelliği 1939 yılında İsviçre'li kimyager Paul Müller tarafından açıklanmıştır.



yapısındaki DDT, etan türevi olarak alifatik yapısı ile çok kararlı bir madde dir. Senelerce bozulmadan toprakta kalabilir. Formüldeki aromatik halkalara değişik kimyasal grupların bağlanmasıyla çok çeşitli türevler yapmak mümkün olmaktadır (Sadar et al., 1978).

DDT'nin Methoxychlor ve DDD (Dikloro Difenil Dikloreten) gibi çok sayıda analog'u vardır. Analogları bazı böcek türlerine karşı DDT'den daha etkili olabildiği gibi omurgalılara zehirlilikleri de daha azdır. Farelere ağızdan akut LD<sub>50</sub>'leri, DDT'nin 250 mg/kg, DDD'nin 3400 mg/kg, Methoxychlor'un 6000 mg/kg'dır.

Wagner (1980) DDT'nin klorlandırılmış hidrokarbonlar için bir model olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle ki yapılan çalışmalar bu bileşik üzerinde yoğunlaştırılmıştır. DDT'nin en önemli özellikleri;

1. Kendisini parçalayan enzimlere karşı yüksek dayanıklılık göstermesi,
2. Lipoidlerde iyi erimesidir.

Üzerinde çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, DDT'nin etki mekanizması tam anlamıyla açıklanamamıştır. Ancak genel olarak omurgalı ve omurgasızlarda asıl etkisinin sinir sistemi üzerine olduğu kabul edilmektedir. Bu görüşü güçlendiren çeşitli kanıtlar vardır. Bunlar;

1. DDT ile zehirlenme belirtileri sinir sisteminin bozulması şeklindedir. Örneğin, *Periplaneta americana* L.'da anten, kıllar, cerci gibi uzantılarda ve vücutta titreme meydana gelmektedir. Aşırı bir heyecanlanma, arkasından çok yavaş hareketler ve paraliz görülmektedir. Tüm bu olaylar 24 saat içinde meydana gelebilir. Ev sinekleri, meyve sinekleri ve arılar gibi çok duyarlı böceklerde belirtiler aynı olmakla birlikte olayın seyri daha çabuktur. Birkaç saat içinde paraliz olabilirler.

2. İzole edilmiş doku ve enzimlere DDT uygulandığı zaman küçük konsantrasyonlara sadece sinir dokusu duyarlılık göstermiştir.

3. DDT uygulanmış farelerde sinir sistemine ulaşan DDT miktarı ile zehirlenme belirtisi arasında çok iyi bir korelasyon bulunmuştur (O'Brien, 1974).

Yukarıdaki gözlemlerden DDT'nin sinir sisteminde toksik olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak doğal olarak aklımıza çeşitli sorular gelmektedir.

DDT sinir sisteminin neresinde ve ne şekilde bozulma meydana getirir?

Bu bozulma nasıl açıklanabilir?

Literatür, sinir sisteminin bozulma yeri konusundaki araştırmalarda hafif konsantrasyonlarının etkilerinin yalnızca aksonlarda meydana geldiğini göstermektedir.

Bazı araştırmacılara göre DDT'nin etki yeri böceğin baş kısmındadır. Çünkü başa yakın uygulanan DDT tozları, ayaklara uygulanandan daha etkili olmaktadır (Gürtunca, 1966).

O'Brien (1974)'in bildirdiğine göre Yeager ve Munson isimli araştırmacılar DDT zehirlenmesinin belli başlı ilk fizyolojik belirtilerini göstermiş ve DDT uygulanan bir alana ulaşan sinir uyarısının çoğalarak uzadığını saptamışlardır.

DDT'nin uzun süren mekanizmasıyla ilgili çalışmalarda, DDT'nin, duyu sinirlerindeki kontrol sistemini bozduğu, sonunda artarak titreme ve çarpınlara yol açtığı gözlenmiştir. Bu arada sinaps'larda asetilkolin toplanır. DDT'nin etkisi ile asetilkolini hidrolize eden kolinesteraz enziminin de görevi engellenir.

