

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı**

TAVŞANLARDA FENOTRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

**Hazırlayan
Tarık KAYA**

**Danışman
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Mayıs 2019
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı**

TAVŞANLARDA FENOTRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Tarık KAYA**

**Danışman
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TYL-2017-7190 no'lu proje ile desteklenmiştir.**

**Mayıs 2019
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tarık KAYA



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Tavşanlarda Fenotrinin Toksikokinetiği” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Tarık KAYA

Danışman

Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

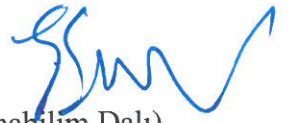
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN danışmanlığında **Tarık KAYA** tarafından hazırlanan “**Tavşanlarda Fenotrinin Toksikokinetiği**” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

03/05/2019

JÜRİ**İmza**

Üye : Prof. Dr. Gökhan ERASLAN (Danışman)

(Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı)



Üye : Prof. Dr. Murat KANBUR

(Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı)



Üye : Doç. Dr. Ebru YILDIRIM

(Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı)

**ONAY**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi aşamasında desteğini esirgemeyen Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Danışman hocam Prof. Dr. Gökhan ERASLAN'a teşekkür ederim. Hayvan deneyi ve laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Mürsel KARABACAK, Dr. Zeynep SOYER SARICA, Araş. Gör. Dr. Muhammet Yasin TEKELİ, doktora öğrencisi Coşkun ASLAN ve Yüksek Lisans Öğrencisi Ferhat ÖZEN'e teşekkür ederim. Ayrıca Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne vermiş olduğu destek için teşekkür ederim.



TAVŞANLARDA FENOTRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ**Tarık KAYA****Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı****Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2019****Danışman: Prof. Dr. Gökhan ERASLAN****ÖZET**

Çalışmanın amacı tavşanlarda fenotrinin toksikokinetiğini incelemektir. Bu amaçla 14 adet Yeni Zelanda ırkı, 2-2,5 kg ağırlığında 6 aylık dişi tavşan kullanılmıştır. Hayvanlar iki gruba ayrılarak ve her bir grupta 7'şer hayvan bulundurulmuştur. Birinci gruptaki her bir hayvana 10 mg/kg.ca dozunda fenotrin taşıt madde içinde (taşıt madde olarak dimetil sülfoksit kullanılmıştır) damar içi olarak uygulanmıştır. İkinci gruptaki her bir hayvana yine 10 mg/kg.ca dozunda fenotrin aynı taşıt madde içinde sonda ile ağızdan verilmiştir. Fenotrin uygulamasını takiben, hayvanlardan 0.083, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36 ve 72. saatlerde antikoagulanlı tüplere kulak venasından kan alınmıştır plazmaları çıkarılmıştır. Plazma fenotrin düzeyi gaz kromatografi cihazında ECD dedektör aracılığı ile ölçülmüştür. Plazma fenotrin düzeyi-zaman eğrisine göre yapılan toksikokinetik hesaplamalardan fenotrinin iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım eğiliminde olduğu anlaşılmıştır. Damar içi fenotrin uygulamasında hesaplanan parametreler içinde yer alan yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$), ortalama kalış süresi (MRT) ve eğrinin altında kalan alan ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$) değerleri sırasıyla $2,57 \pm 0,10$ saat, $2,79 \pm 0,09$ saat ve $6893,05 \pm 261,26$ ng/saat/ml olmuştur. Diğer taraftan ağızdan uygulanan fenotrinin plazma doruk yoğunluğu (Y_{doruk}), doruk değere ulaşma süresi (t_{doruk}), $t_{1/2\beta}$, MRT ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri sırasıyla $185,71 \pm 8,21$ ng/ml, $1,21 \pm 0,20$ saat, $4,24 \pm 0,39$ saat, $6,65 \pm 0,54$ saat ve $1054,04 \pm 65,90$ ng/saat/ml çıkmıştır. Fenotrin biyoyararlanımı ise % 15,29 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, fenotrinin vücutta kalış süresinin kısa biyoyararlanımının düşük olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Fenotrin, toksikokinetik, tavşan.

