

## PYRETHRİN II'nin KUTİKULADAN EMİLMESİ ÜZERİNE DENEYLER

Şükrü Gürtunca\*

### Giriş

Pyrethrum ekstraktı, Compositae familyasından *Chrysanthemum cinerariaefolium* Vis. bitkisinin kurutulmuş çiçeklerinden perkolasyon yöntemiyle hazırlanır. Bazan *Chrysanthemum roseum* Adam, *Chrysanthemum marshallii* Aschers ve *Chrysanthemum leucanthemum* L. çiçeklerinin de ya pyrethri flos süstitütü, ya da katışığı olarak kullanıldığına tanık olunmaktadır. Pyrethrum ekstraktı içinde "pyrethrin'ler" genel adıyla anılan dört organik bileşik bulunmaktadır. Pyrethrin'ler cyclopropan halkası tutan asidlerle, cyclopentan halkası tutan alkollerin esterleşme ürünüdür. Oluşumları, iki chrysanthemum asidi ile iki ketonik alkole dayanmaktadır. Pyrethrin I ile Cinerin I, pyrethrolone ve cinerolone keto alkollerinin chrysanthemik asidle; Pyrethrin II ile Cinerin II de yine bu alkollerin pyrethrik asidle oluşturduğu esterlerdir (2, 9, 11, 12, 14, 18, 19).

Pyrethrin I (Pyrethrin I + Cinerin I karışımı), Pyrethrin II (Pyrethrin II + Cinerin II karışımı)'den daha toksik niteliktedir. Bu öz ve özellik; *Aphis*, *Blattella* ve *Musca*'da özellikle göze çarpar. Pyrethrin II ise yalnız paralytik etki yönünden, Pyrethrin I'e üstün durumdadır (5, 10, 11, 17).

Pyrethrin'ler, fumigant bir etki yapacak derecede volatil değildir. Bundan başka, durağan karakterde olmadığı için de kalıntısız zehirlenme yapacak gücü gösteremez. Değitim insektisidleri aynı zamanda güçlü mide zehiri niteliğine sahip bulunmalarına karşın, salt pyrethrin'ler bu kuralın dışında kalır. Sindirim yolunda hidroliz sonunda toksisiteleri ortadan kalker. Homiotherm hayvan-

\* A. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti, Ankara, Türkiye.

larda detoksifiye edildiklerinden zehirlenme görülmez. İnsektlerin poikilotherm olması detoksifikasyonun yeter oranda yapılmasına engel olur (3, 7, 13, 20). Ayrıca synergist özdekler de, insektlerde pyrethrin'lerin detoksifikasyonunu önler. Pyrethrin'lerin detoksifiye edilmesinde biyolojik oksidasyonun önemli payı olduğu ileri sürülür. Synergist etki, biyolojik oksidasyonun inhibisyonu ile ortaya çıkar, denilmektedir (11, 16, 22, 24). Aşağıdaki tablo, Pyrethrin II ile Pyrethrin II + Sesamex'in LD<sub>50</sub> değerini göstermektedir (5).

LD <sub>50</sub> Mikrogram / sinek (dişi)			
	Yalnız	Sesamex ile (10:1)	Synergistik etki oranı
Pyrethrin II	0.942	0.107	8.80
Cinerin II	2.345	0.106	22.14

İnsektler, katı bir salgı materyali olan kutikula ile çevrilidir. Kutikulanın en dıştaki katmanı üst kutikula adını alır; bunun görevi hydrophilik özdeklerle suyun içeriye, ya da dışarıya sızmasının önüne geçmektir. Üst kutikula, kutikulaya yüksek oranda ayrışabilen bileşiklere engel olmak özelliğini kazandırır. Üst kutikulanın lipoidal doğadaki yağlılığı alkali bir özdekle giderilirse, bütün özdeklerin bu katmandan eşit hızla geçtiği görülür.