DDT'nin uzun süren çarpınlara yol açması ve bunun sonucunda enerji harcamasının artması nedeni ile metabolik kaynakların tüketilmesinin böceğin ölümüne neden olduğu ileri sürülmektedir. Nitekim DDT'nin oksijen tüketimini ani olarak arttırmasının belirlenmesi bu görüşü desteklemektedir.

DDT'nin ısı ile ilişkisi incelenmiş ve düşük sıcaklık derecelerinin DDT etkisini arttırdığı gözlenmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada *Periplaneta americana* L.'ya birey başına 25 mikrogram DDT verilmiş ve 15 °C'de 10 dakika sonra zehirlenme belirtileri gözlenmeye başlanmıştır. 30 dakika boyunca zehirlenme belirtisi gösteren ve hareketsiz duruma geçen böceğin, ortam ısısının 35 °C'ye yükseltilmesiyle zehirlenme belirtileri ortadan kalkmıştır (Gürtunca, 1966).

Bu durumu şöyle açıklayabiliriz.

Sinir sistemini saran lipitler, elementel olarak sabit durumdadır. Oysa nötral yağ asitlerinin ve serbest yağ asitlerinin değişimi ısının etkisi altında

olmaktadır. *Periplaneta americana* L.'da total böcek yağı için iyot sayısı 27 °C'den yukarı sıcaklıklarda düşmektedir. İyot sayısı 100 gram yağın bir halojen olan iyot ile doyurulması sırasında gram olarak bağladığı iyot miktarıdır. O halde doymamış yağ asitlerinin iyot sayısı yüksektir. *P. americana* L.'da total böcek yağı için iyot sayısı 27 °C'den yukarı sıcaklıkta düştüğüne göre bu sıcaklık derecesinden sonra lipit sistemler doymuş hale geçeceklerdir. Düşük sıcaklıkta tutulan hamam böceklerinde lipit sistemler yüksek doymamışlık gösterir. İşte bu ısı artışıyla doymuş hale geçerken, aynı zamanda DDT'yi etki yerine yöneltmekten geri kalmaktadır.

Bullock and Wolfenbarger (1968)'in bildirdiğine göre, nükleer polyhedral virüsler konusunda *Heliothis* spp. üzerinde yapılan çalışmalarda DDT'nin antifeeding etkisinin bulunduğu saptanmıştır. *Heliothis* spp. ile pamuk bitkisinde yapılan çalışmalarda bitkiye değişik pestisitler püskürtülmüş ve larvalar beslenmiştir. Deneme sonucunda tamamen ve kısmen zarar görmüş yaprak diskleri sayılmış ve sonuçlar Cetvel 3'de toplanmıştır.

Cetvel 3. DDT, Toxaphene, Toxaphene + DDT, Aseton püskürtülmüş pamuk bitkisinin *Heliothis* spp. tarafından tamamen ve kısmen zarar görmüş yaprak diski %'si (Bullock and Wolfenbarger, 1963'den).

	% Yaprak Diski			
	Tamamen zarar görmüş		Kısmen zarar görmüş	
	H. virescens	H. zea	H. virescens	H. zea
DDT	6.7	15.0	74.2	69.2
Toxaphene	58.9	56.7	14.4	30.8
Toxaphene + DDT	2.2	2.5	78.6	80.7
Aseton	48.8	53.8	15.3	18.2
Kontrol	56.3	57.4	15.7	18.7

Cetvel 3'den görüldüğü gibi tamamen zarar görmüş yaprakların en az olduğu durum Toxaphene + DDT'dir. DDT tek başına etkili olmuş, ancak Toxaphene tek başına kontrol ile aynı sonuçları vermiştir. O halde Toxaphene tek başına etkisiz olduğu halde DDT ile karıştığında onun etkisini arttırmıştır.

