

DDT'nin ETKİSİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Şükrü Gürtunca*

Giriş

DDT, 1,1-bis-(p-chlorophenyle)-2,2,2-trichloroethane klorlu hidrokarbonların prototipi olup ilk kez 1874 yılında sentez yoluyla elde edilmiştir. Oysa insektisidal özelliği ancak 1939 yılında Paul Müller tarafından açıklanmıştır. Farmakodinamik insektisid alanında bilginin gerçekten genişlemesine yararlı katkılarda bulunmuş olan DDT, öteki insektisidlere oranla durul bir insektisiddir. İrsal zehirlenme belirtilerinin nedeni olarak gözüken bu özdeğin şimdikiye- dek etki biçimini açıklayacak özel bir sistem saptanamamıştır. Böyle olmakla beraber, DDT bugünkü zararlı insektleri denetleme anlayışına, şimdiki sınırları içinde de olsa, söz götürmez, yerinde ve geçerli yenilikler getirmiş, devrim yapmış bir insektisid irasını taşımaktadır. İsekt farmakolojisinde kalıntisal insektisid olarak DDT, eşi görülmemiş özelliklere sahiptir. Birçok direngen insekt biotiplerinin görül- müş olması bile DDT üzerine gerçek gölgeler düşürmekten uzak kalmıştır.

DDT konusunda varılan aşamaları gözden geçirip şimdiki du- rumuna değgin bazı gerçekleri deneylerle ortaya koymak bu çalış- manın en önde gelen amacı olmuştur.

DDT metabolizması :

Oncopeltus fasciatus üzerindeki deneyler DDT'nin çabucak Schechter-Haller testine yanıtta bulunmayan ürünlere metabolize olduğunu göstermiştir^{4,39}. DDT ve 2,2- bis-(p-chlorophenyl) 1,1-dichloroethylene (DDE)'in memelilerdeki metaboliti di-(p-chlorophenyl)-acetic acid (DDA) saptanamamıştır. *Periplaneta ame- ricana*'da DDT'nin DDE'e ve başka ürünlere metabolize olduğu ortaya konmuş, fakat Schechter-Haller testine cevap alınamamıştır⁴⁰.

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

Epilachna varivestis larvalarında DDT'nin DDE'ye çevrildiği, *Argyrotaenia velutinana* larvalarında metabolize olmayan DDT'nin hızla atıldığı ve *Melanoplus differentialis*'de DDE metabolitinin bulunduğu saptanmıştır^{26,44,51}.

Perry ve Hoskins DDT'nin toksik olmayan analoglarının üstün DDT synergisti olduklarını göstermişlerdir³⁵. Gerçekte synergist özdekler DDT'nin etkinliğini çoğaltmamakta, ancak anzim inhibe edici özelliğinde oldukları için DDT-dehydrochlorinaz anzimini inhibe ederek dolaylı bir etki yapmaktadırlar^{2,3,19,23,43}.

Direngen cvcil sineklerde DDT-synergist kombinasyonuna karşı DDT-dehydrochlorinaz düzeyi salt DDT'ye olandan daha yüksek olarak saptanmıştır. İç DDT ve DDE en yoğun olarak kütikülde bulunduğundan kütikülün hypodermisi metabolizmanın oluştuğu yer sayılmaktadır^{21,22,27,29,46}.

DDT'nin etki lokusu :

DDT'nin *Periplaneta americana*'nın çevresel duyu organlarına uygulanması ile bu organlarda bir düzensizlik göze çarpar. Bunun nedeni tipik olarak afferent etkinliğin normal örneği yerine geçen itkilerin generasyonudur^{38,48}. Gangliyonlara gelen afferent itkiler buradan eksiksiz olarak bir refleks arkı aracılığı ile hypermotor etkiyi motorik liflere aktarırlar. İzole edilmiş santral sinir sisteminin DDT'ye tepkisiz kalışı bu savı güçlendirmektedir. Fakat bazı araştırmacılara göre DDT'nin etki lokusu baştır, çünkü başa yakın labella'ya uygulanan DDT dozları ayaklara uygulanandan daha etkili olmaktadır. Bu durum başta ve başın iç dokusunda büyük sayıda duyu organlarının yerleştiğini göstermektedir. Çevresel duyu organları ancak DDT'nin içsel taşınmasından sorumludur. *Musca domestica*'da labellar chemo-reseptörlerin DDT'ye bir hayli duyar olduğu da bilinmektedir. DDT'nin direngen *musca domestica*'da başa uygulanımı ile duyar *Musca domestica*'daki uygulanımı ayrımlı sonuçlar vermiştir. Duyarlıktaki bu ayırım doğal olarak detoksikasyonun bir sonucu sayılmaktadır^{12,28,41,45}.