İnsektisid ilâçların emilmesini güçleştiren ikinci engel, iç kutikulanın kalınlaşmış ve esmer renkteki dış porsiyonu olan dış kutikula-dır. Dış kutikula ne kadar kalın ve sklerotizasyon ne kadar ileri ise o oranda ilâçların geçişini zorlaştırır. Bu tür insektlerde geçiş özellik-le segmentlerarası membranlar aracılığıyla olur. Kutikula perforasyonundan başka bir şey olmayan porlar ise ilâçların geçişini kolaylaştırır. *Bombyx mori* (evcil ipek böceği kelebeği), *Dendrolimus pini*, *Smerinthus ocellata* (akşam tavus kelebeği) ve *Vanessa io* (gündüz tavus kelebeği)'da porlar insektisidlere karşı aşırı denecek derecede duyarlık gösterir. Normal durumda *Rhodnius*'da iç büğrü olan porlar, insektin anüsüne basınç yapılarak düzleştirilirse Pyrethrin II emilmesinin üç kat arttığı görülür. *Carpocapsa pomonella* larvalarının pyrethrin'lere karşı direnç göstermesi; bir yandan dış kutikulanın kalınlığından, öte yandan da porların azlığından ileri gelmektedir. Bundan ayrı olarak, kutikulada duyu organlarının çokluğu oranında insektin ilâçlara karşı duyarlılığının arttığı görülür. *Bombyx mori* larvalarının duyarlığı kutikulada microtrichia'ların çokluğu ile ilgilidir (3, 6, 12, 17, 20, 23).

Yüksek yüzey etkinliğine sahip alkol gibi criticilerin kutikula-dan geçmesi kolaydır. İnsektlerde Pyrethrin II çözeltisi, genel ola-

rak setal membranlar ve kıl sensilla'sını kuşatan areola'lar yardımı ile emilmektedir (11, 15, 17, 18).

Üçüncü engel, hypodermal hücreleri koruyan iç kutikuladır. Fakat insektisidlerin bu katmana ulaşması bütün engellerin aşıldığını göstermektedir.

Emildikten sonra pyrethrin'lerin etkisi sinir sistemi üzerinde toplanır. Yalnız sinir sisteminin hangi kısmına etkidiği tartışma konusu olmaktadır. Roy ve arkadaşları (20) *Periplaneta americana*'nın thorasik gangliyonuna uygulanan pyrethrin'lerin, bu gangliyonla innerve edilen ayaklarda paralizi yaptığını saptamışlardır. Bu olay, pyrethrin'lerin santral etkisini ortaya koymaktadır. Yalnız, motor ve duyu sinirlerine etkisiz olduğunu açıkça belirtmemektedir. Earle (8) etki yeri yönünden ortaya çıkan çelişmenin, iki çeşit zehirlenmeyi birbirinden ayırmakla çözüleceğini söylemektedir. Yani Earle, eklentilerde paralizi yapan zehirlenmeyle, ölüm doğuran zehirlenmeyi ayrı ayrı ele almak gerektiği görüşündedir. Bir insektin çeşitli kısımlarına pyrethrin'lerin uygulanması ile tipik zehirlenme semptomları ortaya çıkar. Bu semptomlar, bunların canlı yapıda üniform dağılışını göstermektedir. Earle (8) *Periplaneta americana*'da ventral cervical membrana pyrethrin'leri uyguladıktan sonra, insektin can çekişmekte olduğu sırada ventral sinir kordonu üzerinde yaptığı testlerle sinirsel etkinliği değerlendirmeyi başarmıştır. Cercal stimülasyona sinir kordonunun abdominal porsiyonunda tepkinin normal olduğu görülmüştür. Thorasik seksiyonda sinirsel etkinlik görülmemiştir. Pyrethrin'ler cercus'a uygulanınca da zehirlenme semptomları görülmüş, fakat cercal stimülasyona tepkisiz kalmıştır. Earle, bu deneylerine dayanarak paralizinin pyrethrin'lerin cerci'ye yerel etkisinin bir sonucu olduğunu ileri sürmektedir.

### Materyal ve Metod

Deneyler için, her birinde 20'şer ev sineği (*Musca domestica* L.) bulunan 4 grup ev sineği kullanıldı. Ayrı ayrı sineklerin her birine 1 mikrolitre ethyl alkol içinde eritilmiş 1 mikrogram Pyrethrin II verildi. (Sineklere önce CO<sub>2</sub> ile anestezi yapılmış, daha sonra da elektrik akımı ile devinen bir mikro iğne yardımı ile Pyrethrin II çözeltisi thorax'ın dorsum'una topikal olarak uygulanmıştır). Sinekler grup grup 125 ml oylumundaki erlenmeyer şişelerinde toplandı. Her şişenin ağzına bir tülbent geçirilerek boyun kısmından bir lâstikle sıkıştırıldı. Tülbentin üzerine doymuş şeker çözeltisi ile ıslatılmış bir tutam pamuk yerleştirildi.

