



Bozok
Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi
(Bozok Journal of Agriculture and Natural Sciences)

<https://dergipark.org.tr/en/pub/bojans>



e-ISSN: 2822-4604

Derleme Makale

Azadiraktin Üzerine Genel Bir Değerlendirme

Meltem ERDEM KÜÇÜK¹ Hilal TUNCA COSİC^{2,*}

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Ahmet Erdoğan SHMYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, 67600, Zonguldak, Türkiye

^{2*}Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Bitki Koruma Bölümü,06110, Ankara, Türkiye

¹<https://orcid.org/0000-0003-3107-8946>, ²<https://orcid.org/0000-0003-3073-6628>

*Sorumlu Yazar e-mail: htunca@ankara.edu.tr

Makale Tarihi

Geliş: 28.03.2023

Kabul: 29.05.2023

DOI: 10.59128/bojans.1271548

Anahtar Kelimeler

Azadiraktin,
insektisit,
böcek,
mücadele

Öz: Tarımsal üretimde ürün kayıplarını azaltmak amacıyla, zararlı böceklerle mücadelede pratik ve etkili alternatif yöntemler geliştirilmedikçe pestisitlerin kullanımı günümüzde olduğu gibi gelecekte de devam edecektir. Ancak, sentetik pestisitlerin çevre ve insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileriyle ilgili farkındalığın artması ve zararlı böceklerin kullanılan pestisitlere karşı direnç (özellikle çapraz direnç) geliştirmesi alternatif mücadele yöntemlerine ya da düşük riskli pestisit arayışlarına neden olmaktadır. Çeşitli alternatifler arasında da özellikle allelokimyasallar olarak adlandırılan organik bitki türevi bileşiklere olan ilgi yeniden artmıştır. Günümüzde, Hint neem ağacının neem tohumundan elde edilen bir tetranortriterpenoid olan azadiraktin [*Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae)], ticarileştirilen önde gelen biyopestisitlerden biridir. Ayrıca zirai mücadelede kullanılan azadiraktin dünya çapında en başarılı botanik pestisit olmaya da devam etmektedir. Azadiraktinin, biyolojik mücadele etmenleri olan predatörlere ve parazitoidlere karşı düşük toksisiteye ve az kalıntı özelliğine sahip olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra zararlı böcekler üzerinde güçlü bir beslenme engelleyici ve böcek büyüme düzenleyici özellik de göstermektedir. Bu derleme, azadiraktinin kökenli insektisitleri bütün yönleriyle ele almıştır.

Atf Künyesi: Küçük, M. E ve Cosic, H. T (2023). Azadiraktin Üzerine Genel Bir Değerlendirme, *Bozok Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 2(1), 19-30. **How To Cite:** Küçük, M. E and Cosic, H. T (2023). An Overview of Azadiractin *Bozok Journal of Agriculture and Natural Sciences*, 2(1), 19-30.

An Overview of Azadiractin

Article Info

Received: 28.03.2023

Accepted: 29.05.2023

Abstract: In order to reduce crop losses in agricultural production, the use of pesticides will continue in the future as it is today, unless practical and effective alternative methods are developed to control pests. However, the increasing awareness of the negative effects of conventional pesticides on the environment and human health and the development of resistance (especially cross-resistance) of pests to the pesticides used, lead to the search for alternative control methods or low-risk pesticides.

Keywords

Azadirachtin,
insecticide,
insect,
control

Among the various alternatives, there has been a renewed interest in organic plant-derived compounds, especially so-called allelochemicals. Today, azadirachtin [*Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae)], a tetranortriterpenoid derived from the neem seed of the Indian neem tree, is one of the leading commercialized biopesticides. It also remains the most successful botanical pesticide used in agricultural control worldwide. Azadirachtin has low toxicity and low residues against biological control agents such as predators and parasitoids. It also exhibits strong antifeedant and insect growth regulator effects on insect pests. This review covers all aspects of azadirachtin-based insecticides.

1. Giriş

Tarımsal üretimde yıllık ürün kayıplarının, iklim değişikliğinin de etkisiyle birlikte böcekler, yabancı otlar ve hastalıklar nedeniyle arttığı tahmin edilmektedir (Skendžić ve ark., 2021). Gıda güvenliğini de korumak ve iyileştirmek için, zararlılara karşı ekonomik ve çevreyle uyumlu bir mücadele yapmak gerekliliği bulunmaktadır (Karuppuchamy ve Venugopal, 2016). 1950'lili yıllardan bu yana, geleneksel sentetik insektisitler, tarımda verimliliği artırmada çok önemli bir rol oynamıştır (Aktar ve ark., 2009; Popp ve ark., 2013). Önemli ürün kayıplarının oluşmaması için, pratik ve etkili alternatif uygulamalarının geliştirilmemesi durumunda zararlı böceklerle mücadelede sentetik kökenli pestisit kullanımı kilit bir rol oynamaya devam edecektir. Pestisit kullanımının olumlu etkisi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, açlığın ve gıda arz taleplerinin karşılanması üzerinedir (Deravel ve ark., 2014). Ancak, pestisitlerin yaygın ve bilinçsiz kullanımı insan ve çevre sağlığı riskleri ve tehlikesiyle birlikte (Carson, 1962; Aktar ve ark., 2009; Jars ve ark., 2018) zararlı böceklerin bu sentetik pestisitlere karşı direnç kazanmasına yol açmaktadır (Helps ve ark., 2017).

Rachel Louise Carson tarafından "Sessiz Bahar"ın yayınlanmasından sonra (Carson, 1962) pestisitlerin çevre ve halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak, alternatif mücadele stratejileri ve düşük riskli pestisitleri geliştirmek önemli bir amaç haline gelmiştir (Khater, 2012). Bu nedenle, biyorasyonel pestisitler olarak bilinen doğal pestisitlerin kullanımına olan ilginin yeniden gündeme geldiği söylenebilir (Cantrell ve ark., 2012; Kumar, 2015; Mishra ve ark., 2018; Haddi ve ark., 2020). Biyorasyonel pestisitler canlı organizmalar veya doğal ürünlere dayalı, çevre dostu zararlı mücadelesinde kullanılan bir gruptur (Chandler ve ark., 2011). Biyorasyonel pestisitler, mikroorganizmalardan (ör: *Bacillus thuringiensis*), bitkilerden (ör: *Azadirachta*) ve bazı minerallerden (ör: kaolin) (Damalas ve Koutroubas, 2018) elde edilebilir. Biyorasyonel pestisitler, geleneksel sentetik pestisitlerle kıyaslandığında düşük toksik etkileri nedeniyle alternatif olarak popülerlik kazansa da biyorasyonel pestisit pazarı, küresel pestisit pazarına kıyasla oldukça küçük kalmaktadır (%5) (Olson, 2015). Ancak, son yıllarda biyorasyonel pestisitlerin üretiminde %8.64'lük yıllık büyüme oranıyla hızlı bir artış yaşanmıştır ve ileride bu hızlı artış nedeniyle kimyasal pestisitleri geride bırakabileceği tahmin edilmektedir (Olson, 2015; Damalas ve Koutroubas, 2018).

