

## PYRETHRİN'LER, ALLETHRİN VE BUNLARIN PIPERONYL BUTOXİDE İLE OLAN KARIŞIMLARININ PARALİTİK VE TOKSİK ETKİSİ

Şükrü Gürtunca\*

### Giriş

Pyrethrin'ler ve syntetik analogları çeşitli insekt türlerine karşı etkin olmaları ve etkilerini çabuk göstermeleri yüzünden geniş ölçüde kullanılan savaş araçlarıdır. Öteki pestisidal ilâçlar ve daha çok da DDT ve klorlu hidrokarbonlarla karşılaştırıldığında onlara göre insektlere olan toksisitesi ile hayvanlara olan toksisitesinin koşutluk göstermeyişi, çabuk paralizi meydana getirmesi, genellikle etkilerinin dönüşümlü oluşu ve pek çok synergistlerinin bulunuşu gibi üstünlükleri de vardır. Fakat bu özdeklerin paralizi meydana getiren dozları ile öldürücü dozları arasında büyük bir oransızlık göze çapmaktadır. Pyrethrin'lerin ve başlıca syntetik homoloğu olan allethrin'in paralitik ve toksik gücü bazı bileşiklerle kombine edildiği zaman çoğalmaktadır. Pyrethrin'lerin ve allethrin'in piperonyl butoxide ile olan kombinasyonunu evcil sinekler üzerinde denedim. Denemenin sonuçlarını sunarken oldukça ayrıntılı bir literatürü de gözden geçirmeyi yerinde ve yararlı buldum.

### Literatür Bilgi

Pyrethrin'ler birçok özdeğin bir karmasıdır. Geniş anlamda doğal olarak Compositae familyasından *Chrysanthemum cinerariaefolium* ve *Chrysanthemum coccineum* bitkilerinin akenlerinde bulunur. Ham pyrethrum akenleri toz haline getirmekle elde edilir. Bu bitkilerin yetiştiği bölgeye, kültür koşullarına, ekstraksiyon tekniğine ve yoğunlaştırma yöntemine göre tuttıkları etkin özdek oranı büyük değişiklikler gösterir. Tanzaniya ve Kenya'da yetişen *Chrysanthemum cinerariaefolium*'da % 1, 3 - 3, Japonya'da yetişeninde % 1 ve Dal-

\* A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Dr. Asistanı  
Ankara - Türkiye

maçya'da yetişeninde de % 0,7 oranında etkin özdek bulunmaktadır  
1, 2, 7, 8, 12, 13, 26, 27.

Ham pyrethrum'da bulunan etkin ögeler Pyrethrin I ve Pyrethrin II olmak üzere iki öbeğe ayrılır. Pyrethrin I'den Pyrethrin I ve Cincirin I esterleri, Pyrethrin II'den ise Pyrethrin II ve Cincirin II esterleri anlaşılır. Pyrethrin I ve Cincirin I sırasıyla pyrethrolone ve cinerolone alkollerinin chrysanthemum monocarboxylik asid (chrysanthemik asid) esterleri ve Pyrethrin II ve Cincirin II ise bu alkollerin chrysanthemum dicarboxylik asid monomethyl (pyrethrik asid) esterleridir.

Pyrethrolone ve cinerolone keto alkol yarımları ile chrysanthemum mono ve dicarboxylik asid yarımları ayrı ayrı etkin ve toksik değildirlir. Bu alkollerin acetik, isobutyrik, undecylenik, benzoik, malonik, o - methoxybenzoik, cinnamik, citronellik, crotonik, pinon, dichloro - acrylik, beta - fenholik asid esterleri ile ıtır ve kâfur esterleri inaktifirler. Pulegenik asit esterleri ise zayıf insektisidal özellik gösterirler<sup>26</sup>.

Pyrethrin I ve Cincirin I'in asid komponenti olan chrysanthemum monocarboxylik asidin pyrethrolone ve cinerolone alkollerinden başka alkollerle ve phenol ile olan esterleri üzerindeki çalışmalar bunların insektisidal güce sahip olmadıklarını ortaya çıkarmıştır. Bunlardan yalnız myristyl, lauryl ve cetyl esterlerinin afidlere etkidiği görülmüş fakat hamamböcekleri üzerindeki denemelerde pyrethrin benzeri etkileri görülmemiştir.