DDT'nin etkisi üzerine ısının etkisi :

İlk kez *Musca domestica*'nın aşağı ısıda daha çok DDT'nin etkisi altında kaldığı saptanmıştır²⁰. *Periplaneta americana* ile *Aedes aegypti* ve *Calliphora erythrocephala* larvalarında da eş durumla karşılaşmıştır^{14,33,51}. İlk bakışta olumsuz ısı koeffisienti DDT'nin düşük ısıda kütikülde daha çok toplanmasının bir sonucu sayılmıştır. Fakat daha sonraki deneylerde kütikülün injeksiyon yapılırken geçildiği zaman da olum-

suz ısı koeffisientinin görülmesi, ısının bazı fizyolojik sistemin DDT'ye karşı intrinsik duyarlılığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür^{6,15,16,26}. Nitekim Munson ve arkadaşlarına göre sinir sistemini saran lipidler elemental olarak konstant durumdadırlar³². Oysa neutral yağ ve serbest yağ asitleri değişimleri ısının etkisi altındadır. *Periplaneta americana*'da total insekt yağı için iyot sayısı 27°C'dan yukarı derecede düşmektedir. Düşük ısıda tutulan hamamböceklerinde lipid sistemler yüksek doymamışlık değeridir. Fakat lipid sistemler aşırı derecede doymuş duruma geçince de artık gelen DDT'yi etki lokusuna yöneltmekten geri kalmamaktadır. Sonuç olarak ısının bu koşulu zorladığı sanılmaktadır. Öte yandan zehirlenmede aşırı belirtilerin görüldüğü sırada *Periplaneta americana*'nın hemolymph'e unde birtakım toksinlerin bulunduğu da ortaya konmuştur⁴⁵.

Anzım inhibisyonu :

DDT'nin çeşitli anzım sistemleri üzerine etkisini öngören çalışmalar kesin bir sonuç vermemiştir. Bir ara cytochrom oxidaz üzerine etkidiği ileri sürülmüş ise de, bunun benzeri etkiler DDT'nin toksik özellikte olmıyan türevleri ile de görülmektedir^{5,15,26}. Her ne kadar hamamböceklerinde prostrat evrede, gangliyonlarda değil de sinir eklentilerinde acetylcholine artışı saptanmış ise de, Tobias, Kollros ve Savit bir yandan, Richards ve Cutkomp da öte yandan DDT'nin cholinesteraz üzerinde inaktive edici etkisinin olmadığını açıkça saptamış ve tanıtlamışlardır^{37,49,50}. Karbonik anhidraz üzerine inhibitör etkisi DDT'den yana yazılacak bir değer niteliğinde değildir. Glutamik ve succinik dehydrogenaz, hexokinaz, aldolaz, cholin oxidaz ile adenosin triphosphataz anzımleri üzerinde inhibitris etkisi yoktur. Yüksek yoğunlukta succinoxidaz anzimini inhibe etmesi de önemli değildir, çünkü DDT'nin toksik olmıyan analogları da eşit etkiyi yapmaktadırlar^{26,33,42}.