1, 6, 16, ve 24 saat sonra, sineklerin üzerinde bulunan Pyrethrin II'yi almak için ayrı ayrı her şişeye 10 ml diethyl eter katıldı. Bu işlem iki kez yapıldı. Birleştirilen eterlerin oylumu aşağı yukarı 3 ml'ye ininceye kadar su banyosunda uçuruldu. Geriye kalan eter kalıntısı sıcak hava akımı yardımıyla tüketildi. Şişelerin her birine % 80 şurup kıvamındaki tribazik phosphorik asidden 3 ml ve % 20 ethyl asetat çözeltisinden de 3 ml katıldı. İçerik, 3 dakika süreyle buhar banyosuna tutularak ısıtıldı. 1, 6 ve 16 saat sonra yapılan testlerde, sinekler üzerinde emilmeden kalan Pyrethrin II'nin miktarı ile orantılı olarak ısıtma sırasında pembe-kırmızı bir rengin oluştuğu görüldü. 24 saat sonra yapılan teste renk oluşması görülmemiştir. Çünkü Pyrethrin II çözeltisinin emilmiş olması, sonucun olumsuz olarak belirmesine yol açmaktadır.

### Tartışma

İlaçların canlıyapıya girişinde membranların önemli rolü bulunmaktadır. Membranların başlıcası deri, gastrointestinal epithelium ve solunum yolunun astarıdır. Bunların yanısıra, kan ve öteki doku sıvılarını kuşatan membranlar, hücre dokusunun bireysel membranları ve hücrelerarası strüktürü çevreleyen membranlar da ilaçların geçişini ve dolayısıyla emilmesini geciktirir (21). İnsektlere gelince, değinim insektisidlerinin emilmesini güçleştiren başlıca engel kutikuladır. Bununla beraber bazı insektisidlerin kutikuladan geçmesi ve emilmesi kolaydır. Biz burada, Pyrethrin II çözeltisini ev sineklerinin dorsal yüzeyine topikal uygulayarak, bu botanik kökenli insektisidin emilme hızını ölçtük. Topikal uygulamada en çarpıcı zehirlenme, insektisidin başa ya da thorax'a uygulanmasında görülür; çünkü buralardan insektisidin vital merkezlere ulaşması daha çabuktur (8, 17, 18, 21). Pyrethrin II'yi seçmemizin nedeni, bu özdekle ev sineğinin dış yüzeyini saran ve eriyebilen lipidlerin renk oluşmasıyla çatışma yapmayışıdır. Deneylerde elde ettiğimiz sonuçlar; uygulamadan 1 ve 6 saat sonra Pyrethrin II çözeltisinin emilmeksizin kaldığını, 16 saat sonra ancak emilmeye başladığını ve emilmenin tamamlanması için de en az 24 saatin geçmesi gerektiğini göstermektedir.

Emilmemiş olan Pyrethrin II'nin nitel determinasyonu için önce eritici olarak diethyl eter kullanılmış, sonra da Pyrethrin II'nin phosphorik asid ve ethyl asetat çözeltisi ile tepkimesinden yararlanılmıştır. Chang (4), nitel determinasyonda, önce Pyrethrin II'deki methoxyl öbeğini hidrolytik olarak methanol'e ayırdıktan sonra

buhar distilasyonu ile separasyonunu yaparak formaldehyd'e oksidlemektedir. Formaldehyd de chronotropik asitle kondansasyon sonunda leylak rengi vermektedir. Bizim burada uyguladığımız yöntem, Chang'ın testine oranla çok daha yalındır. Bu yöntem ayrıca karışık tozlarda ve unda nitel Pyrethrin II tayini için de uygun bulunmaktadır. Bundan başka, içeriği küçük bir küvete aktararak emilen Pyrethrin II miktarını nicel olarak 550 milimikron dalga uzunluğunda bir Coleman spektrofotometresi yardımı ile ölçmek olanağı da vardır. Emilmiyen Pyrethrin II miktarını saptamak için kalibrasyon kütresi yapılabilir (1, 4, 22).

### Özet

Pyrethrin II'nin insekt kutikulasından emilmesi ile ilgili deneyler ev sinekleri üzerinde gerçekleştirilmiş ve ev sineklerinde emilmenin meydana gelmesi için 24 saatin geçmesi gerektiği ortaya konmuştur.

### Summary

#### Permeability of the Cuticle to Pyrethrin II

It is convenient to use Pyrethrin II to demonstrate the rate of absorption of an insecticide topically applied to the dorsal surface of the house fly, because the soluble lipids on the external surface of the house fly do not interfere with the color development.

Pyrethrin II was removed from the batch of the treated flies by adding diethyl ether. Ether was evaporated and then 3 ml of a solution of 80 per cent syrupy phosphoric acid and 20 per cent ethyl acetate were added and the contents were heated for 3 minutes. The amount of Pyrethrin II which remained on the flies is proportionate to the rose-red color which develops after heating.