Biyorasyonel pestisitlerin avantajları arasında sentetik pestisitlere göre daha az toksik ve belirli zararlılara karşı seçici özellikte olmaları sayılabilir (Damalas ve Koutroubas, 2018). Biyorasyonel pestisitler, entegre zararlı yönetimi (Integrated Pest Management-IPM) programlarının bir bileşeni olarak kullanıldığında, geleneksel pestisitlerin yerini alabileceği, geleneksel pestisitlerin kullanımını büyük ölçüde azaltabileceği ve potansiyel olarak daha yüksek ürün verimi sağlayabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Thakora, 2006; Damalas ve Koutroubas, 2018). Son yıllardaki çalışmalarda, biyorasyonel pestisitler arasında, pestisit özelliğine sahip olan bitkiler, sürdürülebilir tarım uygulamalarını geliştirmek, insan ve çevre güvenliğini sağlamak amacıyla çevre dostu mücadele araçları olarak ilgi görmektedir (Isman, 2006; Cantrell ve ark., 2012; Hikal ve ark., 2017). Biyorasyonel insektisit olarak en çok ilgi Neem ağacı *Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae)'a gösterilmektedir (Isman ve Grieneisen, 2014; Aribi ve ark., 2020). Sahip olduğu insektisit özelliğinin yanı sıra,

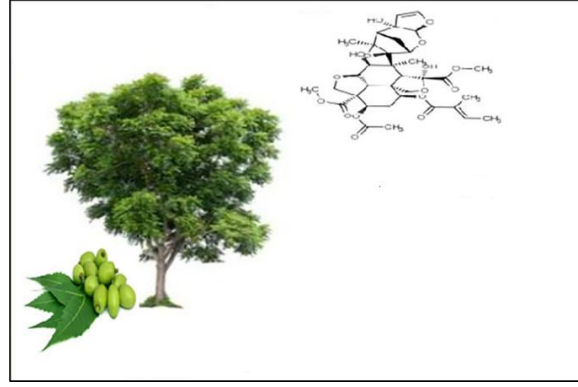
antidiyabetik, immüno-uyarıcı, antimikrobiyal, antiviral, kolesterol düşürücü ve antikanser ilacı olarak da işlev görmektedir. Toz haline getirilmiş neem tanelerinin sulu ekstraktları, Hindistan'da yaklaşık 2000 yıldır zararlı böceklerle karşı bir insektisit olarak kullanılmaktadır (Schmutterer, 1995). Neem bitkisinin insektisidal aktivitesinden başlıca sorumlu ana aktif bileşik olan azadiraktinin izole edilmesi ile, son 30 yılda neem bazlı insektisit kullanımı artmıştır (Chaudhary ve ark., 2017; Pasquoto -Stigliani ve ark., 2017). Şu anda azadiraktin, ticarileştirilen en önde gelen biyorasyonel pestisitlerden biridir ve dünya çapında tarım alanlarında kullanımda en başarılı bitkisel kökenli insektisit olmaya devam etmektedir (Isman ve Grieneisen, 2014; Chaudhary ve ark., 2017; Aribi ve ark., 2020). Bununla birlikte, etki mekanizmalarıyla ilgili çalışmalar devam etmekte ve özellikle nörofizyolojik etkisi araştırılmaktadır.

2. Neem Ağacı

Neem (*Azadirachta indica*), Hindistan ve Burma'ya özgü, yaprak dökmeyen ve hızlı büyüyen bir ağaçtır. Kurak, yarı kurak ve tropikal bölgelerde yetiştiği bilinmektedir (Schmutterer, 2002). Bu nedenle neem ağacı, tropikal ve subtropikal Asya, Afrika, Avustralya ve Güney Amerika'da yaygın olarak bulunmaktadır. Neem ürünleri, Meliaceae familyasına ait birkaç neem ağacı türünden elde edilmektedir. *Azadirachta indica* A. Juss, bu grubun en önemli türüdür. Ağacın tüm kısımları (yaprak, çiçek, tohum çekirdeği, odun, ağaç kabuğu ve dal) biyolojik olarak aktif bileşenlerin kaynağıdır ve en yüksek aktivite ise tohum çekirdeğinden elde edilir (Kumar ve ark., 2016). Neem ağacının farklı kısımlarından 300'den fazla farklı fitokimyasal madde rapor edilmiştir (Gupta ve ark., 2017). Belirlenen bu bileşiklerin 130'dan fazlası limonoid tipde triterpenoidler olup tıbbi ve böcek öldürücü özelliklere sahiptir (Chen ve ark., 2018). En önemli neem limonoidleri arasında azadiraktin, nimbolide, salannin, nimbin, deacetylnimbin, mahmoodin, epoxy-azadiradione, deacetylgedunin ve gedunin bulunmaktadır (Nagini, 2014; Gupta ve ark., 2017). Bu bileşiklerin, beslenmeyi önleyici, böcek öldürücü ve böcek büyümesini engelleyici gibi pek çok özelliğe sahip oldukları ve zararlı böceklerle mücadelede kullanıldıkları ifade edilmiştir (Schmutterer, 1995). Azadiraktin A ana aktif bileşendir ve biyolojik aktivitenin %72 ila 90'ından sorumludur (Schmutterer, 1990; Mordue ve ark., 2010).

3. Azadiraktin'in Insektisit Özelliği

Azadiraktin kompleks bir tetranortriterpenoiddir (Hansen ve ark., 1993; Aarthy ve ark., 2018). Azadiraktin A, ana bileşen olarak kabul edilir ve özellikle organik tarımda zararlı böcek mücadelesi için dünya pazarında kullanılan azadiraktinin ticari formülasyonları, farklı miktarda azadiraktin A içerir (Benuzzi ve Ladurner, 2018). Karmaşık bir moleküler yapıya sahiptir ve 1985 yılında doğru yapısının belirlenmesinin (Kraus ve ark., 1985) ardından, bu molekülün ilk sentezi, bileşiğin keşfinden ortalama yirmi yıl sonra yayınlanmıştır (Jauch, 2008). Azadiraktin geniş spektrumlu bir insektisittir (Şekil 1) ve böceklerde beslenmeyi önleyici, gelişim engelleyici (IGR) ve kısırlaştırıcı olarak görev görür (Dawkar ve ark., 2019). Coleoptera, Heteroptera, Diptera, Orthoptera ve Isoptera takımları dahil olmak üzere çeşitli zararlı böcek türlerinin mücadelesinde kullanılır (Morgan, 2009). Azadiraktinin toksisitesi böcek takımları arasında değişir ve böceklerdeki detoksifiye edici enzimlerin farklı penetrasyon hızları ve aktivitelerinden etkilendiği bilinmektedir.