Etkinin fiziksel yönü

DDT'nin özel inhibitör etkiden yoksun oluşu, DDT etkisinin membran geçirgenliği ile ilişkisi olabileceği ve DDT ile analogu insektisidlerin divalan katyonların durullaştırıcı etkisi ile çatışarak sınırların lipoproteinsel yüzeylerinden emilebileceği düşüncesine yol açmıştır. Lauger ve arkadaşları, lipidleri eriten özdeklerin hydrophobik özelliklerini göz önüne alarak lipid membranın dissolüsyonu sonunda DDT ile zehirlenmeye özgü belirtilerin ortaya çıktığı görüşünü savundular¹⁸. Bu konuda Mullins, küçük çaptaki molekül ve

iyonların bir yandan öbür yana geçmelerine engel olmayacak biçimde diziler meydana getiren silindirik lipoprotein moleküllerinden yapılmış kafes biçiminde bir membran tasarlanmaktadır. Membran kafeslerinin ara boşluklarına giren bir yabancı molekül termodinamik etkinliği ile orantılı narkotik bir etki meydana getirir. Ara boşlukta kalan bu yabancı molekül kendisini çevreleyen üç lipoprotein molekülünde bir biçim bozukluğu yapar. Bu koşullar içinde membran geçirgenliği üzerinde geçici bir zarar verilerek depressif bir etki elde edilir. Uygun ve düzenli bir biçimde dağılmış bulunan çekici güçler, yabancı molekülün ara boşlukta kolaylıkta yön almasını sağlayan bellibaşlı etkenlerdir. DDT molekülünde bulunan ve özel noktalara bağlandığı sanılan beş klor atomu, tıpkı benzene hexachloride (BHC)'de olduğu gibi London-van der Waals güçlerinin gruplar yaparak molekül çevresinde kümelenmesini sağlar^{8,24,30,31}.

Materyal ve Metot

DDT etki yönünden olumsuz ısı koeffisienti gösterir :

Dört hamamböceği alınarak (*Periplancta americana* Linn.) bunlara 1 mikrolitre dioxan (1-4-dioxane) içinde eritilmiş 25 mikrogram DDT injekte edildi. İnjesiyon bir mikrometre aracılığıyla devinimi ayarlanabilen tüberkülün iğnesi ile mesocoxacoria içine yapıldı. İnjesiyondan hemen sonra hamamböcekleri 15°C ısı derecesinde olan bir kabineye alındı. On dakika sonra belirtiler gösterip göstermedikleri sürekli olarak denetlendi. Gözlem altında tutulan böceklerin otuz dakika sonra zehirlenme belirtileri gösterip prostrat duruma geçtikleri saptandı. Prostrat duruma geçen böcekler on dakika sonra bu kez 35°C ısı derecesinde olan başka bir kabineye alındı. Elli dakika sonra zehirlenme belirtilerinden kurtuldukları saptandı.

Prostrasyon DDT'nin yerel etkisi ile ilgilidir :

Yine dört hamamböceği alınarak (*Periplaneta americana* Linn.) bunlara 1 mikrolitre dioxan içinde eritilmiş 50 mikrogram DDT injekte edildi. İnjesiyon son abdominal segment ile bunun yanındaki segment arasındaki intersegmental membran içinden geçilerek iğnenin ucuna abdominal segment yönü verildikten sonra son abdominal segment içine yapıldı. Abdomenin bu bölgesinde bir yağ birikintisi bulunur ki, DDT'nin kan yolu ile bütün vücut içine yayılmasına engel olur. Otuz altı dakika sonra cerciden orijini alan duyu sinirleri DDT'nin etkisi altında kaldığından böceğin prostrat durumuna geçtiği görüldü. Prostrat durumuna geçmez ilk

iki hamamböceğinin birinci ve ikinci abdomen segmentleri hizasından ventral sinir kırımları kesildi. Böcekler prostrasyondan kurtuldular. Son iki hamamböceğinden birine dekapitasyon ötekine de mesothoraxik transeksiyon yapıldı. Prostrasyonun ortadan kalkmadığı görüldü. Bu gözlemler, DDT'nin fatal etkisinin görülmesi için insektin duyar bölgelerinin etki altında kalmalarının yeter olduğunu göstermektedir.

DDT ile zehirlenen bir insektin kanı prolinden yoksundur :

DDT ile zehirlenen ve henüz prostrat evreye geçmiş bulunan dört hamamböceği alınarak (*Periplaneta americana* Linn.) ağızlarının kapatılması ereğiyle başaşağı tutularak critilmiş parafin içine daldırıldı. Duyargaları birkaç milimetre uzunlukta kalacak biçimde kesildi. Coxa hizasından ayakları kesilerek ayrıldı. Gene başaşağı gelecek biçimde santrifüj tüpüne kondu ve on dakika süre ile döndürüldü. Bu işlemi yapmakla böceklerden maksimum miktarda kan toplamak olanağı elde edildi.