Klorlandırılmış hidrokarbonların böceklerde dayanıklılık yarattığı da gözlenmiştir. Örneğin, DDT ve Aldrin karışık fonksiyonlu oksidazların aktivitelelerini arttırmaktadırlar. Bu nedenle DDT ve Aldrin hem kendi metabolizmalara



rını, hem de diğer pestisitlerin metabolizmalarını hızlandırır. Bunun sonucu da genetik olarak gözlenen dayanıklılığa ilâve olarak pestisit metabolizmasının hızlılığından dolayı bazı böceklerde pestisitlere karşı dayanıklılık oluşmaktadır (Arınç, 1978).

Özge (1978)\*\*nin Gianotti et al. (1956)'e atfen bildirdiğine göre *Periplaneta americana* üzerinde Aldrin ve Dieldrin gibi pestisitlerin etkileri araştırılmış ve zehirlenen böceklerdeki çeşitli sinirler ayrılarak titreme gözlenmiştir. Bu ayrılan sinirlerdeki titremelerin durması ile etkinin merkezi sinir sisteminde olduğu ortaya konmuştur. DDT'nin etkisi periferik sinir sisteminde görüldüğünden diğer klorlandırılmış hidrokarbonlardan tam anlamıyla ters bir etki göstermektedir.

## B. Organik Fosforlu İsektisitler

Organik fosforlu insektisitlerin bulunuşu II. Dünya Savaşı sıralarına rastlar. Almanlar ve müttefikleri savaş sırasında silah olarak kullanılacak uygun bir organik fosforlu bileşimin hazırlanması amacıyla tüm güçleri ile çalışmışlardır. Sinir gazı olarak adı geçen bu bileşiklerden pek çoğu hazırlanmış ve savaşın sonuna doğru tanklar ile atılabilecek hale getirilmiştir. Bu bileşiklerden en iyi bilinenleri tabun, sarin ve soman'dır. Bu bileşiklerin hazırlanmış olmasına rağmen kullanılmamış olması sevindiricidir. Araştırmacılar savaş sonrasında da bu bileşikler ile ilgilenmeye devam etmişlerdir. Daha sonraları Gerherd Schrader Almanya'da tarıma uygun organik fosforlu bileşikler bulmuştur. Organik fosforlu insektisitler başlangıçta nikotinin yerine kullanılmaya başlamıştır (O'Brien, 1974).

Almanya'da kullanılan ilk organik fosforlu preparat, etkili maddesi T.E.P.P. (Tetra ethyl pyro phosphate) olarak bilinen Bladan'dır. Daha sonra 1944 yılında methyl parathion bulunmuş ve geniş alanda kullanılmaya başlamıştır. Organik fosforlu bileşiklerin genel formülleri,

$(RO)_2 P(A) X$  şeklindedir. Bu formülde.,

R = Methyl ( $CH_3$ ) veya Ethyl ( $C_2H_5$ )'dir.

A = Kükürt (S) veya Oksijen (O)'dir.

X = Büyük oranda değişiklik gösterebilir.

X farklı grubu yerine F veya CN gelirse zehirlilik çok artar ve savaş gazı denilen bileşik oluşur (Sadar et al., 1978).

\* İsektisitlerin Böceklere Etki Mekanizması. Zirai Mücadele İlaç ve Aletleri Enstitüsü, Ankara, 31 s. (Yayınlanmamış Seminer Notları).

Daha önce de üzerinde durulduğu gibi, böceklerin sinir sisteminde asetilkolin'in rolü büyüktür. Asetilkolin sinir uyarılarının sinir uçlarından iletilmesini sağlayan kimyasal iletici bir maddedir. Sinir sistemi bir etken tarafından uyarılınca inaktif halden aktif hale geçer ve dokular içerisinde yayılır. Böylece sinir hücre ve tellerinde uyarılar başlar. Bu uyarılar beyin merkezinden dış tarafa ve dış taraftan beyin merkezine doğru asetilkolin yardımı ile iletilmiş olur. Asetilkolin'in ortamda bulunduğu zaman içerisinde sinir uyarıları devam eder. O halde asetilkolin'in görevini tamamladıktan sonra parçalanması gerekmektedir. Bu parçalanmayı dokulardaki kolinesteraz enzim'i başarmaktadır. Kolinesteraz asetilkolin'i asetik asit ve kolin'e parçalamaktadır. Böylece sinir sistemindeki uyarı da sona ermiş olur.