Şekil 1. Neem ağacı ve moleküler yapısı (<https://www.shutterstock.com/>)

Azadiraktin'in karmaşık kimyasal yapısının, böcek direnci riskini en aza indirdiği ifade edilmiştir (Mordue ve ark., 2010). Feng ve Isman (1995), şeftali patates yaprak biti (*Myzus persicae* (Sulz.) (Heteroptera: Aphididae)'nin 40 nesil boyunca saf azadiraktine karşı direnç geliştirdiğini, ancak bu böceğin neem tohumu ekstraktına karşı da herhangi bir direnç geliştirmedini bildirmiştir. Bomford ve Isman (1996), *Spodoptera litura* (Fabricius) (Lepidoptera: Noctuidae)'nın Azadiraktin A içermeyen, azadiraktine karşı direnç geliştirdiğini fakat aynı miktarda azadiraktin A içeren neem bazlı olanlara karşı direncin gelişmediğini bildirmiştir. Bu durum ise, azadiraktin A içermeyen neem bazlı insektisitlerin kullanımından kaçınılması gerekliliğini açıklayabilir (Bomford ve Isman, 1996). Azadiraktin A, kök sistemi tarafından çok iyi alınır ve daha sonra sistemik olarak ksilem yoluyla bitki dokularının yeşil kısımlarına dağılır ve kimyasal yapısı değişmeden yapraklarda depolanır. Ek olarak, bitki dokularında çok düşük bir azadiraktin A içeriği dahi, fitofag böcek larvalarına karşı bitki zararını önemli ölçüde engelleyebilir (Pavela, 2016). Ayrıca azadiraktin, düşük memeli toksisitesi ile de ön plana çıkmaktadır (Mordue ve ark., 2010). Azadiraktin, Amerika Birleşik Devletleri'nde Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından toksikolojik sınıfı IV (nispeten toksik olmayan) ile genel kullanımlı bir pestisit olarak tescil edilmiştir. Azadiraktinin, seçici, mutajen olmayan, kolayca parçalanabilen ayrıca hedef olmayan faydalı organizmalar için daha güvenli olduğu bildirilmiştir (Cordeiro ve ark., 2010; Celestino ve ark., 2014; Dai ve ark., 2019). Ancak azadiraktinin doğal düşmanlar ve tozlayıcılar üzerindeki güvenilirliği hakkında bazı şüpheler bulunmaktadır (Bernardes ve ark., 2018; Francesena ve Schneider, 2018). Bununla birlikte, yapılması gerekli yarı saha ve saha çalışmalarıyla azadiraktinin hedef olmayan böcekler üzerindeki potansiyel yan etkileri güvenilir bir şekilde ortaya konabilir. Ayrıca, azadiraktin hala IPM programlarında geleneksel insektisitlere en iyi alternatiflerden biri ve organik tarımda zararlı böceklerin kontrolü için en umut verici bitki bileşiklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Bezzar-Bendjazia ve ark., 2017).

4. Nöro-Endokrin Aktivite Üzerindeki Etkileri

Böceklerde, 20-hidroksiekdizon (20E) ve juvenil hormon (JH), büyüme ve gelişmenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Nijhout, 1994) ve bu iki hormonun dengeli bir şekilde üretilmesi böceğin uygun gelişimini sağlar (Dubrovsky, 2005). Bu nedenle, bu mekanizmaya herhangi bir müdahale, böcek gelişimini olumsuz etkiler ve bu etki de zararlı böcek kontrolü için potansiyel bir spesifik hedef olarak kabul edilir (Pener ve Dhadialla, 2012). Azadiraktin, bu iki temel hormonun bir antagonisti olarak bilinmektedir. Ana etkisi, korpus kardiyakum kompleksinden morfogenetik peptid hormonu (PTTH) ve allatotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek hemolimfdeki ekdisteroid ve JH'nu modifiye etme veya baskılamasıdır. Bu durum, çoğunlukla pupa evresine geçişinin gerçekleşmemesi, malformasyon veya ergin çıkışının başarısızlığı olarak tanımlanan IGR etkilerini açıklamaktadır (Mordue ve Blackwell, 1993; Bezzar-Bendjazia ve ark., 2017). Ayrıca, bu bileşiğin, böceklerde deri değiştirme ve başkalaşımı kontrol etmekten sorumlu tüm endokrin bezlerinin (protorasik bez, korpus allatum ve korpus kardiyak) çekirdeklerinde dejeneratif yapısal değişikliklere neden olduğu

bilinmektedir ve bunun da böceklerde nöroendokrin fonksiyonun bozulmasına neden olduğu ifade edilmiştir (Mordue ve ark., 2010). Örneğin *Tenebrio molitor* (Linnaeus) (Coleoptera:Tenebrionidae)'da, yeni pupaya dönüşen böceğe 1 µg azadiraktin enjeksiyonunun, immünoreaktif ekdisteroid düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olduğu, 20-hidroksisekdizon düzeylerini etkilediği ifade edilmiştir (Marco ve ark., 1990). Benzer olarak belirli bir dozda azadiraktin uygulandıktan sonra, *Rhodnius prolixus* (Stal) (Hemiptera: Reduviidae) ta da hemolimf ekdisteroid miktarında önemli bir azalma görüldüğü açıklanmıştır (Garcia ve ark., 1990). Azadiraktin, PTH üzerindeki etkilerine ek olarak, steroid hormonu ekdisonun daha aktif metaboliti olan 20E'ye dönüştürülmesinden sorumlu biyokimyasal mekanizmayı da etkilediği araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Smith ve Mitchell, 1988). Azadiraktinin, deri değiştirme hormonu üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, öncelikle allatotropinlerin salınımını sonra da JH sentezleme ve salınım işlemlerini bloke ederek JH sentezinde bir gecikmeye ya da azalmaya da neden olduğu ifade edilmiştir (Mordue ve ark., 2010; Dhra ve ark., 2018).

5. Üreme Üzerindeki Etkileri

Azadiraktinin böceklerin üremesi üzerindeki olumsuz etkileri yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Boulahbel ve ark., 2015; Er ve ark., 2017; Oulhaci ve ark., 2018). Azadiraktin'in protein sentezi veya dişi böceklerin oositleri üzerine etki etmesi nedeniyle (Boulahbel ve ark., 2015), *Spodoptera littoralis* (Boisduval, 1833)(Lepidoptera: Noctuidae) , *D. melanogaster*, *Galleria mellonella* (Fabricius, 1798)(Lepidoptera: Pyralidae), *Dysdercus cingulatus* (Fabricius) (Hemiptera: Pyrrhocoridae), *Tuta absoluta* (Stainton) (Lepidoptera: Gelechiidae) ve *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae) gibi birçok böcekte üreme fonksiyonlarını ve yumurta verimini etkilediği bildirilmiştir (Ahmad ve ark., 2015 ; Er ve ark., 2017; Oulhaci ve ark., 2018). *Plutella xylostella* (Linnaeus) (Lepidoptera: Plutellidae)'ya %0.0005 konsantrasyon azadiraktin içeren Neem Baan uygulandığında, böceğin erginleri üzerinde repellent ve yumurtlamayı engelleyici bir etki gösterdiği belirtilmiştir (Kavita ve ark., 2023). Neem yağının, *Aedes aegypti* (Hasselquist) (Diptera: Culicidae) ve *Anopheles culicifacies* (Giles) (Diptera: Culicidae) yumurtaları ile yapılan deneylerde, yumurta öldürücü aktivite gösterdiği de bildirilmiştir (Iqbal ve ark., 2021, Kala ve ark., 2019).

