

## ÇAPRAZ DİRENÇ

Direnç mekanizması çok ender olarak sadece tek bir maddeyle alakalıdır. Dirençle savaşmak için yönetsel uygulamaların etkinliğini etkileyen çapraz direnç mekanizmasının nasıl çalıştığını çözmek ve aynı mekanizma üzerinden gitmeyi engelleyecek şekilde farklı ürünler uygulamak gerekmektedir.

Ne yazık ki çapraz direnç mekanizmaları önceden tahmin edilmesi çok güçtür, çünkü mekanizmalar hem detoksifikasyon derecesine hem de değişime uğramış bağlanma noktalarına bağlıdır ve bu da direncin özgünlüğünü etkilemektedir. En çok rastlanan çapraz direnç olguları genelde aynı kimyasal grup içerisinde yer alan bileşikler arasında görülmektedir. Parazitologlar buna yan-direnç demektedir. Ama bu direnç bile kendi içerisinde farklı farklı olabilir. Örnek olarak organik-fosforlulara karşı oluşan yüksek detoksifikasyon derecesi veya hedef nokta değişimlerine bağlı olan direnç hem bu grup içerisinde çok yaygın olarak görülebilmekte, ama bazen de yapısal olarak birbirlerine çok benzeyen birkaç kimyasal ile sınırlı kalabilmektedir. Azametifosun daha önce diklorvos tarafından meydana getirilen direnci aşma etkinliği bu direncin yayılmadığını ve şans eseri bütün organik fosforluların kullanımını devre dışı bırakmadığını göstermiştir. Aynı karmaşık direnç mekanizması Piretroidler arasında da görülmüştür.

Tek bir mekanizma ile çalışanlarda da (Özellikle yüksek detoksifikasyon temelli olanlarda) değişik kimyasal gruplar arasında çapraz direnç oluşturmaları mümkündür. Örneğin arttırılmış MFO (karışık fonksiyonlu oksidazlar) veya esteraz aktivitesi üzerine kurulu mekanizmalarda hem Organik fosforluları hem de piretroidleri etkileme olasılığı vardır. OP veya piretroidler tarafından kullanılan MFO-temelli sistemler muhtemelen ilişkili olmayan, molekülleri oksidatif saldırılara karşı hassas olan Teflubenzuron ve Avermektinleri de etkileyebilir. Çapraz direnç söz konusu olduğunda en önemli konu, direncin en erken noktada tespit edilmesi, direnç mekanizmasının tam olarak fark edilip karakterize edilmesidir.

### Direnci tetikleyen faktörler

Tarım zararlılarıyla elde edilen tecrübeler ile tespit edildiği üzere bazı faktörler direncin oluşmasını çok hızlandırmakta ve direnç mekanizmalarının da oluşmasını sağlamaktadır.

- 1- Konakçı bitkilerinin sürekli bulunması sayesinde zararlılar büyük sayılara ulaşıyor ve bunu yılın büyük bir bölümü koruyor.
- 2- Uygulama yapılan ve yapılmayan bölgelerdeki zararlıların karışmamasından dolayı oluşan genetik izolasyon
- 3- Uygulama yapılmış bölgelerden kaçan ve direnç mekanizması oluşturamayan zararlıların azlığı
- 4- Zarar eşliğinin düşük tutulmaya çalışılmasından dolayı, zararlıların sayılmadan sık sık az miktarda uygulama yapılması
- 5- Uygulama yapılabilecek az sayıda kimyasal bileşiğin bulunması ve bunlarla ilgili farklı kontrol stratejilerinin yapılamaması ve tek bir kimyasal gruba bağlı kalma.

Bu tarz uygulamaların ekolojiye ve deniz bitine karşı tedavide nasıl bir etkisi vardır? Konakçılarının spesifik olmasının ve Lepeophtheirus bitinin kimyasallarla karşı karşıya kalma olasılıklarının çok daha yüksek olduğu düşünülürse, direnç olasılığının daha az seçici olan Caligus bitine göre çok daha yüksek olduğu görülmektedir.