Doğal keto alkollerin doğal dextro - asidlerle (chrysanthemik ve pyrethrik asid) esterleşmesi sonunda meydana gelen bileşiklerle, optikçe inaktif keto alkollerin optikçe aktif asidlerle olan bileşikleri arasında toksisite bakımından bir ayırım yoktur. Chrysanthemik asidin pyrethrolone ve cinerolone ile olan esterlerinin çift bağ hydrogenasyonu ile sinekler üzerinde yapılan deneylerde toksisite yönünden bir düşmenin meydana geldiği saptanmıştır<sup>9</sup>.

Pyrethrolone = d-2-cis (penta -2-4-dienyl) - 3-methyl-cyclopent-2-en-4-ol-1-one (d-cis-penta-2', 4'-dienylrethrolone) ve cinerolone = d-2-cis- (but-2-enyl) -3- methyl-cyclopent -2-en- 4-ol-1-one (d-cis-but-2'-enylrethrolone) optikçe etkin ve rasemik şekilde, chrysanthemik ve pyrethrik asid ise hem stereo ve hem de geometrik izomerler durumunda bulunurlar. Chrysanthemik ve pyrethrik asidin doğal esterleri d - trans esterleridir. D - trans esterleri d - cis esterlerine göre daha toksiktirler, d - trans esterlerine göre de l - trans esterleri daha zayıftır. Chrysanthemik asidin methyl, capryl, amyl,allyl

ve heptyl alkoller, ethylen glycol, ethylen chlorhydrin, ethyl lactat, diacetone alkol, acetopropyl alkol, dextrose, levulose, mannose, phenol, carvacrol, salicyl aldehyd, hydroquinone, monomethyl eter, thymol, orcinol monomethyl eter, isoeugenol, pyrocatechol, o - allyl vanilin, benzyl alkol, triphenyl carbinol, phenylethyl alkol, p - methoxyphehyl alkol, benzhydrol, o - hydroxybenzyl alkol, methyl santonik asid, hydroxymethylen kâfur, cholestrin, methylmercaptan, thiophenol, aniline, ethylamin, benzylamin, allylamin, beta - phenylethylamin, p - nitroaniline, o - methoxyaniline gibi alkol ve phenollerle olan esterlerinin *Blattella germanica* üzerindeki denemelerde öldürücü nitelikte olmadığı görüldüğü gibi paralizi bile yapmamışlardır.

Cinerolone'un yan zincirlerinin chlorinasyonu ile dl - cis - trans chrysanthemat'ın klorlandırılmamış analogları karşılaştırıldığında birinci şekilde toksisitesinin azaldığı görülmüştür <sup>7, 8, 9, 13, 16, 17, 19, 20, 24, 26</sup>.

Pyrethrin'ler yapışkan, kahverengi oleorezinlerdir. Suda erimezler, ama alkol, kerosene, petrol eteri, benzen, karbon tetraklörür, nitromethane, ethylen diklörür gibi pek çok organik eritkenlerde erirler. İnsektisidal etkinlikleri moleküllerinde oluşan minor değişikliklerle azalır. Durağan kimyasal bir yapı göstermezler. Moleküler bağlantıları alkali, oksijen ve ışıktaki kolaylıkla çözülür. Pyrethrum bir yüzeye sürülüp güneşte bırakılırsa 5 saat gibi kısa bir süre içinde etkinliğinin % 70'ini yitirir <sup>5</sup>. Gerek pyrethrin'ler ve gerekse sentetik analogları cytochrom oksidazı  $10^{-5}M$  yoğunlukta kesin olarak inhibe ederler. İnsektisidal etkinliğinin korunmasında antioksidan özdeklerden yararlanılır. İkinci Dünya Savaşı sırasında tutsak kamplarında, yığınak ve taşıtlarda *Pediculus humanus corporis* ve *Phthirus pubis*'e karşı karışık toz ya da ongan şeklinde kullanılmıştır. En çok başarı pyrethrum, phenol - S (antioksidan), N - isobutylundecylenamide (synergist) ve 2 - 4 dinitroanisol (ovisid)'den ibaret karışım ile sağlanmıştır <sup>18</sup>.