İçinde böcek kanı bulunan tüpler vakuum desikatör içinde bir gece bırakıldı. Bu işlem kanın su kısmını çekmek için yapıldı. Kurutulmuş kan üzerine 1/2 ml mutlak ethyl alkol kondu. Kandaki prolin (pyrrolidine-2-carboxylic acid, $C_5H_9NO_2$)'in ethyl alkolde geçmesi için ince bir cam bagetle iyice karıştırıldı. Prolin ve ve hydroxyprolin (4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid, $C_5H_9NO_3$) ethyl alkolde kolay ve çabuk eriyen heterocyclik ve neutral amino asitlerdir. Oysa proteinler erimez ethyl alkolde. Her ne kadar birkaç amino asit daha ethyl alkolde erirse de bunların erimeleri çok hafiftir. Böylece nicel prolin tayinini karıştıracak, ya da zorlaştıracak öğeler çözüldükten uzaklaştırılmış ve arı, bir çözelti hazırlanmış oldu. İki tüpte görülen bulanıklık tüplerin yeni baştan santrifüje edilmesi ile dipte bir pelet biçiminde toplanması sağlanarak ortadan kaldırıldı.

Çözümler bir pipet yardımı ile kromatografik kâğıda damlatıldı. Çözeltinin kâğıda yavaş yavaş damlatılmasının büyük önemi vardır. Her damla damlatılmadan önce, bir önce damlatılan damlanın bütünü uçması gerekir. Çözelti damlatılırken damlaların, çapı bir santimetreyi aşmayacak bir alan içine düşmesine özellikle özen gösterildi.

Ethyl alkol çözeltisinin kâğıda damlatılması işi bitince, critici sistem olarak tert butanol (70)-formik asit (15)- su (15) ihtiva eden kromatografik bir tüpe asılarak assendan bir kromatogram meydana getirildi. Eriticinini aşağı yukarı kâğıdın üst kenarından

olmak üzere 5-1.25 santimetrelık bir uzaklık kalacak biçimde yukarı çıkmasına dikkat edildi. Sonra eritici düzeyi işaretlenerek eriticinin uçması için kâğıtlar bir yanı açık bir kutu içinde askıda bırakıldı. Eriticiler uçtuktan sonra kâğıtlara hafifçe isatin (2-,3 indolinedione) çözeltisi ile püskürtmeler yapıldı. Bu anda kâğıt üzerinde belirgin mavi lekeler görüldü. Sonra seyreltik hidroklorik asitle püskürtmeler yapılarak bütün lekelerin dekolorizasyonu yapıldı. Bu püskürtmeden proline bağılı olarak ortaya çıkan lekeler etkilenmez. Oysa deneyimizde ayrılız bütün lekelerin silindiğı görülmüştür. Bu da DDT ile zehirlenmenin çok irasal özelliklerinden birini teşkil eder.

DDT santral sinir sisteminden geçen etkileri kamçılar :

DDT ile zehirlenmiş ve zehirlenmenin çeşitli evrelerinde bulunan iki hamamböceğı (*Periplaneta americana* Linn.) alınarak bunların kanat ve ayakları kesildi. Sonra ventral yüzü üstte kalacak biçimde bir balmumu yüzeyine iğne ile tutturuldu. Ventral sinir kirişini açığa çıkarmak için kütikül üzerine transversal bir kesi yapıldı. Kiriş birkaç milimetre vücut boşluğundan dışarı çekilerek altına bir çift elektrod kondu. Deneyin bu bölümü nem odasında ön amplifikasyon kullanılarak oscilliskop yardımı ile sonuçlandırıldı. Oscilliskop üzerinde normal hamamböceğinin görünüsü ile bunların sinirsel görünüşleri karşılaştırıldı.