TOXICOKINETIC OF PHENOTHRIN IN RABBITS**Tarık KAYA****Erciyes University, Institute of Health Sciences****Department of Pharmacology and Toxicology****Master of Science Thesis, May 2019****Thesis Advisor: Prof. Dr. Gökhan ERASLAN****ABSTRACT**

The aim of this study was to investigate the toxicokinetics of phenothrin in rabbits. For this purpose, 14 New Zealand breed, 2 to 2.5 kg and 6 month old female rabbit were used. Animals were divided into two groups and each group had 7 animals. Phenothrin was administered intravenously to each animal in the first group at a dose of 10 mg/kg.bw in vehicle substance (dimethyl sulfoxide was used as vehicle). Each animal in the second group was given orally at the dose of 10 mg/kg.bw by the catheter in the same vehicle. Following phenotrin administration, blood was drawn from the ear vein into anticoagulant tubes at 0.083, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36 and 72 hours from animal and plasma were separated. Plasma phenothrin level was measured by ECD detector equipment in gas chromatography instrument. Toxicokinetic calculations made according to plasma phenotrin level-time curve were found to tend to distribution of phenothrin according to the two-compartment open model. The elimination half-life ($t_{1/2\beta}$), mean residence time (MRT) and the area under the curve ($AUC_{0\rightarrow\infty}$) values within the parameters calculated from intravenous phenotrin administration were 2.57 ± 0.10 h, 2.79 ± 0.09 h and 6893.05 ± 261.26 ng/h/ml, respectively. On the other hand, for the phenothrin administered orally, the maximum plasma level (C_{max}), time to reach C_{max} (t_{max}), $t_{1/2\beta}$, MRT and $AUC_{0\rightarrow\infty}$ values were 185.71 ± 8.21 ng/ml, 1.21 ± 0.20 h, 4.24 ± 0.39 h, 6.65 ± 0.54 h and 1054.04 ± 65.90 ng/h/ml, respectively. Phenotrin bioavailability was calculated as 15.29 %. As a result, the mean residence time of phenothrin in the body was short and its bioavailability was low.

Key words: Phenothrin, toxicokinetic, rabbit.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. PİRETROİDLER.....	5
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	6
2.1.2. Etki Şekli	7
2.1.3. Dirençlilik.....	7
2.1.4. Toksikokinetiği.....	9
2.1.4.1. Emilim ve Dağılım.....	9
2.1.4.2. Metabolizma.....	9
2.1.5. Kullanımı.....	10
2.1.6. Zehirliliği.....	11
2.1.7. Tedavi.....	12
2.2. FENOTRİN.....	13
2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özelliği.....	13

2.2.2. Etki Şekli.....	14
2.2.3. Toksikokinetiği.....	14
2.2.4. Zehirliliği.....	15
2.2.5. Dirençlilik.....	15
2.2.6. Kullanım Alanları.....	15
2.3. TOKSİKOKİNETİK.....	16
2.3.1. Klasik Toksikokinetik Modeller.....	16
2.3.2. Tek Bölmeli Model.....	17
2.3.3. İki Bölmeli Model.....	17
2.3.4. Fizyolojik Toksikokinetik Model.....	18
2.3.5. Toksikokinetik Çalışma Prensipleri.....	19
2.3.6. Toksikokinetik Terimler.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. CİHAZ, MALZEME VE KİMYASALLAR.....	23
3.1.1. Cihazlar ve Malzemeler.....	23
3.1.2. Kimyasallar.....	24
3.2. YÖNTEM.....	24
3.2.1. Hayvan Materyali.....	24
3.2.2. Gruplar.....	25
3.2.3. Plazma Fenotrin Analizi.....	25
3.2.4. Standart Eğrisinin Hazırlanması.....	28
3.2.5. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti.....	28
3.2.6. Yöntemin Duyarlılığının (Tanımlama Sınırı ve Ölçüm Sınırı) Tespiti.....	29
3.2.7. Kesinlik Tespiti.....	29