Araştırmacılar tarafından dişi böceklerde vitellogenin sentezine ve oositlere etki etmesi nedeniyle kısırlığa neden olduğu da bulunmuştur. Azadiraktin uygulanan dişi *Heteracris littoralis* (Rambur) (Orthoptera: Acrididae) 'in yumurtalıkları, oosit büyümesinin durması ve foliküler hücrelerde ve mitokondride parçalanma ve yıkımın meydana gelmesi nedeniyle küçülmüştür (Ghazawi ve ark., 2007). Ayrıca *Mylabris indica* (Pallas) (Coleoptera: Meloidae) (Vivekananthan ve Selvisabhanayakam, 2014) ve *H. littoralis*'te (Ghazawi ve ark., 2007) spermiyogenezin inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Oogenez ve spermatogenezin gerçekleşmesi için JH ve 20E arasında bir denge vardır. Bu iki ana hormona karşı azadiraktinin antagonist etkisi, böcekteki üreme parametreleri üzerine olumsuz etkiden sorumludur. Buna karşın, azadiraktin uygulamasından sonra, ekzojen 20E'nin uygulanması, azadiraktinin *D. melanogaster* üzerindeki etkisini azaltarak yağ doku ve yumurtalıklardaki yolk protein içeriğinin normal değerlerine ulaşmasını sağlayabildiği bildirilmiştir (Boulahbel ve ark., 2015).

Ayrıca, azadiraktinin *D. melanogaster*'de çiftleşme başarısını azaltarak, üreme davranışını değiştirdiği de ifade edilmiştir (Aribi ve ark., 2017; Oulhaci ve ark., 2018). Çeşitli böcek türlerinde azadiraktin ya da diğer neem bazlı kimyasallar yumurtlama bölgelerine uygulandığında, böcekte yumurtlamayı engelleyici veya yumurta bırakmayı engelleyici etkiye neden olur (Schmutterer, 1990; Cordeiro ve ark., 2010). Örneğin saf azadiraktin'in *Nezara viridula* (Linnaeus) (Heteroptera: Pentatomidae) 'da yumurtlamayı engellediği de bildirilmiştir (Riba ve ark., 2003). Azadiraktin'in ticari bir formülasyonu olan Neem Azal, *D. melanogaster*'in larval evresinde uygulandığında yumurta verimliliğini azalttığı ve böceğin bu bileşiğe karşı uzaklaşma davranışı geliştirdiği belirlenmiştir (Bezzar-Bendjazia ve ark., 2016). Bu etkilerin, azadiraktine maruz kalmayan nesillerde de görüldüğü ve zararlı böceklerle mücadelede azadiraktinin uzaklaştırıcı etkisinden faydalanabileceği bildirilmiştir (Ferdenache ve ark., 2019).

6. Beslenmeyi Önleyici Etkileri

Azadiraktin Heteroptera (Kumar ve Poehling, 2007), Lepidoptera (Charleston ve ark., 2006; Shannag ve ark., 2015), Orthoptera (Capinera ve Froeba, 2007), Coleoptera (Baumler ve Potter, 2007) ve Diptera (Kilani-Morakchi ve ark., 2017) takımı bireyleri dahil olmak üzere çok sayıda böcek türü üzerinde beslenme önleyici ve uzaklaştırıcı etkiye neden olduğu ifade edilmiştir. Böcekler, besin aramak ve bulmak için bir koku alma sistemi kullanır ve primary antifeedancy adı verilen kemoresepsiyonla besin kalitesini belirledikleri ve böylece yiyecek seçimini yaptıkları bildirilmiştir (Lee ve ark., 2010). Beyne gönderilen bir sinyal besine daha fazla yaklaşmayı veya besini yemeyi engeller. Azadiraktinin beslenmeyi önleyici etkisinin, böcekte tat duyusunda görev alan kemosenziller aracılığıyla gerçekleştiği ve tat kemoreseptörlerinin acıya duyarlı tat hücrelerini uyararak, şekere duyarlı tat hücrelerinin uyarılma hızını baskıladığı ifade edilmiştir (Lee ve ark., 2010; Delventhal ve Carlson, 2016). Farklı böcek türlerinde azadiraktinin beslenme engelleyici etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (Mordue ve Nisbet, 2000). Besin alınımında uzun süreli bir azalma olduğu, farklı böcek dokuları (kaslar, yağ doku, bağırsak epitel hücreleri) üzerinde zararlı bir etki gösterdiği ve ikincil bir beslenme önleyici adı verilen bir geri bildirim mekanizması da araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Mordue ve ark., 2010; Khosravi ve Sendi, 2013; Shannag ve ark., 2015). Örneğin azadiraktinin sublethal konsantrasyonu ile beslenen *Spodoptera littoralis* (Boisduval) (Lepidoptera: Noctuidae)'in üçüncü dönem larvasının besin alımında, besinin enerjiye dönüşüm verimliliğinde ve beslenme davranışında bir azalma görüldüğü ifade edilmiştir (Martinez ve van Emden, 1999). Azadiraktin (2 ve 10 mg/kg) uygulanmış *Spodoptera frugiperda* (JE Smith) (Lepidoptera: Noctuidae) 2. dönem larvaları ile beslenen predatör *Harmonia axyridis* (Pallas) (Coleoptera: Coccinellidae) erginlerinin orta barsaklarının ciddi bir şekilde etkilenecek beslenmelerinin ve vücut ağırlıklarının azaldığı bildirilmiştir (Luo ve ark., 2023). *Drosophila melanogaster*'in üçüncü evre larvalarına azadiraktin'in tek bir doz topikal uygulamanın, larvada besin alımını önemli ölçüde azalttığı ve sindirim enzimi aktivitelerine etki ederek böceğin yiyecekleri sindirme yeteneğini bozduğu ifade edilmiştir (Bezzar-Bendjazia ve ark., 2017). Beşinci dönem *Spodoptera litura* (Fabricius) (Lepidoptera: Noctuidae) larvaları azadiraktine maruz bırakıldığında beslenme önleyici bir etki görüldüğü, daha yüksek konsantrasyona maruz bırakılma sonucunda da beslenmeyi önleyici aktivitenin daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir (Qin ve ark., 2020). Farklı azadiraktin konsantrasyonları (0,5~20 mg/L) ile muamele edilmiş mısır yaprağı ile beslenen *S. frugiperda*'da beslenme karşıtı bir etki görülmüştür. Özellikle 1 mg/L azadiraktin ile muamele edilen mısır yaprağının *S. frugiperda*'nın anteni ve sensillum basiconicum'u üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ve azadiraktinin *S. frugiperda*'nın beslenme davranışını etkilediği bildirilmiştir (Lin ve ark., 2021).