Tartışma ve Sonuç

DDT'ye duyar insektlerin aşağı ısı dereccesinde yüksek ısıya oranla daha çabuk DDT ile zehirlendikleri bir gerçek olarak ortadadır. Bu olay ilk kez DDT'nin püskürtülerek değinme insektisidi olarak uygulanması sırasında evcil sinekler üzerinde gözlemlenmiştir. Daha sonra da *Blattella germanica* (Linn.), *Tribolium castaneum* (Hbst.), *Apis mellifera* (Linn.), *Aedes aegypti* (Linn.), *Calliphora erythrocephala* (Meig.) *Melophagus ovinus* (Linn.) ve *Periplaneta americana* (Linn.) üzerinde yapılan deneyler buna koşut sonuçlar vermiştir^{4,14,43,51}.

Vinson ve Kearns *Periplaneta americana* (Linn.)'da injeksiyon yoluyla DDT'nin LD₅₀ dozunun 15°C'da 2-3 gamma/gr. olduğunu, oysa 35°C'da bu dozun 20-25 gamma/gr'a çıktığını saptamışlardır. Topikal uygulamada bu dozlar sırayla 15°C'da 5-10 gamma/gr ve 35°C'da da 75-100 gamma/gr'dır⁵¹.

Deneylerimizde 25 mikrogram/insekt DDT mesocoxacoria içine injekte edildikten sonra 15°C'da tutulan hamamböceklerinde yarım saat içinde zehirlenme belirtilerinin başladığı, bir süre sonra 35°C'a

taşındıkları zaman da belirtilerin ortadan kalktığı görülmüştür. Yeniden 15°C'da alınmaları ile zehirlenme belirtileri yeni baştan ortaya çıkmıştır.

Zehirlenen hamamböceklerinde ayakların aşırı gerilmesi, uyarılara karşı aşırı tepki, sırtüstü düşüş, gittikçe artan baş-vücut -ayak titremeleri, ileri evrede kalıntisal izole çırpınışlar ve paralizisi saptanmıştır. Ayrı ayrı iki hamamböceğinde yapılan dekapitasyon ve mesothorasic transeksiyon ile titremeler durmamıştır. Paralizi en devinimli organlarda en son biçimlenmiştir.

DDT ile zehirlenme DDT'nin özelleşmiş organlara etkisi ile meydana gelmektedir. Bu özelliği hamamböcekleri üzerinde serkal sinirlere DDT uygulamakla gösterdik. Serkal sinirlere DDT uygulanması ile başgösteren zehirlenme belirtileri ventral sinir girişi abdominal segmentler hizasından kesilerek ortadan kaldırıldı. Şimdiye kadar bilinen bileşiklerin en apolar örneklerinden biri karakterini taşıyan DDT'nin sinir lipidlerine bağlandığı sanılmaktadır^{13,32,36,40}. Sinire giren DDT dozu dış DDT yoğunluğu ile orantılıdır. Zaman bakımından ise iç ve dış diffüzyon kuralına bu ise kinetik kurallara göre oluşmaktadır²⁵.

DDT ile zehirlenmiş insektin kanında prolin düzeyi ya çok aşağıdadır, ya da proline hiç rastlanmaz. Düşük ısıda zehirlenmiş hamamböceklerinde bu görünümü özellikle tipiktir. Zehirlenme belirtileri gösteren hamamböcekleri yüksek ısıya alınırlarsa prolin düzeyi onarılmaktadır.

DDT ile zehirlenmiş insektlerde santral sinir sisteminden geçen ırsal itki (impuls)'ler görülür. Santral sinir sisteminde görülen bu itkilerin nedeni, sinir sisteminin duyu (sensorik) sinirleri ile sona eren organların DDT'nin etkisi altında kalmasıdır. Welsh ve Gordon DDT ve analogu toksik bileşiklerin sinir aksonuna etkimekle bir tek stimulusun uzun süren itkilerin oluşumuna yol açtığını belirtmişlerdir⁵². Sinir aksonuna DDT'nin etkimesiyle bu aksonun innerve ettiği kaslarda tetanik kasılmalar başgösterir