Pyretrin'ler sıcakkanlı hayvanların sindirim kanalında ve dokularında hydrolysis sonucu çabuçak detoksifiye edilirler. Sonra da asid komponentleri halinde sidikte görünürler. Bu yüzden süregen zehirlenmeler olmaz. Hayvanlardaki deneyler ıvegen zehirlenmelerde ortalama median öldürücü dozunun 1500 mg/kg olduğunu ortaya koymuştur <sup>2, 13, 24, 25, 26</sup>. Minimum öldürücü yoğunluğu 500 ppm'dir. Havadaki yoğunluğunun limit eşiği 5 mg/ M<sup>3</sup> olarak kabul edilir <sup>21</sup>. Buna karşılık damar içi injeksiyonda doz bir hayli yüksektir. 6 - 8 mg/kg üzerinden köpeğe damar içi verildiğinde hayvanın direnmesi birdenbire ortadan kalkar <sup>2</sup>. Göze ve mukozal mambranlar üzerine irkiltici etkisi vardır. Aşırı duyar süjelerde deri yangısı yapar. Duyar süjelerde allerjik

tepkimler de görülür. Öteki yollara göre solunum yolu ile alınması en tehlikelidir<sup>7</sup>. Pyrethrin II Pyrethrin I'c göre daha az toksiktir. Aerosol şeklinde alınırsa sternutator etki yapar. Zehirlenme belirtileri eksitasyon ile başlayıp konvulziyon ve tetanik paraliziye kadar yürüyüşü bakımından veratrin ile zehirlenmelerdeki gibidir. Yalnız pyrethrin'lerle zehirlenmede kassal fibrillasyon da vardır. Ölüm solunumun durması iledir, recovery olursa bu tamdır. Konvulziyon evresinde pentobarbital ya da eter ile anestezi yararlıdır. Sürgüne karşı atropin verilir<sup>2, 10, 25</sup>.

Pyrethrin'ler hafif yağlarda kolaylıkla eriyerek sineklerin kitin örtüsünden geçerler. Değirme etkisi ile sinekler hemen paralize olurlar. Fakat paralize olmuş sineklerin hepsinin ölmeyişi bunların detoksifikasyon mekanizmasına sahip olabilecekleri tezine yol açmıştır. Hidrolytik enzimlerin, örneğin esterazların pyrethrin'e etkiyerek toksik olmayan ürünlere ayrıştırdığı saptanmıştır<sup>17</sup>. Woke *Prodenia eridania*'da oral yolla pyrethrum vererek yaptığı deneylerde doku ve dışkı bioassay'i ile 6 - 12 saatte detoksifiye edildiğini görmüştür. Pyrethrum'u kan homogenatları, kas, yağ dokusu ve deri ile inkubasyona bıraktığında değişik oranlarda dekompoze olduğuna şahit olmuştur<sup>32</sup>. Bu bakımdan yağ dokusunun önemli bir rolü olduğu saptanmıştır. Hamamböceklerinde lipaz pyrethrum'u hidrolize etmektedir<sup>17</sup>.

Kâğıt kromatografisi ile *Periplaneta americana* üzerindeki çalışmalar pyrethrum'u asid ve alkol komponentlerine ayrıştırıldığını gün ışığına çıkarmıştır. Daha önce pyrethrum verilmiş sinek ekstraktları üzerindeki deneylerde pyrethrum'un hidrolizi ile elde olunan alkol komponentini karşılayan bir ürün saptanmış fakat asid komponenti saptanamamıştır. Bu sonuç esterlerin başka etkenlerle de parçalanabileceği varsayımına yol açmıştır.