Bunun bir sonucu olarak yetiştirme yapılan türlere spesifik uygulamalar gerekmektedir. Bazı bölgelerde salmon balıkları bütün sene ve gittikçe daha başarılı olarak yetiştirilmektedir. Bazı bölgeler nadasa bırakılsa bile yoğun yetiştiricilik yapılan bölgelerde nadas ile yetiştirme bölümleri okadar yakın oluyor ki, Lepeophtheirus bitinin yaşanan döngüsü hiçbir zaman tam olarak kırılmıyor.

### Dirençle savaşmanın yolları

Dirençle savaşma yöntemlerinin en önemli prensibi "Çeşitlilik"tir. Zararlı parazitlerle savaşta tek bir ürüne güvenmektense, ellerine olan bütün kontrol yöntemlerini kullanmalıdırlar. Bu şekilde elde edilen çeşitlilik hem yönetsel, hem kimyasal olmayan yöntemlerle (Doğal düşmanlarla biyolojik mücadele, haşerelerin fiziksel olarak uzaklaştırılması, konakçının ortamdan uzaklaştırılması), hem de kimyasal çeşitlilikle, birçok değişik ürünü kullanarak çapraz-direnç engellenebilir.

Diğer birçok konu gibi teoride çok kolay görünse dahi, bunları pratiğe dökmek her zaman mümkün olmuyor. Buna rağmen kemoterapötiklerle tedaviyi azaltmak, temizleyici balıklar kullanmak, mekanik bit temizleme yöntemleri, yaş-sınıf ayırımı, ağların temizlenmesi ve nadasa bırakmak dirence karşı savaşmada ilk cepheyi oluşturmaktadır. Bu yöntemlerin daha iyi araştırılıp, daha kolay ve daha ekonomik şekilde kullanmanın yolları bulunmalıdır.

Çiftçilerin kolaylıkla çeşitli ilaç ve kimyasal maddelere rahat ulaşabilmesi de maalesef sorunlara yol açmaktadır. Şu anda pazarda görülen eğilim tek bir ürüne güvenmek yönündedir. Yeni ürünlerin ruhsatlandırılmasındaki zorluklar ve otoritelerden çevresel kalıntılar ile ilgili izin alma süreci üreticileri bu duruma zorlamıştır. Buna rağmen, eğer bir seçenek varsa bile, çoğu zaman gözden kaçmıştır. İstenen yaklaşım deniz biti ile mücadelede 2 farklı ve birbiriyle ilişkili olmayan yöntemlerin planlı programlı bir şekilde kullanılmasıdır.

## DENİZ BİTİNDE GÜNCEL DİRENÇ DURUMU

### **Dirençli deniz biti popülasyonlarını tespit etme yöntemleri**

Artopodlarda direnci tespit etmenin birçok yöntemi vardır. Direncin arkasındaki mekanizma bilindiği zaman, en ekonomik yok bu mekanizmanın kendini nasıl gösterdiğini tespit etmektir. Örneğin detoksifiye eden enzimlerin aktivitesini veya dirençle oluşan mutasyonları ölçerek. Ancak bu yöntemler ancak laboratuvar ortamında uygulanabilir. Sahada ise biyolojik sayım en etkili yöntemdir. Bu konu ile ilgili ayrıntılı yöntemler istenirse bizden temin edilebilir.

### ***Piretroidler***

Deltametrin, Sipermetrin ve sis-sipermetrin yaygın olarak kullanılan kimyasallardır. Biyolojik sayım Pre-adult II safhasında yapılır. Enfeste balıktan banyo yöntemi ile toplanır. 5 ayrı konsantrasyon ve 1 kontrol grubu ayrılır ve bu sayede direncin derecesi belirlenir. Duyarlı, orta derecede duyarsız ve dirençli olarak ayrılır.