Sıcak kanlı hayvanlarda, organik fosforlu bileşiklerin toksik etkileri konusunda önemli buluşlar vardır. Şüphesiz bunlardan en önemlisi solunumla ilgili kaslardaki taşınmanın engellenmesidir. Bu olay sonucunda solunumun durması nedeni ile ölüm meydana gelmektedir. Aynı zamanda ölüm nedeni büyük bir olasılık ile vücut dokularının hidratasyonuna bağlıdır (Sundukov, 1969).

Patolojik değişmelerin başlaması konusunda etkili olan uyarıcı etmen, esteraz aktivitesinin engellenmesi olarak düşünülmektedir. Bu arada metabolik olayların seyrinde de bir karışıklık olmakta ve bunun sonucu olarak böceklerin merkezi sinir sisteminde fonksiyonel değişmeler meydana gelmektedir (Sundukov, 1969).

Bu görüşü doğrulayan ve güçlendiren çok sayıda gözlem vardır.

Bunlar;

1. Kolinesteraz'ın yaşam için gerekli bir enzim olduğu ortadadır ve kuvvetle tutulması halinde olay genellikle ölüm ile sonuçlanmaktadır.

2. Organik fosforlu bileşikler canlıların sinir sistemine etki ederek onları öldürmektedir. Göz yaşı ve tükürük salgısı gibi istem dışı (parasempatik) olayların aşırılığı ve şiddetli sarsılmalar normal olarak izlenebilmektedir.

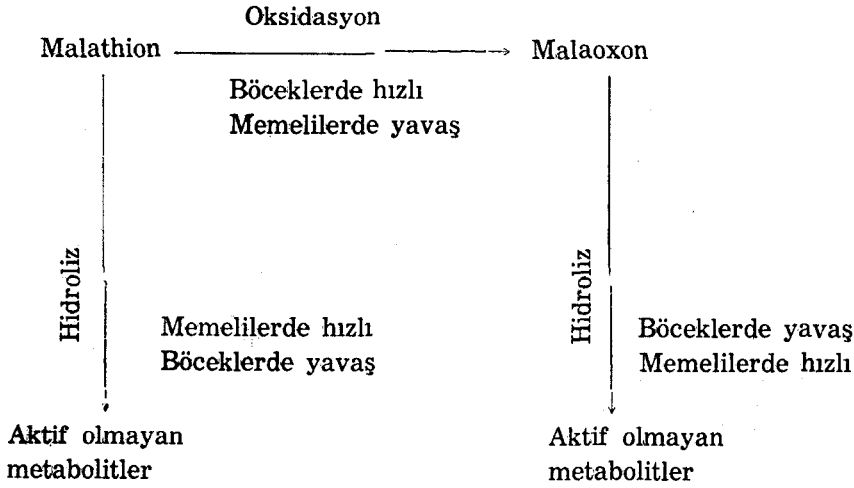
3. Organik fosforlu bileşikler kolinesteraz'ın büyük ölçüde ve yaşam için gerekli diğer enzimlerin de az miktarda tutucusudurlar.

Birçok organik fosforlu bileşik kendileri anti-kolinesteraz aktivitede oldukları halde, Parathion, Malathion gibi çok sayıda bileşikler kendileri, bizzat anti-kolinesteraz değildirler. Ancak böcek bünyesinde insektisit etkili metabolitlere dönüşürler. Parathion oksitlenerek thiophosphate (P=S)'tan phosphate (P=O)'a dönüşür. Bu madde paraoxon'dur. Malathion da benzer şekilde oksitlenerek malaaxon'a dönüşür. Bu dönüşümler değişik bir şekilde vücut

yağı ve midede oluşur. Fakat biyokimyasal olaylar henüz bilinmemektedir (Özge, 1.c.).