Gerek memeli hayvanlarda ve gerekse insektlerde olsun, deneylerimiz de doğruladığı gibi, DDT'nin etkisi santral sinir sistemine yönelmiş durumdadır^{1,7,9,10,11,15,17,34}. Elektrofizyolojik gözlemler de katyonların, özellikle de potasyum katyonunun, taşınmasının bloke edildiğini ortaya koymuştur. Şimdiye kadarki varsayımların hepsinde, DDT molekülünün sinir komponentine girdiği, ya da onunla bağlandığı ortak bir fikir olarak ileri sürülmüştür^{3,30,32,33}. Fakat DDT'nin iyon taşınması olayında nasıl engelleyici bir rol oynadığı konusu

açıklanmamıştır. Son olarak, Matsumura ve O'Brien'in hamamböcekleri üzerinde yaptıkları deneylerin sonuçlarına göre DDT sinir aksonunun bir komponenti ile charge-transfer tipte bir kompleks meydana getirerek taşınma üzerinde etkili olmaktadır. Charge-transfer kompleks oluşumu daha önce Szent-György'i'nin de değindiği bir konudur^{24,25,47}. Böylece sorunun çözümü DDT ile zehirlenmelerde görülen sinirsel etkinlik sapmasının bununla ilişkisinin aydınlatılmasına bağlı kalmaktadır.

Özet

DDT'nin olumsuz ısı koeffisienti gösterdiği, DDT ile zehirlenmiş insektlerde santral sinir sisteminden geçen karakteristik impulsların ortaya çıktığı, DDT ile zehirlenmenin DDT'nin duyu sınırları ile sona eren organlara etkimesiyle meydana gelebileceği ve DDT ile zehirlenmiş insekt kanının neutral bir amino asid olan prolinden yoksun bulunduğu hamamböcekleri üzerinde deneylerle gösterildi.

Riassunto

Ricerche sull' Azione della DDT

I sistemi specifici su i quali la DDT causa intossicazioni caratteristiche non sono ancora conosciuti. Abbiamo, tuttavia, certe conoscenze sulla sua azione sugli insetti. I fatti seguenti che sembrano particolarmente caratteristici di intossicazioni prodotte alla DDT sono stati dimostrati di modo sperimentale su i lasche.

- La DDT ha un coefficiente negativo di azione secondo la temperatura.

- Gli insetti intossicati alla DDT hanno delle serie di impulsi caratteristiche che passano per il sistema nervoso centrale.

- L'intossicazione alla DDT può essere prodotta per l'azione della DDT sugli organi sensoriali.

- Il sangue degli insetti intossicati alla DDT, sotto temperature basse, presenta la caratteristica mancanza di prolina.

Litaratür

- 1 - **Brown, A.W.A.** (1951): *Insect Control by Chemicals*. John Wiley and Sons, Inc., New York. Chapman and Hall, Limited, London.