### ***Azametifos***

Organik fosforlu bir bileşik olmasına rağmen, bitlerle savaş yöntemi olarak önemini kaybetmiştir ve artık çok az kullanılmaktadır. Biyolojik sayım Pre-adult II safhasında yapılır. Enfeste balıktan banyo yöntemi ile toplanır. 5 ayrı konsantrasyon ve 1 kontrol grubu ayrılır.

### ***Emamektin***

Emamektin benzoate (SEABIT) yemle birlikte verilir ve son yıllarda Avrupa'da en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir. Biyolojik sayım Pre-adult II safhasında yapılır. Enfeste balıktan banyo yöntemi ile toplanır. 5 ayrı konsantrasyon ve 1 kontrol grubu ayrılır. Şimdiye kadar bu ilaçla yapılan tedavilerin başarısız olmamasından dolayı tam olarak bir direnç saptanmamıştır.

### ***Teflubenzuron***

Kitin sentezi inhibitörü olan bu madde 1990'ların sonuna kadar çok yaygın olarak kullanılmıştır ama şu an önemini kaybetmiştir. Bu madde ile yapılacak biyolojik sayım zordur, çünkü etkisi ancak parazit deri değiştirirken görülür ve bu deri değişimi ancak konakçının üzerinde mümkündür. Burada uygulanacak yöntem, ürünün bit ile enfeste balıklara uygulanması sonucu kaç tane parazitin bir sonraki devreye geçtiğinin sayılmasıdır.

## **AVRUPA'DA DİRENÇ GELİŞİMİ**

### ***Organik Fosforlulara karşı direnç***

Organik fosforlular 90'ların ortasına kadar en yaygın kullanılan kimyasallardı. 80'lerin sonunda ve 90'ların başında en çok diklorvos kullanılmıştır. Bunu yerini Azametifos almıştır. 1995'e kadar bite karşı mücadele %80 oranında organik fosforlularla yapılmıştır. Bu yoğun kullanım sonucu direnç olguları görülmüş, 1991-1992 döneminde diklorvos ve 1995-1996 arasında Azametifos bite karşı etkisini tamamen

kaybetmiştir. Bu dönemden itibaren çok az miktarda kullanılmış ve 2001-2003'den beri tedavide başarısızlık bildirilmemiştir.

### ***Piretroidlere karşı direnç***

Deltametrin, yüksek-sis-sipermetrin ve sipermetrin ile tedavi başarısızlıkları arada sırada Avrupa genelinden bildirilmiştir. 2001-2003 arasında piretroidlere karşı direnç olgusunu ölçmek için Norveç'ten 18, İrlanda'dan 9 ve İskoçya'dan 4 deniz biti topluluğundan numune toplanmış ve biyolojik sayım ve ihtimal birimi modeli kullanılmıştır. Duyarlılık EC50 (Parazitlerin %50'sini biyolojik sayımda bloke eden konsantrasyon) kullanılarak verilmiştir. Sipermetrin ile tedavi 10 numunede başarısız olmuştur. Deltametrin ile tedavi 6 numunede başarısız olmuştur. Kontrol grubuna kıyasla ve sipermetrin arasındaki EC50 farkı 14 numunede ve deltametrin ile 7 numunede çok yüksek çıkmıştır. Bu da duyarlılığın azaldığını göstermektedir. Sipermetrin ile tedavide başarısız olunan 10 numuneden 7'sinde ve deltametrinde 6 numuneden 2'sinde duyarlılık belirgin olarak azalmıştır. Direnç oranı (numune EC50/kontrol EC50) sipermetrinde 0,6-7,0 ve deltametrinde 0,7-11,4 arasında değişmektedir. Gözlemlerin sonucunda piretroidlere karşı duyarlılığın belirgin olarak azaldığı ama deney süresince direnç olgularının da artmadığı görülmüştür. Gene de bu çalışmanın süresi (3 yıl) kesin konuşmak için yetersizdir.