Malathion vücutta karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından malaoxon'a çevrilir. Malaoxon kolinesteraz enzimini Malathion'dan 1000 defa daha fazla engellemektedir. Farklı anti-kolinesteraz aktivite aynı zamanda farklı toksisite'ye neden olmaktadır. Bu farklı toksisite Malathion'un memelilerdeki ve böceklerdeki metabolizmalarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Böylece Malathion'un selektif toksisitesi ortaya çıkmaktadır. LD<sub>50</sub> değerlerine bakalım olursak, Malathion'un memelilere toksisitesi LD<sub>50</sub> = 1.5 gr/kg ve sineklere toksisitesi LD<sub>50</sub> = 30 mg/kg'dır (Arınç, 1978).

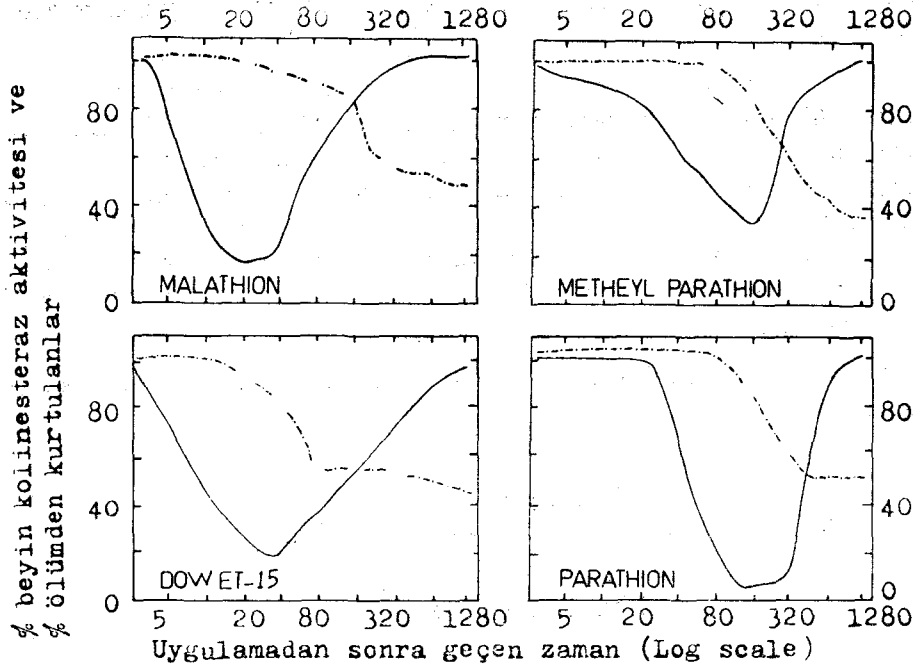
Malathion'un memelilerde ve böceklerdeki metabolizması Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Malathion'un selektif toksisitesinin metabolik olarak açıklaması (Arınç, 1978'den).

Parathion'da karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilerek paraoxon'a çevrilmektedir. Paraoxon kolinesteraz enziminin görevini engelleyerek böcekleri öldürmektedir. Asıl insektisit etki Parathion'dan değil Paraoxon'dan gelmektedir. Paraoxon hidrolize olarak aktif olmayan metabolit «P-aminophenol»'e dönüşür. Ancak parathion'un p-aminophenol'e dönüşmesi memelilerde ve böceklerde aynıdır. Bu nedenle Parathion'un Malathion gibi selektif toksisitesi yoktur (Arınç, 1978).