7. Hücresel ve Moleküler Etkileri

Yukarıda belirtilen etkilerin yanı sıra, geniş spektrumlu bir etkiye sahip olan azadiraktinin böceklerde hücresel fonksiyonlar üzerinde de olumsuz etkiye neden olduğu bilinmektedir (Kilani-Morakchi ve ark., 2017). Proteomik çalışmalara dayanarak, Sun ve ark. (2018), *S. litura*'da azadiraktin tarafından indüklenen erkek kısırılığının azadiraktinin etkisiyle hücredeki protein mekanizmasının bozulmasıyla meydana geldiği ifade edilmiştir. *Ostrinia furnacalis* (Guenee) (Lepidoptera: Crambidae) 'in üçüncü evre larvalarında 10 ppm azadiraktin uygulanmasının, hemolimf lipidi ile ilgili protein ekspresyonuna etki ettiği ve böcekteki yağ dokusunun bu durumdan olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (Huang ve ark., 2007). Azadiraktinin *Bemisia tabaci* (Gennadius) (Heteroptera: Aleyrodidae) de oksidatif strese karşı koruyucu rollere sahip olan ferritin ve tioredoksin peroksidaz genlerinin ekspresyonunu da inhibe edici özelliğe sahip olduğu ifade edilmiştir (Asaduzzaman ve ark., 2016). Yapılan birdiğer çalışmada azadiraktinin, böcek kitin ve hormon biyosentezinde yer alan önemli enzimleri (trehalaz, kitin sentaz, kitin deasetilaz, kitinaz gibi) ve kitin sentezini düzenleyen 31 kitin proteininin yapısını olumsuz etkilediği için *S. frugiperda*'nın büyüme gelişimi üzerinde negatif bir etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Shu ve ark., 2020). Araştırmacılar deri değiştirme ve böcek gelişimindeki gecikmenin moleküler nedenini, azadiraktin'in kütikula oluşumu ve kitin üretiminde yer

alan genlerin ekspresyonunu baskılamasıyla açıklamışlardır. Araştırmacılar böceklerde hormon biyosentezindeki sorumlu enzimleri kodlayan genlerin de azadiraktinden etkilendiği ifade etmişlerdir. Bu genlerin ekspresyon seviyelerindeki tüm bu değişikliklerin, özellikle JH ve ekdizon sentezinin bozulmasına neden olduğunu ve bu nedenle böceklerde gelişim anomalileri görüldüğü bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2017; Liu ve ark., 2019). Yu ve ark. (2023) tarafından yapılan bir çalışmada azadirachtin'in *S. frugiperda*'nın yağ dokusunu tahrip edebileceğini ve detoksifikasyonla ilgili genlerde görev alan mRNA seviyelerini değiştirebileceğini göstermiştir. *A. indica* yağının ölümcül olmayan konsantrasyonlarının *S. frugiperda* bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada ise; Neem yağına maruz kalan böceklerdeki toplam hemosit sayısı, kontrol grubuna göre %21 daha düşük bulunmuştur (Duarte ve ark., 2020).

8. Azadiraktinin Uygulamadaki Problemleri

Azadiraktin etkili maddeli ürünlerin kullanımının dezavantajları arasında en çok iki unsur ön plana çıkmaktadır bunlar güneş ışığı ile hızlı bozunması ve uygulandığı alan düşük kalıcılığa sahip olmasıdır. Bu nedenle uygulama sayısının daha fazla olmasını gerektirmektedirler (Pasquoto-Stigliani ve ark., 2017). Azadiraktin formülasyonunun kimyasal yapısı da önemlidir çünkü bu maddenin kararlılığını etkiler. Uygulamadan önce karıştırma süresinin uzun tutulması ve emülsiyondaki partikül boyutu küçüldükçe emülsiyon stabilitesinin daha iyi olduğu bu durumda biyo-etkinliğini arttırdığı ifade edilmiştir (Iqbal ve ark., 2020). Nanoteknolojinin kullanımı da azadirachtin bazlı insektisitlerin kullanım sınırlamalarını azaltabilmektedir. Son yıllarda polimerik kapsülleme yoluyla botanik insektisitlerin kontrollü salımlı formülasyonlarının geliştirilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Das ve ark., 2014; Pasquoto-Stigliani ve ark., 2017). Botanik pestisitleri kapsüllemeye yönelik bu yeni prosedürler, yavaş salınma, bileşiklerin gelişmiş stabilitesi, düşük doz kullanımı ve kokuyu maskeleyen gibi çeşitli faydalar sağlar (Chaudhary ve ark., 2017). Shanmugapriya ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada, silika nanopartiküllere 500 ppm'de yüklenen azadiraktin'in ergin *B. tabaci*'de yüksek ölüm oranı gösterdiğini ve kimyasal insektisitlere alternatif olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Nanoteknoloji, tarım sektöründe henüz erken bir süreçte olmasına rağmen, kullanımına artan bir ilgi olduğu da göz ardı edilemez. Bununla birlikte, nano pestisitlerin toksisitesini incelemek ve hedef organizmalardaki etki mekanizmalarının belirlenmesi gerekmektedir. Nanoteknoloji tarımsal uygulamalarda kullanım için en iyi formülasyonların seçiminde önemli bir faktördür (Seugling ve ark., 2019; Jesser ve ark., 2020).