### ***Emamektine karşı direnç***

Emamektin son zamanlarda deniz biti ile savaşta Avrupa genelinde önemli bir düzeye gelmiştir. Bu ilaç için geliştirilmiş bir biyolojik sayım metodu vardır. Emamektin ile ilgili tek tük tedavide başarısızlık raporları gelmiştir. Ama buna rağmen yapılan çalışmalar sonucunda emamektine karşı direnç geliştirmiş suşlar tespit edilememiştir.

## **MEKANİZMALAR**

Çalışma süresince diğer artropodlardan dolayı bilinen direnç gelişimi açısından birçok temel mekanizma deniz bitinde de tespit edilmiştir.

### ***Piretroidlere karşı dirençte moleküler mekanizma***

Birçok artropodda, voltaj ile yönetilen sodyum pompalarının genetik kodlarında spesifik bir mutasyona bu kanalın farklı bir fonksiyon yüklenmesine sebep olur. Sonuç olarak da piretroidler kanalın asıl fonksiyonlarına karşı etkisini kaybetmektedir. Piretroidlere karşı direnç birçok deniz bitinde tespit edilmiş ve mutasyon mekanizmasını tespit etmek için moleküler yöntemler geliştirilmiştir (RT-PCR ve direk PCR metotları). Bu çalışmalar süresince deniz bitlerinde daha önce anlatılan mutasyonlar (kdr, süper-kdr ve diğerleri) tespit edilememiştir. Ama birçok suşta tamamen ayrı bir genetik mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyon özellikle Piretroidlere karşı duyarlılığın azaldığı suşlarda görülmüştür.

### ***Piretroid direnci ve artmış detoksifikasyon kapasitesi***

Araştırma süresince Piretroidlere karşı duyarlılığı azalmış birçok suş tespit edilmiştir. Daha önce bahedilen mutasyon ise bulunmamıştır. Bu suşlarla ilgili başka bir mekanizma olduğu tahmin edilmektedir: Parazitin detoksifikasyon kapasitesinde artış. Diğer artropodlarda görülen mono-oksidad ve spesifik olmayan esterazlarda artış bu mekanizma ile ilişkilidir. Esteraz bu konuda çok etkili değildir, çünkü parazitlerde çok güçlü aktiviteye sahip değildir. Ama buna karşın spesifik olmayan mono-oksidadın artmış aktivitesi ile duyarlılığın azalması arasında ters orantı bulunmaktadır. Bu gözlem spesifik oksidad inhibitörü olan piperonilbutoksit ile yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.

### ***Piretroid direnci ve değişime uğramış asetilkolinesteraz***

1990'ların başından beri organik fosforuların deniz bitine karşı bazı bölgelerde etkinlik kaybı göstermektedir. Bu konu ile ilgili diğer artropodlarda da görülen önemli bir mekanizma, hedef enzim olan ama organik-fosforulara karşı duyarsız asetilkolinesteraz enziminin varlığıdır. Norveç ve Kanada'da yapılmış geniş çaplı bir araştırmada 3 farklı biyokimyasal metot kullanılarak değişik bölgelerden birçok deniz bitinde duyarsız asetilkolinesteraz varlığı bulunmuştur. Hem duyarlı hem duyarsız asetilkolinesteraz bulunan bitler

de bulunmuştur. Bu sonuçlar bu tarz direnç mekanizmasının latent olduğunu göstermektedir. Bu maddeler daha sık kullanılmaya başlanırsa, bu direnç mekanizması tekrar gün yüzüne çıkabilir ve gelişebilir.