Organik fosforlu insektisitlerin anti-kolinesteraz aktiviteleri zamana bağlı olarak da farklılık göstermektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Organik fosforlu insektisitlerin LD<sub>50</sub>'leri ile etkilenmiş ev sineklerinin ölü ve kurtulanlarındaki kolinesteraz engellemesi (Mengle and Casida, 1958'den).

Bir böceğe organik fosforlu insektisit uygulamasından sonra, bir saat içinde vücuttaki kolinesteraz miktarı devamlı olarak düzenli bir şekilde azalmaktadır. Şekil 3'de de görüldüğü gibi daha sonra ölümden kurtulup yaşayanlarda kolinesteraz miktarı normal hale dönmektedir. Ölü sineklerde bile kolinesteraz seviyesinde az miktarda yükselme görülmektedir (Mengle and Casida, 1958).

Organik fosforlu insektisitlerle zehirlenmelerde akla her zaman gelebilecek sorulardan birisi de «zehirlenme açısından diğer esterazların mı yoksa kolinesterazın mı tutulması daha önemlidir.» sorusudur. Bu konuda üzerine dikkati çeken aliesteraz enzimi ya da enzim gruplarıdır. Bu enzim grubu methyl butirat gibi alifatik bileşikler hidrolize etmektedir. Stagwee isimli bir araştırmacı ev sinekleri üzerinde bir olumsuzluk ve rahatsızlık belirtisi vermeden T.O.C.P. (tri-O-cresyl phosphate) kullanarak aliesterazları engelleyebilmiştir. Bu araştırma sonucundan da görüldüğü gibi zehirlenme açısından kolinesteraz enziminin tutulması daha önemlidir. Kolinesteraz enzimini organik fosforlu insektisitlerden Parathion % 99, Coumophos % 98, Diazinon % 83 ve Malathion % 74 oranında engellemişlerdir. Organik fosforlu insektisitlerle

meydaan gelen zehirlenmelerde asetilkolin miktarı şiddetli bir şekilde artar ve organik fosforluların anti-kolinesteraz aktivitede olduğu kanıtlanmış olur (O'Brien, 1974).

### C. Karbamat Grubu Insektisitler

Batı Afrika'da ilkel insanlar arasında şüpheli bir kişiye zehirli madde vererek suçlu ya da suçsuz olduğunu sınamak en esaslı yasa idi. Bu konuda tercih edilen yöntem de şüpheli kişiye zehirli bir bitki olan *Physostigma venenosum* bitkisinin fasulye şeklindeki meyvelerini zorla yedirmektir. Şüpheli şayet kurtulur ise masum olduğuna karar verilir ve serbest bırakılır, aksi takdirde kurtulamaz ise jüri suçlu olduğuna karar verir ve cezayı derhal uygulatırdı. Böyle bir sınamada masum olan şüpheli meyveleri süratle yer ve midesinin tahrik olması sonucunda yediklerini kusarak ölümden kurtulurdu (O'Brien, 1974).

Avrupa'nın bu konuya ilgi göstermesinden sonra 1864 yılında *Physostigma venenosum* bitkisinden eserine ya da physostigmine olarak bilinen aktif madde izole edilmiştir. 1925 yılında Stedman ve Barger isimli araştırmacılar tarafından bu aktif maddeler sentetik olarak karbamik asit türevi ester halde elde edilmiştir. Stedman daha sonraları eserine'nin sentetik analogları üzerinde çalışmış ve en iyi bilinen analogu prostigmine (neostigmine)'i bulmuştur. 1947 yılında karbamatların önemlerinin anlaşılmasından sonra İsviçre'de insektisit etkili karbamatlar üzerinde çalışılmış ve çok sayıda karbamat grubu insektisit bulunmuştur (O'Brien, 1974).