9. Sonuç

İnsan ve çevre sağlığı göz önünde tutulduğunda zararlı böceklerle mücadelede güvenli düşük riskli mücadele yöntemlerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Azadiraktin bazlı insektisitler, son yıllarda özellikle iyi tarım ve organik tarım sistemlerinde alternatif bir insektisit olarak bilinmektedir. Azadiraktin, farklı tarım ürünlerinde çok sayıda zararlıyla mücadele etmek için geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir ancak kullanımı sentetik kökenli insektisitler kadar yaygın değildir. Günümüzde, azadiraktinin zararlı böcekler üzerindeki uzun vadeli ve nesiller boyu olası etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca formülasyona, doza, uygulama dönemine bağlı olarak doğal düşmanlar üzerine olumsuz etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle azadiraktin ile ilgili ekotoksikolojik testlerin artırılarak IPM programlarındaki kullanımı geliştirebilir. Ayrıca yukarıda da belirtildiği gibi biyopestisit nanoenkapsülasyonu azadiraktini bozulmaya karşı koruması ve salınımını modüle etmesi nedeniyle stabilitesini ve sürdürülebilirliğini artırmak için yeni bir imkan sağlamaktadır. Olumlu sonuçların elde edildiği bu konuda yapılacak çalışmalarında sayısının artırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Aarthy, T., Mulani, F.A., Pandreka, A., Kumar, A., Nandikol, S.S., Haldar, S. and Thulasiram, H.V. (2018). Tracing biosynthetic origin of limonoids and their functional groups through stable isotope labeling and inhibition in neem tree (*Azadirachta indica*) cell suspension. *BMC Plant Biology*, 18, 230.
- Ahmad, S., Ansari, M.S. and Muslim, M. (2015). Toxic effects of neem based insecticides on the fitness of *Helicoverpa armigera* (Hübner). *Crop Protection*, 68, 72–78.
- Aktar, M.W., Sengupta, D. and Chowdhury, A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology*, 2, 1–12.
- Aribi, N., Oulhaci, M.C., Kilani-Morakchi, S., Sandoz, J.C., Kaiser, L., Denis, B. and Joly, D. (2017). Azadirachtin impact on mate choice, female sexual receptivity and male activity in *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 143, 95–101.
- Aribi, N., Denis, B., Kilani-Morakchi, S. and Joly, D. (2020). L'azadirachtine, un pesticide naturel aux effets multiples. *Médecine Sciences*, 36, 44–49.
- Asaduzzaman, M., Shim, J.K., Lee, S. and Lee, K.Y. (2016). Azadirachtin ingestion is lethal and inhibits expression of ferritin and thioredoxin peroxidase genes of the sweetpotato whitefly *Bemisia tabaci*. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 19, 1–4.
- Baumler, R. and Potter, D.A. (2007). Knockdown, residual, and antifeedant activity of pyrethroids and home landscape bioinsecticides against japanese beetles (Coleoptera: Scarabaeidae) on linden foliage. *Journal of Economic Entomology*, 100, 541–548.
- Benuzzi, M. and Ladurner, E. (2018). *Plant protection tools in organic farming*. Handbook of Pest Management in Organic Farming, 24–59.
- Bernardes, R.C., Barbosa, W.F., Martins, G.F. and Lima, M.A.P. (2018). The reduced-risk insecticide azadirachtin poses a toxicological hazard to stingless bee *Partamona helleri* (Friese, 1990) queens. *Chemosphere*, 201, 550–556.
- Bezzar-Bendjazia, R., Kilani-Morakchi, S. and Aribi, N. (2016). Larval exposure to azadirachtin affects fitness and oviposition site preference of *Drosophila melanogaster*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 133, 85–90.
- Bezzar-Bendjazia, R., Kilani-Morakchi, S., Ferdenache, M. and Aribi, N. (2017). Azadirachtin induces larval avoidance and antifeeding by disruption of food intake and digestive enzymes in *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 143, 135–140.
- Bomford, M.K. and Isman, M.B. (1996). Desensitization of fifth instar *Spodoptera litura* to azadirachtin and neem. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 81, 307–313.
- Boulahbel, B., Aribi, N., Kilani-Morakchi, S. and Soltani, N. (2015). Insecticidal activity of azadirachtin on *Drosophila melanogaster* and recovery of normal status by exogenous 20-hydroxyecdysone. *African Entomology*, 23, 224–233.
- Cantrell, C.L., Dayan, F.E. and Duke, S.O. (2012). Natural products as sources for new pesticides. *Journal of Natural Products*, 75, 1231–1242.
- Capinera, J.L. and Froeba, J.G. (2007). Behavioral responses of *Schistocerca americana* (Orthoptera: Acrididae) to azadirachtin-treated host plants. *Journal of Economic Entomology*, 100, 117–122.
- Carson, R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin, 1st Ed, , 368p., Boston, USA.
- Caubet, Y., Jaisson, P., and Lenoir, A. (1992). Preimaginal induction of adult behaviour in insects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 44, 165–178.
- Celestino, D., Braoios, G.I., Ramos, R.G., Gontijo, L.M. and Guedes, R.N.C. (2014). Azadirachtin-mediated reproductive response of the predatory pirate bug *Blaptostethus pallenscens*. *Biological Control*, 59, 697–705.
- Chandler, D., Bailey, A.S., Tatchell, G.M., Davidson, G., Greaves, J. and Grant, W.P. (2011). The development, regulation and use of biopesticides for integrated pest management. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 366, 1987–1998.

- Charleston, D.S., Kafir, R., Dicke, M. and Vet, L.E.M. (2006). Impact of botanical extracts derived from *Melia azedarach* and *Azadirachta indica* on populations of *Plutella xylostella* and its natural enemies: a field test of laboratory findings. *Biological Control*, 39, 105–114.
- Chaudhary, S., Kanwar, R.K., Sehgal, A., Cahill, D.M., Barrow, C.J., Sehgal, R. and Kanwar, J.R. (2017). Progress on *Azadirachta indica* based biopesticides in replacing synthetic toxic pesticides. *Frontiers in Plant Science*, 8, 610.
- Chen, J., Fan, X., Zhu, J., Song, L., Li, Z., Lin, F., Yu, R., Xu, H. and Zi, J. (2018). Limonoids from seeds of *Azadirachta indica* A. Juss. and their cytotoxic activity. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8, 639–644.
- Cordeiro, E.M.G., Corrêa, A.S., Venzon, M. and Guedes, R.N.C. (2010). Insecticide survival and behavioral avoidance in the lacewings *Chrysoperla externa* and *Ceraeochrysa cubana*. *Chemosphere*, 81, 1352–1357.
- Dai, W., Li, Y., Zhu, J., Ge, L.q., Yang, G.Q. and Liu, F. (2019). Selectivity and sublethal effects of some frequently-used biopesticides on the predator *Cyrtorhinus lividipennis* reuter (Hemiptera: Miridae). *Journal of Integrative Agriculture*, 18, 124–133.
- Damalas, C.A. and Koutroubas, S.D. (2018). Current status and recent developments in biopesticide use. *Agriculture*, 8, 13.
- Das, R.K., Sarma, S., Brar, S.K. and Verma, M. (2014). Nanoformulation of insecticides: novel products. *Journal of Biofertilizers and Biopesticides*, 5, e120.
- Dawkar, V.V., Barage, S.H., Barbole, R.S., Fatangare, A., Grimalt, S., Haldar, S., Heckel, D.G., Gupta, V.S., Thulasiram, H.V., Svatoš, A. and Giri, A.P. (2019). Azadirachtin-A from *Azadirachta indica* impacts multiple biological targets in cotton bollworm *Helicoverpa armigera*. *ACS Omega*, 4(5), 9531-9541.
- Delventhal, R. and Carlson, J. (2016). Bitter taste receptors confer diverse functions to neurons. *eLife*, 5, e11181.
- Deravel, J., Krier, F. and Jacques, Ph. (2014). Les biopesticides, alternatives aux produits phytosanitaires chimiques (synthèse bibliographique). *Biotechnology, Agronomy and Society and Environment*, 18, 220–232.
- Dhra, G., Ahmad, M., Kumar, J. and Patanjali, P.K. (2018). Mode of action of azadirachtin: a natural insecticide. *International Research Journal*, 7, 41–46.
- Duarte, J.P., Redaelli, L.R., Silva, C.E. and Jahnke, S.M. (2020). Effect of *Azadirachta indica* (Sapindales: Meliaceae) oil on the immune system of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) Immatures. *Journal of Insect Science*, 20, 3-17.
- Dubrovsky, E.B. (2005). Hormonal cross talk in insect development. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16, 6–11.
- Er, A., Taşkıran, D. and Sak, O. (2017). Azadirachtin-induced effects on various life history traits and cellular immune reactions of *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Archives of Biological Sciences*, 69, 335–344.
- Feng, R. and Isman, M.B. (1995). Selection for resistance to azadirachtin in the green peach aphid *Myzus persicae*. *Experientia*, 51, 831–833.
- Ferdenache, M., Bezzar-Bendjezia, R., Marion Poll, F. and Kilani-Morakchi, S. (2019). Transgenerational effects from single larval exposure to azadirachtin on life history and behavior traits of *Drosophila melanogaster*. *Scientific Reports*, 9, 17015.
- Francesena, N. and Schneider, M.I. (2018). Selectivity assessment of two biorational insecticides, azadirachtin and pyriproxyfen, in comparison to a neonicotinoid, acetamiprid, on pupae and adults of a Neotropical strain *Eretmocerus mundus* mercet. *Chemosphere*, 206, 349–358.
- Garcia, E.S., Luz, N., Azambuja, P. and Rembold, H. (1990). Azadirachtin depresses the release of prothoracicotropic hormone in *Rhodnius prolixus* larvae: evidence from head transplantations. *Journal of Insect Physiology*, 36, 679–682.
- Ghazawi, N.A., El-Shranoubi, E.D., El-Shazly, M.M. and Abdel Rahman, K.M. (2007). Effects of azadirachtin on mortality rate and reproductive system of the grasshopper *Heteracris littoralis* Ramb (Orthoptera: Acrididae). *Journal of Orthopaedic Research*, 16, 57–65.