## DENİZ BİTİ POPÜLASYONLARINDA GENETİK KARIŞIM

Değişik deniz biti popülasyonları arasında genetik karışım çok önemlidir, özellikle kalıtsal direnç mekanizmaları diğer genlerle birlikte suşlar arasında taşınabilmektedir. Çalışma süresince bu genetik akış mikro-uydular kullanılarak işaretleniş ve takip edilmiştir. Bu yaklaşım artropod haşereler dahil, birçok organizmaya uygulanmıştır. Mikro-uydular küçük, tekrarlanan temelde dizilerdir ve popülasyonlar arasında uzunluk açısından farklılık gösterirler. Bu farklılık popülasyonlar arasındaki genetik ilişkiyi ölçmekte kullanılabilir. Değişik suşlar arasındaki polimorfizmi gösteren sekiz farklı set mikro-uydu tanımlanmıştır ve çalışma için uygun bulunmuştur. Avrupa genelinde yapılan araştırmada kullanılmıştır. 8 setin 4ünde karışım tespit edilmiştir. Bu karışım ne genetik olarak farklılık gösterdiğini ne de çeşitlilik gösterdiğini belirleyecek düzeydedir. Hatta genel olarak genetik farklılık değeri sıfıra o kadar yakındı ki Kuzey Atlantik'teki bütün popülasyon rastgele üreyen tek bir genetik havuz olarak bile adlandırılabilir ve ülkeler arası farksız düzeydeydi. Bu kadar geniş alana yayılmış bir genetik akım çok daha ciddi ve bölgesel direnç olguları ile karşılaşılmasını engellemiştir. Sürekli değişim mekanizmalara sahip, duyarlı ve duyarsız arasından değişim gösteren genler değiştirildiğinden yoğun direnç oluşmamıştır. Ama bu olayın negatif kısmı da hiç o direnç olgusu oluşabilecek kimyasal ile karşılaşmamış popülasyonların da genetik taşıma sonucu direnç gelişimi gösterme olasılıklarıdır.

## DENİZ BİTİNDE DİRENCE KARŞI UYGULANACAK STRATEJİLER

Direnç gelişimini kontrol altına almak için duruma uyum sağlayacak farklı stratejiler geliştirmek gerekir.

- 1- Çiftlik veya bölgede direnç şüphesi yoksa
- 2- Bir klinik uygulamanın sonucunda istenilen tedavi düzeyi elde edilmezse direnç problemi olabileceği düşünülürse
- 3- Çiftlik veya bölgede direnç doğrulanmışsa

### 1- Çiftlik veya bölgede direnç şüphesi yoksa

Deniz biti mücadelesinde kullanılan kemoterapötiklere karşı herhangi bir direnç şüphesi yoksa, bu optimal durumun korunması için gereken önlemler alınmalıdır.

#### ***Bitlere karşı gereksiz yere ilaç kullanımından kaçınılmalıdır***

Direnç gelişimi bitlere karşı kullanılan ilaçlar tarafından tetiklenmektedir ve bunların kullanımı en aza indirmek bu olumsuz oluşumları engelleyecektir. Aşağıda sayılan mücadele stratejileri hem kemoterapötiklerin kullanımını azaltmakta, hem de deniz bitine karşı mücadelede etkili olmaktadır.

#### **Deniz biti seviyesi gözlem altında tutulmalıdır.**

Doğru zamanda doğru yöntemi kullanmak için belli aralıklarla değişik kafes veya bölgelerden örnekler alınıp sayım yapılmalıdır. Minimum kontrol için ayda 2 kere değişik kafeslerden 20şer balık alınıp, protokole uygun olarak sayılmalıdır.

#### **Yaş-grup ayrımı yapılmalıdır.**

Farklı yaşlara ait balıklar ayrı bölümlerde tutularak deniz biti bulaşması engellenmelidir. Bu sayede smollara ergin balıklardan bulaşma en aza iner. Hepsi içeri - hepsi dışarı yöntemi, yani hayvanlar büyüdükçe yeni kafeslerin eklenmesi ve hepsinin aynı anda hasat edilmesi, deniz biti görülmesini, sürekli bir üretim döngüsü olmasına göre azaltmaktadır.