- 2 - **Busvine, J.R.** (1954): *Houseflies Resistant to a Group of Chlorinated Hydrocarbon Insecticides*. Nature., 174-783
- 3 - **De Ong, E.R.** (1948) : *Chemistry and Uses of Insecticides*. Reinhold Publishing Corp., New York.
- 4 - **Ferguson, W.C. and Kearns, C.W.** (1949): *Detoxification of DDT*. J. Econ. Entomol., 42,810.
- 5 - **Frear, D.E.H.** (1955): *Chemistry of the Pesticides*. D. van Nostrand Comp., Inc., Toronto, New York, London.
- 6 - **Frear, D.E.H.** (1960): *Pesticide Handbook*. College Science Publishers. State College. Pa.
- 7 - **Garner, R.J.** (1960): *Veterinary Toxicology*. Williams and Wilkins Co., Baltimore.
- 8 - **Goodman, L. and Gilman, A.** (1955): *The Pharmacological Basis for Therapeutics*. The MacMillan Co., New York.
- 9 - **Guilhon, J.** (1955): *Intoxication des Animaux Domestiques par les Insecticides*. Rev. Path. Cen. Comp., 55, 1186.
- 10 - **Güray, Ö.** (1963): *Halen Kullanılmakta olan Kalıcı Tesirli İndektisidler Üzerinde bir Çalışma*. A.Ü. Tıp Fak. Mecm., 16(1), 15.
- 11 - **Gürtunca, Ş.** (1957): *Ziraî Mücadelede Kullanılan Başlıca Maddeler ve Bunların Evcil Hayvanlar Üzerindeki Toksik Tesirleri*. İktisadî Yürüyüş Derg., 19, 357.
- 12 - **Gürtunca, Ş.** (1964): *Direnen Evcil Sineklerde DDT'nin Emilmesi ve Metabolizması*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 11 (3-4), 203.
- 13 - **Gürtunca, Ş.** (1966): *Ekonomik Zehirler. Klorlu Hidrokarbonlar*. T.V.H.D. Derg., 36.
- 14 - **Hafliger, E.** (1948): *Der Einfluss der Temperatur auf die Giftwirkung des DDT bei Honigbienen (Apis mellifica)*. Exper., 4,223.
- 15 - **Hayes, W.J., Jr.** (1965): *Review of the Metabolism of Chlorinated Hydrocarbon Insecticides Especially in Mammals*. Ann. Rev. Pharmacol., 5,27.
- 16 - **Kearns, C.W.** (1956): *The Mode of Action of Insecticides*. Ann. Rev. Entomol., 1,123.
- 17 - **Klimmer, O.R. von** (1964): *Pflanzenschutz und Schadlingsbekämpfungsmittel*. Hundt-Verlag, Hattingen, Ruhr.
- 18 - **Lauger, P., Pulver, R., Montigel, C. and Wild, H.** (1946): *Mechanism of Intoxication of DDT Insecticides in Insects and Warm Blooded Animals*. Geigy Co., New York.

- 19 - **Lichtwardt, E.T., Luce, W.M., Decker G.C. and Bruce W.N.** (1955): *A Genetic Test of DDT Resistance in Field Houseflies*. Ann. Entomol. Soc. Am., 48, 205.
- 20 - **Lindquist, A. W., Madden, A.H. and Schroeder, H.O.** (1945): *Effect of Temperature on Knockdown and Kill of Houseflies Exposed to DDT*. J. Econ. Entomol., 38, 261.
- 21 - **Lipke, H. and Kearns, C.W.** (1960): *DDT-Dehydrochlorinase: Solubilization of Insecticides by Lipoprotein*. J. Econ. Entomol. 53: 32.
- 22 - **Lipke, H. and Kearns, C.W.** (1960): *DDT-Dehydrochlorinase*. Adv. Pest Cont. Res. Vol. 111. Interscience Publishers, Inc., New York.
- 23 - **Lovell, J.B. and Kearns, C.W.** (1959): *Inheritance of DDT-Dehydrochlorinase on the House Fly*. J. Econ. Entomol., 52, 931
- 24 - **Matsumura, F. and O'Brien, R.D.** (1966): *Absorption and Binding of DDT by the Central Nervous System of the American Cockroach*. J. Agr. Food Chem., 14,36.
- 25 - **Matsumura, F. and O'Brien, R.D.** (1966): *Interactions of DDT with Components of American Cockroach Nerve*. J. Agr. Food Chem., 14,39.
- 26 - **Metcalf, R.L.** (1955): *Organic Insecticides. Their Chemistry and Mode of Action*. Interscience Publishing, Inc., New York.
- 27 - **Milani, R.** (1956): *Ricerche Genetiche sulla Resistenza degli Insetti alla azione delle Sostanze Tossiche*. Riv. Parasitol., 17,223.
- 28 - **Miyake, S., Kearns, C.W. and Lipke, H.** (1957): *Distribution of DDT-Dehydrochlorinase in Various Tissues of DDT-Resistant Houseflies*. J. Econ. Entomol., 50, 359.
- 29 - **Moorefield, H.H. and Kearns, C.W.** (1955): *Mechanism of Action of Certain Synergist Against Resistant Houseflies*. J. Econ. Entomol., 48, 403.
- 30 - **Mullins, L.J.** (1955): *Structure-Toxicity in Hexachlorocyclohexane Isomers*. Sci., 122, 118.
- 31 - **Mullins, L.J.** (1956): *The Structure of Nerve Cell Membranes*. Publ. No: 1, Ann. Inst. Biol. Sci.
- 32 - **Munson, S.C., Padilla, G.M. and Weissmann, M.L.** (1954): *Insect Lipids and Insecticidal Action*: J. Econ. Entomol., 47,578.