### Literatür

- 1 - **Allen, P. T., Beckman, H. F. and Fudge, J. F.** (1962): *Chromatographic Separation and Colorimetric Determination of Pyrethrins and Piperonyl Butoxide Mixtures*. J. Agric. Food Chem., 10, 248-251.
- 2 - **British Veterinary Codex** (1965): 2nd Edition. The Pharmaceutical Press. London.

- 3 - **Brown, A. W. A.** (1951): *Insect Control by Chemicals*. John Wiley and Sons. Inc., New York. Chapman and Hall Ltd., London.
- 4 - **Chang, S. C.** (1961): *Chromatographic Separation of Active Components of Natural Pyrethrins and their Characterizations*. J. Agric. Food. Chem., 9, 390-394.
- 5 - **Chang, S. C. and Kearns, C. W.** (1962): *Effect of Sesamex on Toxicities of Individual Pyrethrins*. J. Econ. Entomol., 55, 919-922.
- 6 - **Chang, S. C. and Kearns, C. W.** (1964): *Metabolism in vivo of C<sub>14</sub>-labelled Pyrethrin I and Cinerin I by House Flies with Special Reference to the Synergistic Mechanism*. J. Econ. Entomol., 57, 397-404.
- 7 - **Daykin, P. W.** (1960): *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Bailliere, Tindall and Cox, London.
- 8 - **Earle, N.** (1954): *Mode of Action of Pyrethrin and Pyrethrin Synergists*. Doctoral Thesis, Univ. of Illinois. Urbana. Ill.
- 9 - **Frear, D. E. H.** (1955): *Chemistry of the Pesticides*. 3 rd. Edition. D. van Nostrand. New York.
- 10 - **Frear, D. E. H.** (1964): *Pesticide Handbook*. College Science Publishers, State College, Pa.
- 11 - **Gürtunca, Ş.** (1965): *Pyretrinler, Allethrin ve Bunların Piperonyl Butoxide ile olan Karışımlarının Paralytik ve Toksik Etkisi*. A. Ü. Vet. Fak. Derg. 12 (3), 219-228.
- 12 - **Gürtunca, Ş.** (1968): *Bitkisel Kökenli İnsektisidler*. (Yayınlanmamıştır).
- 13 - **Hayes, W. J., Jr.** (1965): *Insecticides, Rodenticides and Other Economic Poisons*. Drill's Pharmacology in Medicine. McGraw Hill Book Comp., New York.
- 14 - **La Forge, F. B. and Barthel, W. F.** (1947): *Pyrethrins, Cinerins and Derivatives*. J. Organ. Chem., 12, 199-202.
- 15 - **Lewis, J. J.** (1962): *An Introduction to Pharmacology*. E. and S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London.
- 16 - **Metcalf, R. L.** (1955): *Organic Insecticides. Their Chemistry and Mode of Action*. Interscience Publishers, New York.
- 17 - **Negherbon, W. O.** (1959): *Handbook of Toxicology*. Vol. III. Insecticides. W B. Saunders Comp., Philadelphia, Pa.

- 18 - **O'Brien, R. D.** (1967): *Insecticides. Action and Metabolism.* Academic Press. New York. and London.
- 19 - **Popov, P.** (1946): *Farmakologiya.* Universitetska Biblioteka. Universitetska Peçatnitsa. Sofia.
- 20 - **Roy, D. N., Ghosh, S. M. and Chopra, R. N.** (1943): *Entry of Pyrethrins.* Ann. Appl. Biol., 30, 42-47.
- 21 - **Shanker, L. S.** (1962): *Passage of Drugs Accross Body Membranes.* Pharmacol. Rev., 14, 501-530.
- 22 - **Thayer, H. I., Hartle, R. J. and Mallis, A.** (1965): *N-Alkyl Carbamates as Insecticides and Pyrethrins Synergists.* J. Agric. Food. Chem., 13, 43-48.
- 23 - **Uvarov, E. B., Chapman, D. R. and Isaacs, A.** (1964): *A Dictionary of Science.* Penguin Reference Books. Penguin Books Ltd. Harmondsworth, Middlesex, England.
- 24 - **Yun-Pei, S. and Johnson, E. R.** (1960): *Synergistic and Antagonistic Actions of Insecticide-Synergist Combinations and their Mode of Action.* J. Agric. Food Chem., 8, 261-266.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 2.4.1968 günü gelmiştir.