## Üretim döngüleri arasında nadasa bırakmak.

Nadas döneminden sonra bölgede deniz biti görülmemektedir. Yeni bir yaş grubu konulduğu zaman, bunların dışarıdan gelecek bitlerle enfeste olduğu süre, sürekli yetiştirme olan yerlere göre çok daha uzundur.

## Temiz ağ kullanmak.

Copepodlar (Deniz bitinin enfektif dönemi) etrafındaki herhangi bir şeye tutunarak bir konakçının geçmesini beklerler. Ağların üzerlerinde biriken pislik ve yosun bitlere tutunacak daha çok alan sağlamaktadır. Düzenli ve derinlemesine temizlenen ağlar bu olanağı ortadan kaldırır ve akıntı ile bitlerin ortamdaki uzaklaşmasını sağlar.

## Kayıpların uzaklaştırılması.

Herhangi bir sebepten dolayı ortamdaki uzaklaştırılması gereken balıklar (Hasta, deforme, yeterince gelişmemiş) daha yavaş yüzer ve bit enfestasyonuna daha açıktır. Bu tarz balıklar vakit kaybedilmeden ayıklanmalı, aksi takdirde bitlerin sürekli kuluçka olarak kullanabileceği bir yuva olurlar.

## Temizleyici balıklar (Lapin)

Mümkün olduğunca bitleri belli bir düzeyde tutmak için temizleyici balıklar kullanılmalıdır. Lapinler genel olarak küçük balıklarda kullanılır, ancak büyük balıklarda kullanılan cinsleri de vardır. Bunların doğru olarak kullanımı bir üreticilerin de rahatlıkla öğrenebilir.

## ***İlaçlar hedef seçilerek kullanılmalıdır***

### Kışın yapılacak uygulamalar

Kışın bitlerin üremesi genelde yavaşlar. Gün ışığı arttıkça yeni parazitlerin çıkması artar (bahar artışı). Bu durumda kışın gebe dişilerin minimuma indirilmesi için kemoterapötik kullanılmalıdır. Paraziti en hassas dönemde öldürerek, hem bahar artışı önlenmiş olur, hem de bulaşma riski azaltılmış olur.

### Senkronize uygulamalar

Yazın ve sonbaharda, etraftaki çiftliklerle senkronize yapılan tedaviler bölgedeki bit popülasyonunu azaltacaktır.

### İlaçların doğru kullanımı

Her uygulama tavsiye edilen prosedürlere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. İlaçların yanlış kullanımı sonucunda istenilen etki düzeyinin altında kalınabilir ve bu sayede dirençli parazitler gelişebilir.

Banyo olarak kullanılan ilaçlarda en çok yapılan hatalar:

- Çok kısa etki süresi
- Su hacminin yanlış hesaplanması
- İlacın havuzun geneline yayılmaması
- Uygulama süresince yetersiz oksijenleme
- Kafes balık sayısının yeterince azaltılmamış olması
- Kafesin etrafını saran tarpaulin örtülerin doğru kullanılmaması sonucunda uygulama sıvısının dışarıya kaçması

Oral olarak kullanılan ilaçlarda en çok yapılan hatalar:

- Toplam canlı ağırlıkların yanlış ölçülmesinden dolayı dozun yanlış hesaplanması
- Uygulamanın erken kesilmesi
- Günlük dozun tek seferde verilmek yerine günlük farklı öğünlere bölünmesi
- Kayıpların uzaklaştırılmaması

## İlaçların dönüşümlü kullanılması

Uzun bir dönem boyunca sadece tek bir ilacın kullanılması direnç gelişimini arttırır. Birçok ülkede sınırlı sayıda ürünün ruhsatlı olmasına rağmen, gene de rotasyon yapmak için seçenekler vardır. Küçük balıklarda oral olarak kullanılan ilaçlar (emamektin benzoat, teflubenzuron) daha yaygın olarak kullanılmaktadır (1 kg'ye kadar). Büyük balıklarda ise daha çok banyo uygulamaları (tercihen Piretroidler) kullanılmaktadır.