- 33 - **Negherbon, W.C.** (1959): *Handbook of Toxicology*. Vol.III. Insecticides. W.B. Saunders Comp. Philadelphia. Pa.
- 34 - **Özkazanç, A.N.** (1962) *Per Os Akut Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane (DDT) Zehirlenmesinde Mide-Bağırsak Muhteviyati ile İç Organlarda DDT'nin Kimyasal Yolla Tayini Üzerine Araştırma*. A.Ü. Vet. Fak. Y. 142.
- 35 - **Perry, A.S. and Hoskins, W.M.** (1950): *Piperonyl cyclonene inhibits Detoxification of DDT*. Sci., 111, 600.
- 36 - **Radeleff, R.D.** (1964) : *Veterinary Toxicology*. Lea and Febiger. Philadelphia.
- 37 - **Richards, A.G. and Cutkomp, L.K.** (1945): *Cholinesterase of Nerve*. J. Cell. Comp. Physiol., 53, 313.
- 38 - **Roeder, K.D. and Weiant, E.A.** (1948): *DDT, Sensory Nerves and Campaniform Sensilla*. J. Cell. Comp. Physiol., 32, 175.
- 39 - **Schechter, M.S., Soloway, S.B., Hayes, R.A. and Haller, H.L.** (1945): *Colorimetric Determination of DDT*. Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 17, 704.
- 40 - **Schechter, M.S. and Hornstein, I.** (1957): *Chemical Analysis of Pesticide Residues*. Adv. Pest Cont. Res. Interscience Publishers, 1, 353.
- 41 - **Shankland, D.L. and Kearns, C.W.** (1959) : *Characteristics of Blood Toxins in DDT Poisoned Cockroaches*. Ann. Entomol. Soc. Am., 52, 386.
- 42 - **Sollmann, T.** (1957): *A Manual of Pharmacology*. Eight Edition W.B. Saunders Comp. Philadelphia and London.
- 43 - **Sternburg, J., Kearns, C.W. and Bruce, W.N.** (1950): *Absorption and Metabolism of DDT by Resistant and Susceptible Houseflies*. J. Econ. Entomol. 43, 214.
- 44 - **Sternburg, J. and Kearns, C.W.** (1952): *J. Econ. Entomol.*, 45, 505. "As quoted" **METCALF, R.L.** (1955): *Organic Insecticides*. Interscience Publishing, Inc., New York.
- 45 - **Sternburg, J. and Kearns, C.W.** (1952): *The Presence of Toxins Other than DDT in the Blood of DDT-Poisoned Roaches.*, Sci., 116-144.
- 46 - **Sternburg, J., Kearns, C.W. and Moorefield, H.H.** (1954): *DDT-Dehydrochlorinase. An. Enzyme Found in DDT-Resistant Flies*. J. Agr. Food. Chem., 2, 1125.

- 47 - **Szent-Györgyi, A.** (1960): *Introduction to a Submolecular Biology*. Academic Press. New York.
- 48 - **Tobias, J.M. and Kollros, J.J.** (1946): *Sites of Action of DDT*. Biol. Bull., 91, 247.
- 49 - **Tobias, J.M., Kollros, J.J. and Savit, J.** (1946): *Contact Versus Internal Action of DDT*. J. Pharm. Exp. Therap., 86, 287.
- 50 - **Tobias, J.M., Kollros, J.J. and Savit, J.** (1946): *Acetylcholine and Related Substances in the Cockroach, Fly and Crayfish and the Effect of DDT*. J. Cell. Comp. Physiol., 28, 159.
- 51 - **Vinson, E.B. and Kearns, C.W.** (1952): *Temperature and the Action of DDT on the American Roach*. J. Econ. Entomol., 45, 484.
- 52 - **Welsh, J.H. and Gordon, H.T.** (1947): *DDT on Nerve Axon of Roach and Crayfish*. J. Cell. Comp. Physiol., 30, 147.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 14.5. 1966 günü günü gelmiştir.