*Blatta orientalis*'in santral sinir kordu deneylerinde sinir etkinliğinin sönmesinin pyrethrum'un dozu ile ilgili olduğunu göstermiştir<sup>23</sup>. DDT'ye göre bu etki çok küçük dozlarda bile görülmekte ve tuz eriyiği perfüzyonu ile tersine çevrilebilmektedir<sup>30</sup>. Saydam *Corethra* larvalarında konvulziyonlardan hemen sonra sinir iplikçiklerinde vakuollere raslanmıştır<sup>17</sup>. Bazı araştırmacılar da *Melanoplus femur-rubrum* ve *Tenebrio molitor*'da ganglia'da vakuolizasyon ve hücre çekirdeği kromatininin karakteristik yığınaklar yaptığını görmüşlerdir<sup>15</sup> *Periplaneta americana*'da thorasik gangliona uygulamadan sonra ganglion ile innerve edilen ayaklarda paralizi meydana gelmektedir.

Pyrethrin'lerin ana etkisinin açık olarak sinir impulsu transmisyonunun blokajı ile santral sinir sistemi yönünde olduğu bir

gerçektir. Sinir sistemine seçkin bir yöneliş gösterir. Elektriksel uyarıya sinir tepki gösteremez. Neuronlarda histopatolojik değişimler yer alır<sup>1,2,14</sup>.

Bununla beraber pyrethrin'lerin neuromuskular bir zehir mi, yoksa salt sinir zehiri mi sayılması gerektiği konusu tartışmalıdır<sup>2</sup>.

Birinci görüşte olanlar pyrethrum ile zehirlenmiş *Gryllus assimilis*'de kas kronaksisinin birden dörde yükseldiğini buna karşılık sinir kronaksisinin değişmediğini tanık olarak ileri sürerler. İkinci görüşü savunanlar ise kas tonusunun zayıflamasını kendi savları için bir dayanak sayarlar. Kaslarda oluşan histolojik değişimleri yan değişimler olarak kabul ederler. Pyrethrum'un bütün dokulara etkisi göz önünde bulundurulursa daha çok narkotikler gibi etki ettiği görülür. Yalnız sinirler için eşik kaslara ve öteki dokulara göre daha aşağı bir düzeydedir<sup>2</sup>.

Pyrethrin'lerin bazı özdeklerle kombinasyonu ile etkileri artar. Pyrethrin'lerin synergisti olan özdeklerin bir özelliği de bunların ya hiç toksik ya da çok az toksik oluşlarıdır. Pyrethrum ile sınıyan ilk synergist bir doymamış alifatik asid isobutylamid olan N - isobutylundecylenamide (IN - 930) olmuştur. Standard pyrethrum püskürtmelerine göre birlikte yapılan püskürtmeler daha aktif bulunmuştur. IN - 930 pyrethrum kombinasyonu sinir hücresi çekirdeğinde chromatolysis yapar<sup>14</sup>. Pek kısa bir süre sonra bu öbeğin yerini methylen dioxphenyl türevleri almıştır. *Sesamum indicum*'da bulunan sesamin pyrethrum'un toksik etkisini arttırmakta fakat parolitik etkisi üzerine olumlu bir etki göstermemektedir. Daha sonra çeşitli safrol ve isosafrol türevleri ile piperonal, piperonyl asid, piperine ve bunlara bağlı bileşiklerin de synergistik etkide oldukları saptanmıştır<sup>6,11,29</sup>.

Pyrethrin'lerle synergistlerinin ortaklaşa etkisi aydınlatılmış olmaktan uzaktır. Bu konuda üç kuram vardır ortada<sup>3,4,22,25,28,31</sup>

I - Synergistler oksidasyon olayının önüne geçerek pyrethrum'un etkisinin uzamasını sağlarlar.

II - Yüksek insektisidal etkide olan bir "pyrethrum + synergist" kompleksi meydana gelir.

III - Synergistler insektlerin detoksifiye edici anzimlerini etkisiz bırakırlar.

Ama bu kuramların hiç biri başlıbaşına gözlemlenebilir ve geçerliği tanıtlanabilir nitelikte değildir.

Ham pyrethrum'da bulunan aktif öğelerin bir bölemi syntetize edilmiştir. Bunların en çok bilineni ve kuvvetli değinme insektisidi

özelliğinde olan allethrin'dir. Bu insektisid (allethrolone + dl - cis trans - chrysanthemum monocarboxylic asid esteri) soluk sarıdan kahverengine kadar değişen renkte, yapışkan, sıvı bir pyrethroid'dir. % 75 - 95 oranında allethrin izomerlerini tutar. Pyrethrin ile eşit yoğunluktaiken ondan daha az toksiktir<sup>11,12,25,26</sup>.