## Etkinliğin ölçülmesi

Her bir uygulamanın etkinliği ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Uygulamadan önce ve uygulamadan 14 gün sonra bit sayımı şeklinde olmalıdır. Bazı uygulamaların sonucunda bitler öldüğü halde balıkların üzerinde yapışmış olarak kalabilir. Su sıcaklığının düşük olduğu dönemlerde bu süre 1 hafta uzayabilir. Balıkların tekrar enfeste olma süresi de kaydedilmelidir.

## **2- Klinik uygulamaların başarısızlığı sonucunda direnç şüphesi**

Deniz bitine karşı yapılan bir klinik uygulamanın başarısız olmasının birçok sebebi olabilir. Birçoğunun direnç ile alakası yoktur. Öncelikle uygulama hatalarını devre dışı bırakmak gerekir. En çok yapılan hatalar az önce sayılmıştır.

### ***Duyarlılık testleri***

Bu sayılan sebeplerden hiçbiri uygun düşmüyorsa, söz konusu ilaca karşı duyarlılık testi yapılmalıdır. Birçok test basit bir şekilde uygulanabilir ama sonuçlar değerlendirilirken bilir kişi bakmalıdır. Teflubenzuron hariç hepsi banyo şeklinde uygulanır ve pre-adult II sayımı az ekipmanlı bir laboratuarda bile yapılabilir.

### ***Yeni uygulama seçimi***

Yapılan klinik tedavide başarısız olduğunda, eğer uygulama hatası olduğundan emin olunmazsa aynı ajanın hemen tekrar kullanılması önerilmez. Eğer hata dirençten kaynaklanıyorsa yarım doz arttırmak daha iyi etkinlik verebilir, ama dirençli parazitlerin direncinin daha da güçlenmesine yol açabilir. Eğer hemen takiben uygulama yapılması gerekiyorsa, başka bir kimyasal sınıftan bir ilaç seçilmelidir.

## **3- Çiftlik veya bölgede direnç doğrulanmışsa**

Eğer biyolojik sayımla veya biyokimyasal-moleküler yöntemlerle direnç doğrulanmışsa, dirençli popülasyon ile savaşmak ve direncin başka popülasyonlara yayılmasını önlemek gerekir.

Bütün direnç mekanizmaları kalıtsal değildir. Bu sahadan toplanan bitlerle, bunlardan oluşan gelecek jenerasyon üzerinde duyarlılık testleri yapılarak tespit edilebilir. Eğer kalıtsal değilse alternatif stratejiler dışında yapılması gereken ayrı bir uygulama gerekmemektedir.

Bazı düşük seviyedeki direnç mekanizmaları söz konusu ilacın parazitin vücudunda daha hızlı metabolize olması ile alakalıdır. Bu da parazitin daha fazla metabolik enzim üretmesini ve/veya bu kimyasal maddenin oluşturduğu baskı ortadan kalktığı zaman parazitin metabolizmasının zayıflaması sonucunda hayatta kalma oranının düşmesi demektir. Bu tarz direnç bölgesel olarak yakın çevreyi de kapsayan farklı stratejilerin uygulanmasını gerektirir.

En ciddi direnç mekanizması farklı kimyasal uygulamaların hedefi olan biyokimyasal noktaların genetik olarak değişime uğramasıdır. Bunlardan bazıları kdr (knockdown resistance )-mutasyonu voltaj-ayarlı sodyum kanallarını kontrol eden genin değişime uğraması gibi, paraziti yormamakta veya etkilememektedir ve mutasyonlar kolaylıkla endemik hale dönüşebilir. Bu tarz mekanizmaların yayılmasına fırsat verilirse bütün bir kimyasal grubun içindeki ilaçlara karşı direnç oluşabilir ve bit popülasyonu kontrol edilebilir düzeyi aşar. Bu durumda profesyonel sağlık personelleri ve çevre çiftliklerle çok daha radikal stratejiler belirlenmeli ve kati olarak uygulanmalıdır.