Karbamik asit esterleri kolinerjik aktiviteleri nedeni ile farmakolojik çalışmalarda kullanılmışlardır. Bunlar arasında en yaygınları yukarıda da belirtildiği gibi, doğal bir bitki türevi olan physostigmine (eserine) ve daha dayanıklı sentetik bir madde olan prostigmine (neostigmine)'dir. Bu iki karbamat, insektisit değeri olan bir dizi karbamik asit esterinden oluşmuştur. Bu bileşikler böcek kolinesteraz enziminin engelleyicisidirler. Bu grubun tüm üyeleri asetilkoline benzer yapısal kümeleşmeler gösterirler (Özge, 1.c.).

Karbamik asit esterleri ile zehirlenme belirtileri gözyaşı akması, tükürük çıkarma, gözbebeği küçülmesi, şiddetli sarsıntılar ve ölüm şeklindedir. Karbamatlı insektisitler böceklerdeki kolinesteraz ve aliesteraz enzimlerinin aktivitelerini engelleyerek böcekleri öldürmektedir.

Organik fosforlu bileşiklerin fosforilizasyon yolu ile kolinesterazı engellemesine karşılık, karbamatlı insektisitler, molekül yapılarının asetilkoline benzemeleri nedeni ile yarışmacı engelleyiciler olarak bilinmektedir. Öyle ki, kolinesteraz enzimi asetilkolin ya da karbamatlı insektisitlerden hangisinin etkileyeceği madde olduğunu fark edemez. Enzimlerin büyük çoğunluğu karba-

matlı insektisitleri etkileyeceğinden asetilkolin metabolize olamayacak ve böceğin ölümüne yol açacak dozlarda birikecektir (Özge, 1.c.).

Ancak iyonize olmamış karbamatlı bileşiklerin anti-kolinesteraz aktiviteleri ile insektisit aktiviteleri arasında genel bir korelasyon bulunamamıştır. Örneğin, (p-nitrophenyl isopropyl carbamate) gibi kolinesterazı fazla oranda engelleyen fakat böceklere toksik olmayan bileşikler ile (dimethyl carbamyl floride) gibi kolinesterazı engellemeyen fakat böceklere toksik olan bileşikler vardır (Casida et al., 1960).

Fakat Kolbezen et al. (1954)'e atfen O'Brien (1974)'ün bildirdiğine göre yapılan çalışmalarda thripslere karşı 22 karbamatın toksisitesi ve anti-kolinesteraz aktiviteleri arasında oldukça iyi bir korelasyon bulunmuştur.

Anti-kolinesteraz etkili karbamatlı bileşiklerin zehirlenme etkisinin olmaması, böceklerdeki hızlı metabolik parçalanma nedenine bağlı olabilir. Aynı zamanda böyle farklılıklar gösteren bileşiklerin sayısı ancak birkaç tanedir ve bu ayrıcalıklar kuralı bozmamaktadır (O'Brien, 1974).

Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında aklımıza bir soru gelmektedir. Tıbbi karbamatlarda olduğu gibi çok sayıda karbamatlı bileşikler iyi anti-kolinesteraz oldukları halde, niçin böcek öldürücü aktiviteye sahip değillerdir.

Böcekler kolinesteraz enziminden sinir kas bağlantılarında yararlanamaz. Böceklerin yaşamı için gerekli kolinesteraz enziminin tamamı merkezidir ve iyonize olmuş moleküllerin penetrasyonunu engelleyen bir engelleme sistemi ile korunmuştur. Tıbbi karbamatlar da iyonize olmuş ya da iyonize olabilir durumdadır. Bu nedendir ki tıbbi karbamatlar böcekler üzerinde küçük etkiye sahiptirler (O'Brien, 1974).

## **Sonuç**

Kimyasal savaşımın gelişmesi ve yeni yeni pestisitlerin bulunmasıyla direnç, sıcak kanlılara toksisite ve kalıntı gibi sorunlar ortaya çıkmıştır.

Bir insektisitlin etki mekanizması deyiminden kimyasal bir maddenin nerede, nasıl etki edeceği, fiziksel ve kimyasal olayların normalden saptığı durumları, esas itibarı ile ölümün gerçek nedenlerini anlamalıyız.