### Materyal ve Metot

Deneyler arı pyrethrin'ler ve allethrin ile evcil sinekler üzerinde yapıldı. Synergist olarak piperonyl butoxide = butylcarbityl - 6 - (propyl - piperonyl) ether kullanıldı. Deneylerde Dünya Sağlık Örgütü'ncc önerilen ve insektiside direngen sivrisinek populasyonları ile savaşta uygulanan yöntemden yararlandı. Bu yöntem ilâçlı kâğıtlara sinekleri maruz bırakmaktan ibarettir. Yukarıda söz konusu edilen insektisidler benzen çözeltisi halinde hazırlandıktan sonra filtre kâğıtlarına doyuncaya kadar emdirildi. Kâğıtlar bir süre benzenin uçması için bekletildi. Test kâğıtları ayrı ayrı dizide gösterilen insektisid ile ilâçlanmıştır.

İlâçlı test kâğıtları içinde 25'er evcil sinek (*Musca domestica* Linnaeus) bulunan küçük tel kafeslerin içine sarkıtılarak asıldı. 1/2 saat sonunda paralize olmuş sinekler toplanarak başka bir kafese alındı. Sineklerin beslenmesi için yalın şekerli suya batırılmış bir parça pamuk kafesin üzerine kondu. 24 saat sonra ölen ve ilâçın etkisinden kurtulabilenler sayıldı. Sonuçlar toplu olarak aşağıdaki dizidedir.

| İnsektisid                        | Paralize sinek sayısı | Ölü sinek sayısı |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------|
| Pyrethrin'ler % 0,125             | 15                    | 3                |
| Pyrethrin'ler % 0,25              | 20                    | 4                |
| Allethrin % 0,125                 | 14                    | 2                |
| Allethrin % 0,25                  | 14                    | 5                |
| Piperonyl butoxide (PBO) % 0,5    | 0                     | 0                |
| Piperonyl butoxide (PBO) % 1      | 0                     | 0                |
| Pyrethrin'ler % 0,125 + PBO % 0,5 | 23                    | 17               |
| Pyrethrin'ler % 0,25 + PBO % 1    | 25                    | 20               |
| Allethrin % 0,125 + PBO % 0,5     | 19                    | 8                |
| Allethrin % 0,25 + PBO % 1        | 18                    | 14               |

## Tartışma ve Sonuç

Elde edilen sonuçlar gözden geçirilirse, pyrethrinlerin ve allethrin'in piperonyl butoxide ile kombine edilmesi halinde sinekler üzerindeki etkilerinin sırayla 5 ve 3 kez arttığı görülür. Pyrethrin'ler için bu artış 5 misli ve allethrin için de 4 misli olarak genellikle kabul edilir. Ama bunu 10 misline çıkarmanın olanağı olduğunu ileri sürerler de vardır<sup>17, 26</sup>.

1/10 oranında pyrethrin ve PBO karışımının sineklerde 88,1 mikrogram / g miktarı 24 saatte % 50 ölüm meydana getirir<sup>3</sup>. Wachs 100 ml'de 300 mg PBO ve 30 mg pyrethrin'in yüz sinekten 99'unu paralize ettiğini ve 90 sineği öldürdüğünü bildirmektedir<sup>29</sup>. Deneylerimizde % 0, 25 pyrethrin'ler ve % 1 PBO karışımının yüz sinekten tümünü paralize ettiği ve % 80 'ini öldürdüğü görülmüştür.