- Gupta, S.C., Prasad, S., Tyagi, A.K., Kunnumakkara, A.B. and Aggarwal, B.B. (2017). Neem (*Azadirachta indica*): an indian traditional panacea with modern molecular basis. *Phytomedicine*, 34, 14–20.
- Haddi, K., Turchen, L.M., Viteri Jumbo, L.O., Guedes, R.N.C., Pereira, E.J.G., Aguiar, R.W.S. and Oliveira, E.E. (2020). Rethinking biorational insecticides for pest management: unintended effects and consequences. *Pest Management Science*, 76, 2286–2293.
- Hansen, D.J., Cuomo, J., Khan, M., Gallagher, R.T. and Ellenberge, W.P. (1993). *Advances in neem and azadirachtin chemistry and bioactivity*. Natural and Engineered Pest Management Agents ACS Symposium Series, 551, 103–129.
- Helps, J.C., Paveley, N.D. and Bosch, F. (2017). Identifying circumstances under which high insecticide dose increases or decreases resistance selection. *Journal of Theoretical Biology*, 7, 153–167.
- Hikal, W.M., Baeshen, R.S. and Said-Al, A.H.A. (2017). Botanical insecticide as simple extractives for pest control. *Cogent Biology*, 3, 1404274.
- Huang, Z., Shi, P., Chen, G. and Du, J. (2007). Effects of azadirachtin on hemolymph protein expression in *Ostrinia furnacalis* (Lepidoptera: Crambidae). *Annals of the Entomological Society of America*, 100, 245–250.
- Iqbal, N., Kumar, N., Saini, M. K., Dubey, S., Agrawal, A. and Kumar, J. (2020). Role of high shear mixing in improving stability and bio-efficacy of botanical oil in water formulation for early stage mosquito eradication. *Helion*, 6, e03380.
- Iqbal, N., Agrawal, A. and Kumar, J. (2021). An effervescent generated tablet for rapid control of mosquito problem in early stages from different breeding sites. *Arabian Journal of Chemistry*, 14 (4), 103082.
- Isman, M.B. (2006). Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. *Annual Review of Entomology*, 51, 45–66.
- Isman, M.B. and Grieneisen, M.L. (2014). Botanical insecticide research: many publications, limited useful data. *Trends in Plant Science*, 19, 140–145.
- Jars, E., Neupane, D. and London, L. (2018). Pesticide poisonings in low- and middle-income countries. *Environmental Health Insights*, 12, 1–3.
- Jauch, J. (2008). Total synthesis of azadirachtin-finally completed after 22 years. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 34–37.
- Jesser, E., Yeguermanb, C., Gilia, V., Santillana, G., Murrayc, A.P., Dominic, C. and Gonzalez, J.O.W. (2020). Optimization and characterization of essential oil nanoemulsions using ultrasound for new ecofriendly insecticides. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 8, 7981–7992.
- Kala, S., Naik, S.N., Patanjali, P.K. and Sogan, N. (2019). Neem oil water dispersible tablet as effective larvicide, ovide and oviposition deterrent against *Anopheles culicifacies*. *South African Journal of Botany*, 123, 387–392.
- Karuppachamy, P. and Venugopal, S. (2016). *Integrated pest management*. Ecofriendly Pest Management for Food Security, Academic Press, 651–684, San Diego.
- Kavita, Sharma, S.K. and Sood, A.K. (2023). Repellent and deterrent effects of natural products against diamondback moth, *Plutella xylostella* (Linnaeus). *Research Square*, PPR595173.
- Khater, H.F. (2012). Prospects of botanical biopesticides in insect pest management. *Pharmacologia*, 3, 641–656.
- Khosravi, R. and Sendi, J.J. (2013). Effect of neem pesticide (achook) on midgut enzymatic activities and selected biological compounds in the hemolymph of lesser mulberry pyralid, *Glyphodes pyloalis* walker (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Plant Protection*, 5, 238–247.
- Kilani-Morakchi, S., Bezzar-Bendjazia, R., Ferdenache, M. and Aribi, N. (2017). Preimaginal exposure to azadirachtin affects food selection and digestive enzymes in adults of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 140, 58–64.
- Kraus, W., Bokel, M., Klenk, A. and Pöhn, H. (1985). The structure of azadirachtin and 22,23-dihydro-23 β -methoxyazadirachtin. *Tetrahedron Letters*, 26, 6435–6438.