İnsektisitlerin etki mekanizmaları üzerindeki çalışmalar birçok sorunu çözebilir. Bu konuda entomolojik, fizyolojik ve biyokimyasal araştırmalara önem verilmelidir. Ancak bu yoldadır ki biyolojik etkenliğin özel noktaları belirlenebilir. Bu noktalar saptandıktan sonra sorunun büyük bir kısmı çözümlenmiş olur.

Böcek fizyolojisi ile ilgili çalışmalar ilerledikçe, özellikle biyokimyasal olayların gizli yönleri aydınlandıkça kimyasal mücadelenin sakıncalı birçok yönü yok edilebilecek ve tamamlayıcı savaşım içerisinde amaca uygun bilinçli bir kimyasal savaşıma olanak sağlanacaktır.

## **Teşekkür**

Bana bu konuda çalışma olanağı sağlayan Sayın Hocam Prof. Dr. Hasan GİRAY'a ve çeşitli önerileri ile bana katkıda bulunan tüm E.Ü. Ziraat Fakültesi Entomoloji Ana Bilim Dalı elemanlarına teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## **Özet**

Organik sentetik insektisitlerin, zararlıları, sinir sistemlerine etki ederek öldürdüğü bilinmektedir.

Bu konuya açıklık getirebilmek amacı ile yapılmış olan bu derlemede öncelikle sinir sisteminde sinir uyarılarının iletilmesi üzerinde durulmuş, sistemin çalışması için gerekli olan enzimlerin biyokimyasal görevlerinin nasıl engellendiği incelenmiş ve bu bilgiler ışığı altında Organik Sentetik insektisitlerin genel etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

## **Literatür**

- Arınc, E., 1978. 'Pestisit ve Tıbbi İlaçları Metabolizma Eden Karışık Fonksiyonlu Oksidazlar, 117-135 s. Tarım İlaçlarının Kullanılması Semineri. Ed. M.S. Başol ve M.H. Sadar. O.D.T.Ü. Gaziantep Kampüsü, 350 s.
- Bullock, H.R. and D.A. Wolfenbarger, 1968. Antifeeding Effect of DDT on Bollworm and Tobacco Budworm Larvae. *J. Econ. Ent.*, 61 (6): 1760-1761.
- Casida, J.E., K.B. Augustinsson and G. Jonsson, 1960. Stability, Toxicity and Reaction Mechanism with Esterases of Certain Carbamate Insecticides. *Ibid.*, 53 (2): 205-212.
- Geldiay, R. ve S. Geldiay, 1978. Genel Zooloji. Ege Üniv. Fen Fak. Yayınları, Seri No: 67, 453 s.
- Gürtunca, Ş., 1966. DDT'nin Etkisi Üzerine Araştırmalar. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 13 (2): 205-216.
- Mengle, D.C. and J.E. Casida, 1958. Inhibition and Recovery of Brain Cholinesterase Activity in House Flies Poisoned with Organophosphate and Carbamate Compounds. *J. Econ. Ent.*, 51 (6): 750-757.

- Mukundan, T.K., 1964. Plant Protection Principles and Practice. Asia Publishing House, London, 389 s.
- O'Brien, R.D., 1974. Insecticides «Action and Metabolism». Academic Press, Inc., London, 332 s.
- Sadar, M.H., H. Karaman ve M.S. Başol, 1978. «Bazı Pestisitlerin Enzimlerle Etkileşmesi, 136-154 s.» Tarım İlaçlarının Kullanılması Semineri Ed. M.S. Başol ve M.H. Sadar. O.D.T.Ü. Gaziantep Kampüsü, 350 s,
- Sundukov, O.V., 1969. The Effect of Organic Phosphorous Insecticides on the Central Nervous System of the Caterpillars of Lepidoptera. Entomol. Rev. 48 (1): 37-42.
- Wagner, K.H., 1980. Problematik der Pestizide. Ege Üniv. Zir. Fak. Derg., 17 (1): 191-204.