Bazı araştırmacılara göre pyrethrin'lerin etkimesi moleküllerinde bulunan ve lipid eritici özelliğini taşıyan toxophorik kısım sayesinde. Bazılarına göre ise etki doğrudan doğruya oksidatif anzim sistemini denetliyen doku receptorları üzerinedir<sup>26</sup>. Narkoz evresi lipoprotein doku kompleksine pyrethrin'lerin geçmesi ile başlar. Pyrethrin'lerin disperse olması ve phenol oksidaz etkinliğini dönüşümsüz duruma sokması ile ölüm başgösterir. Kütiküler permeabilitenin ve insekt türünün burada rolü vardır. Çeşitli türlerde denemeler farklı sonuçlar verdiği gibi aynı türdeki denemelerin sonuçları da birbirini pek tutmaz. 0, 012 gram pyrethrin 5 dakikada % 90 paralizi, aynı oranda allethrin yine 5 dakikada % 70 paralizi yapar. Başka bir sonuca göre bu oranlar % 70 ve % 59'dur<sup>6, 26, 28</sup>.

Kerosene içinde 1 mikrogram pyrethrin thorasik dorsuma uygulanırsa 13 dakikada ortalama % 40 paralizi yapar. Bu doz thorasik solunum deliğine ya da sineğin ağız kısmına uygulanırsa 1 - 3 dakikada % 100 paralizi meydana getirir. İnter - coxal uygulanımı ise birdenbire paralizi yapar<sup>31</sup>. İnsektisidin bulaştığı noktanın da önemi bulunmaktadır. **Meyer**'e göre paralize olmuş yüz sinekten 60 - 70'i kesenkes ölür<sup>25</sup>.

% 0,5 ve % 1 piperonyl butoxide çözeltilerinin yalnız başına insektisidal etkileri görülmemiştir.

Pyrethrin'lerin synergistten önce kullanılması ile synergizm olayı görülmez<sup>4, 17, 22, 26</sup>. Ya aynı anda ya da önce synergistin kullanılması zorunludur. Bu gerçek synergistin detoksifiye edici anzimleri inhibe ettiği kuramını destekleyici mahiyettedir. Doğal pyrethrin'lerin sentetik analoglarından allethrin'e göre piperonyl butoxide ile daha iyi kombine edildiği yargısındayız.

## Ö z e t

Pyrethrin'ler ve syntetik homologu allethrin evcil sineklerde çabucak paralizi yapan güçlü değinme insektisididirler. İnsektisidal güçleri synergist adı verilen bazı bileşiklerle ortaklaşa uygulandığı zaman daha da artmaktadır. Bunların piperonyl butoxide ile benzendeki çözeltileri test kâğıtlarına emdirilerek evcil sineklerde denendi. Karışım halinde pyrethrin'lerin total etki gücünün 5 misli arttığı saptandı. Allethrin'de bu artış 3 mislidir. Bunun da nedeni synergist ile iyi kombine edilmemesi olsa gerektir.

## S u m m a r y

### **The Paralytic Action and Toxicity of Pyrethrins, Allethrin and Mixtures with Piperonyl Butoxide**

Pyrethrins and a synthetic homologue allethrin are characterized by their property of inducing rapid knockdown in houseflies. In this experimental study piperonyl butoxide was tested for synergistic action with pyrethrins and allethrin versus houseflies by exposing them to filter paper saturated with benzene solutions of these compounds. The paralytic and lethal properties of the pyrethrins was potentiated 5 fold by their use in combination with piperonyl butoxide. Potentiation was also observed in the mixture of allethrin and piperonyl butoxide but to a lesser extent.

## Literatür

- 1 - **Babers, F. H. and Pratt, J. J.** (1952): *Insects. The Year-book of Agriculture.* U. S. Dept. Agric., Washington, D. C.
- 2 - **Brown, A. W. A.** (1951): *Insect control by chemicals.* John Wiley and Sons, Inc., New York.
- 3 - **Bruce, W. N. and Decker, G. C.** (1950): *Tolerance to insecticides by musca.* Soap San. Chem., 26, 122.
- 4 - **David, W. A. L. and Bracey, P.** (1946): *Pretreatment with synergists of pyrethrin.* Bull. Ent. Res., 37, 393.
- 5 - **De Ong, E. R.** (1937): *Tolerance of animals to pyrethrum extracts.* J. Econ. Entomol., 30, 921.
- 6 - **Donohue, E. L.** (1948): *Pyrenons for control of roach infestation.* Pests, July.