- Kumar, P. and Poehling, H.M. (2007). Effects of azadirachtin, abamectin, and spinosad on sweetpotato white (Homoptera: Aleyrodidae) on tomato plants under laboratory and greenhouse conditions in the humid tropics. *Journal of Economic Entomology*, 100, 411–420.
- Kumar, S. (2015). Biopesticide: an environment friendly pest management strategy. *Journal of Biofertilizers and Biopesticides*, 6, 1.
- Kumar, D., Rahal, A. and Malik, J. K. (2016). *Neem extract: nutraceuticals efficacy, safety and toxicity*. Academic Press. 585–597, London.
- Lee, Y., Kim, S. and Montell, C. (2010). Avoiding DEET through insect gustatory receptors. *Neuron* 67, 555–561.
- Lin, S., Li, S., Liu, Z., Zhang, L., Wu, H., Cheng, D. and Zhang, Z. (2021). Using azadirachtin to transform *Spodoptera frugiperda* from pest to natural enemy. *Toxins (Basel)*, 13(8), 541.
- Liu, P.F., Wang, W., Ling, X., Lu, Q., Zhang, J., He, R. and Hang, C. (2019). Regulation hormone-related genes in *Ericerus pela* (Hemiptera: Coccidae) for dimorphic metamorphosis. *Journal of Insect Science*, 19, 16.
- Luo, P., Qin, D., Wu, H., Zheng, Q., Zhau, W., Ye, C., Shen, S., Huang, S., Cheng, D. and Zhang, Z. (2023). Azadirachtin affected the intestinal structure and microbiota of adult *Harmonia axyridis* (Coleoptera: Coccinellidae) while controlling *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). *Journal of Pest Science*, 96, 973–988.
- Marco, M. P., Pascual, N., Bellès, X., Camps, F. and Messeguer, A. (1990). Ecdysteroid depletion by azadirachtin in *Tenebrio molitor* pupae. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 38, 60–65.
- Martinez, S.S. and van Emden, H.F. (1999). Sublethal concentrations of azadirachtin affect food intake, conversion efficiency and feeding behaviour of *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). *Bulletin of Entomological Research*, 89, 65–71.
- Mishra, R.K., Bohra, A., Kamaal, N., Kumar, K., Gandhi, K., Sujayanand, G.K., Saabale, P.R., Satheesh Naik, S.J., Sarma, B.K., Kumar, D., Mishra, M., Srivastava, D.K. and Singh, N.P. (2018). Utilization of biopesticides as sustainable solutions for management of pests in legume crops: achievements and prospects. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*, 28(1), 3.
- Mordue, L. A. J. and Blackwell, A. (1993). Azadirachtin: an update. *Journal of Insect Physiology*, 39, 903–924.
- Mordue, A.J. and Nisbet, A.J. (2000). Azadirachtin from the neem tree (*Azadirachta indica*): its actions against insects. *Anais da Sociedade Entomológica do Brasil*, 29, 615–632.
- Mordue, A.J., Morgan, E.D., and Nisbet, A. J. (2010). *Azadirachtin, a natural product in insect control, in Insect Control: Biological and synthetic agents*. Elsevier BV. All Rights Reserved, 185–203.
- Morgan, E.D. (2009). Azadirachtin, a scientific goldmine. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 4096–4105.
- Nagini, S. (2014). Neem limonoids as anticancer agents: modulation of cancer hallmarks and oncogenic signaling. *The Enzymes*, 36, 131–147.
- Nijhout H.F. (1994). *Insect Hormones*. Princeton University Press, Princeton, NJ, 280 pp.
- Olson, S. (2015). An analysis of the biopesticide market now and where it is going. *Outlooks on Pest Management*, 26, 203–206.
- Oulhaci, M.C., Denis, B., Kilani-Morakchi, S., Sandoz, J. C., Kaiser, L., Joly, D. and Aribi, N. (2018). Azadirachtin effects on mating success, gametic abnormalities and progeny survival in *Drosophila melanogaster* (Diptera). *Pest Management Science*, 74, 174–180.
- Pasquoto-Stigliani, T., Campos, E.V.R., Oliveira, J.L., Silva, C.M.G., Bilesky-José, N., Guilger, M., Trost, J., Oliveira, H.C., Moreira, R.S.M., Fraceto, L.F. and Lima, R. (2017). Nanocapsules containing neem (*Azadirachta indica*) oil: development, characterization, and toxicity evaluation. *Scientific Reports*, 7, 5929.
- Pavela, R. (2016). History, presence and perspective of using plant extracts as commercial botanical insecticides and farm products for protection against insects – a review. *Plant Protection Science*, 52, 229–241.
- Pener, M.P. and Dhadialla, T.S. (2012). An overview of insect growth disruptors; applied aspects. *Advances in Insect Physiology*, 43, 1–162.

- Popp, J., Petö, K. and Nagy, J. (2013). Pesticide productivity and food security: a review. *Agronomy for Sustainable Development*, 33, 243–255.
- Qin, D., Zhang, P., Zhou, Y., Liu, B. and Zhang, Z. (2020). Antifeeding effects of azadirachtin on the fifth instar *Spodoptera litura* larvae and the analysis of azadirachtin on target sensilla around mouthparts. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 103, 5318.
- Riba, M., Marti, J. and Sans, A. (2003). Influence of azadirachtin on development and reproduction of *Nezara viridula* L. (Het., Pentatomidae). *Journal of Applied Entomology*, 127, 37–41.
- Schmutterer, H. (1990). Properties and potential of natural pesticides from the neem tree, *Azadirachta indica*. *Annual Review of Entomology*, 35, 271–297.
- Schmutterer, H. (1995). *The Neem Tree: Source of Unique Natural Products for Integrated Pest Management, Medicine, Industry and Other Purposes*. Weinheim VCH, 1–696.
- Schmutterer, H. (2002). *The Neem tree and other meliaceous plants*. Neem Foundation, 2nd Ed, 719p., Mumbai, India.
- Seugling, J., Kuhnen, S., de Barros, G.P., Velerinho, M.B., Mazzarino, L. and Bricarello, P.A. (2019). Development of *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) essential oil nanoemulsion and its biological activity on pre-pupae of *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7, 293–308.
- Shanmugapriya, S., Jeya Sundara Sharmila, D., Karthikeyan, G. and Subramanian, K.S. (2019). Bioassay of azadirachtin nanofomulation against bemisia tabaci, the vector of mungbean yellow mosaic virus. *Madras Agricultural Journal*, 106, 522–527.
- Shannag, H.K., Capinera, J.L. and Freihat, N.M. (2015). Effects of neem-based insecticides on consumption and utilization of food in larvae of *Spodoptera eridania* (Lepidoptera: Noctuidae). *Journal of Insect Science*, 15:152.
- Shu, B., Yu, H., Li, Y., Zhong, H., Li, X., Cao, L. and Lin, Jintian (2020). Identification of azadirachtin responsive genes in *Spodoptera frugiperda* larvae based on RNA-seq. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 172, 104745.
- Shutterstock, (2023). Neem ağacı ve moleküler yapısı. <https://www.shutterstock.com/>. Erişim tarihi: 10.02.2023
- Skendžić, S., Zovko, M., Živković, I. P., Lešić, V. and Lemić, D. (2021). The impact of climate change on agricultural insect pests. *Insects*, 12(5), 440.
- Smith, S.L. and Mitchell, M.J. (1988). Effects of azadirachtin on insect cytochrome P-450 dependent ecdysone 20-monooxygenase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 154, 559–563.
- Sun, R., Cui, G., Chen, Y., Shu, B., Zhong, G. and Yi, X. (2018). Proteomic profiling analysis of male infertility in *Spodoptera litura* larvae challenged with azadirachtin and its potential regulated pathways in the following stages. *Proteomics*, 18, e1800192.
- Thakora, Y. (2006). The biopesticide market for global agricultural use. *Industrial Biotechnology*, 2, 194–208.
- Vivekananthan, T. and Selvisabhanayakam, S.N. (2014). Histopathological observations on testes of adult blister beetle, *Mylabris indica* (thunberg) (Coleoptera: Meloidae) treated with neem. *Journal of the Entomological Research Society*, 38, 45–52.
- Yu, H., Yang, X., Dai, J., Li, Y., Veeran, S., Lin, J. and Shu, B. (2023). Effects of azadirachtin on detoxification-related gene expression in the fat bodies of the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda*. *Environmental Science and Pollution Research*, 30, 42587–4259.
- Zhao, J., Zhou, Y., Li, X., Cai, W. and Hua, H. (2017). Silencing of juvenile hormone epoxide hydrolase gene (Nljheh) enhances short wing formation in a macropterous strain of the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*. *Journal of Insect Physiology*, 102, 18–26.