- 7 - **Drill, W. A.** (1954): *Pharmacology in medicine*. McGraw - Hill, New York.
- 8 - **Frear, D. E. H.** (1955): *Chemistry of the pesticides*. Third Ed., D. van Nostrand, Princeton, N. J.
- 9 - **Gersdorf, W. A.** (1947): *Toxicity of pyrethrins, cinerins and derivatives*. J. Econ. Entomol., 40, 878.
- 10 - **Gnadinger, C. B. and Corl, C. S.** (1930): *Relative toxicity of pyrethrins I and II*. J. Am. Chem. Soc., 52, 3300.
- 11 - **Goodman, L. and Gilman, A.** (1955): *The pharmacological basis for therapeutics*. The Macmillan Co., New York, N. Y.
- 12 - **Gunther, F. A. and Blinn, R. C.** (1955): *Analysis of insecticides and acaricides*. Interscience Publishers, Inc., New York.
- 13 - **Gürtunca, Ş.** (1957): *Zıraat mücadelede kullanılan başlıca maddeler ve bunların evcil hayvanlar üzerindeki toksik tesirleri*. İktisadî Yürüyüş Dergisi., 19, 357.
- 14 - **Hartzell, A. and Scudder, H. I.** (1942): *Histopatoloji of pyrethrum and synergist*. J. Econ. Entomol., 35, 428.
- 15 - **Hartzell, A. and Wilcoxon, F.** (1932): *Contact toxicity of pyrethrins and thiocyanates*. Contrib. Boyce Thompson Inst., 4, 107.
- 16 - **Harwill, E. K.** (1939): *Toxicity of various esters of chrys. monocarb. acid*. Contrib. Boyce Thompson Inst., 4, 107.
- 17 - **Kearns, C. W.** (1956): *The mode of action of insecticides*. Ann. Rew. Entomol., 1, 123.
- 18 - **Knipling, E. F. and Dove, W. E.** (1944): *Myl antilouse powder*. J. Econ. Entomol., 37, 477.
- 19 - **La Forge, F. B., Green, N. and Gersdorf, W. A.** (1948): *Toxicity of cinerin I isomers*. J. Am. Chem. Soc., 70, 3707.
- 20 - **La Forge, F. B. and Barthel, W. F.** (1947): *Pyrethrins, cinerins and derivatives*. J. Organ. Chem., 12, 199.
- 21 - **Lehman, A. J.** (1948): *Quarterly Bull. Assoc. Food and Drug Off. U. S.*, 12, 82.
- 22 - **Lindquist, A. W., Madden, A. H. and Wilson, H. G.** (1947): *Pretreatment with pyrethrin synergists*. J. Econ. Entomol., 40, 426.
- 23 - **Lowenstein, O.** (1942): *Pyrethrins and Nerve cord impulses*. Nature., 150, 760.

- 24 - **Metcalf, R. L.** (1955): *Organic insecticides*. Interscience, New York.
- 25 - **Meyer, J. L.** (1959): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 2nd Ed., The Iowa State University Press, Ames, Iowa.
- 26 - **Negherbon, W. C.** (1959): *Handbook of toxicology. Vol III insecticides*. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Pa.
- 27 - **Özkazanç, A. N.** (1962): *Pestisid ilâçlar*. A. Ü. Vet. Fak. Derg., 9, 1, 73.
- 28 - **Piquett, P. G., Nelson, R. H. and McGovran, E. R.** (1947): *Pyrenone synetgists for cockroaches*. J. Econ. Entomol., 40, 577.
- 29 - **Wachs, H.** (1947): *Synergistic insecticides*. Science, 105, 530.
- 30 - **Welsh, J. H. and Gordon, H. T.** (1947): *DDT on nerve axon of roach and crayfish* J. Cell. Comp. Physiol., 30, 147.
- 31 - **Wilson, C. S.** (1949): *Synergism of piperonyl compounds and pyrethrins*. J. Econ. Entomol., 42, 423.
- 32 - **Woke, P. A.** (1939): *Fate of ingested pyrethrum*. J. Agr. Res., 58, 289.

Yazı "Dergi Yazı Kurulu"na 3.8. 1965 günü gelmiştir.