3.3.TOKSİKOKİNETİK HESAPLAMALAR.....	29
3.4. İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1.PLAZMA FENOTRİN STANDART EĞRİSİ.....	30
4.2. PLAZMA FENOTRİN GERİ KAZANIMI.....	31
4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI).....	31
4.4. KESİNLİK TESPİTİ.....	31
4.5. KLİNİK BULGULAR.....	31
4.6. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
5.1.PLAZMA FENOTRİN STANDART EĞRİSİ.....	38
5.2. PLAZMA FENOTRİN GERİ KAZANIMI.....	38
5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI).....	38
5.4. YÖNTEMİN KESİNLİĞİ.....	39
5.5. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER.....	39
6. KAYNAKLAR.....	43
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

A_1, A_2, A_3	: Matematiksel katsayılar
Y_p^0	: t_0 anında plazma fenotrin yoğunluğu
k_a	: Emilmeli verilmelerde fenotrinin birinci derece emilme hız sabitesi
$t_{1/2a}$	: Ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü
MAT	: Ortalama emilme zamanı
α	: Plazma fenotrin dağılma dönemi hız sabitesi
$t_{1/2\alpha}$	: α dönemi yarı ömrü
β	: Plazma fenotrin atılma dönemi hız sabitesi
$t_{1/2\beta}$	: β dönemi yarı ömrü
V_1	: Merkezi bölme dağılım hacmi
V_2	: Çevresel bölme dağılım hacmi
$V_{d_{ss}}$	: Kararlı durumda görünür dağılım hacmi
$V_{d_{alan}}$	: Görünür dağılım hacmi
k_{12}	: Fenotrinin merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi
k_{21}	: Fenotrinin çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi
k_{10}	: Fenotrinin merkezi bölmeden geri dönüşümsüz atılma hız sabitesi
Y_{doruk}	: Fenotrin plazma doruk yoğunluğu
t_{doruk}	: Plazma fenotrin yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi
MRT	: Fenotrinin vücuttan % 63,2'nin atılması için geçen süre
Cl_T	: Fenotrin toplam plazma klirensi
$EAA_{0 \rightarrow 8}$	: t anına kadar plazma fenotrin yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan
$EAA_{0 \rightarrow \infty}$	: ∞ anına kadar plazma fenotrin yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan
Dİ	: Damar içi (Vena İçi)
$ÖD_{50}$	: Ortalama öldürücü doz

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları	21
Tablo 3.1. Toksikokinetik çalışmada kullanılan fenotrinin doz ve uygulama çizelgesi.....	25
Tablo 3.2. Ekstraksiyonu müteakip plazma fenotrin analizinde kullanılan gaz kromatografisi koşulları.....	26
Tablo 3.3. Standart hazırlanmasında kullanılan plazma fenotrin yoğunlukları	28
Tablo 4.1. Belirtilen metodlar takip edilerek gaz kromatografide tespit edilen plazma fenotrin yoğunluğuna denk gelen pik alanları	30
Tablo 4.2. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin toksikokinetik çalışma kapsamında kan alma dönemleri ve bu dönemlerdeki plazma fenotrin düzeyleri (ng/ml) (aritmetik ortalama±standart hata).....	34
Tablo 4.3. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin bazı toksikokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart hata).....	36
Şekil 2.1. Fenotrinin kimyasal yapısı.....	14
Şekil 3.1. Gaz kromatografi cihazında μ ECD kullanılarak yukarıda ifade edilen analiz koşullarında alınmış fenotrin piki ve tutulma zamanı	27
Şekil 4.1. Belirtilen metodlar takip edilerek plazma fenotrin standart eğrisi ve eğrinin formülü.....	31
Şekil 4.2. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin toksikokinetik çalışma kapsamında fenotrin plazma yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart hata).....	35
Şekil 4.3. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin toksikokinetik çalışma kapsamında fenotrin yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart hata).....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Piretroidler, krizantem çiçeklerinden sentezlenen sentetik organik bileşiklerdir. Böcek öldürücü özelliklerinden, krizantemik ve piretroik asidin ketoalkolik lipofilik esterleri sorumludur. Birinci ve ikinci nesil piretroidler şeklinde sınıflandırılır. Memelilerde birinci nesil (Tip I) piretroidler ikinci nesillerden (Tip II) daha az toksiktir. Tip I piretroidler, temel siklopropan karboksilik ester yapısındadır. Bunlar arasında alletrin, bifentrin, permetrin, fenotrin, resmetrin, teflutrin ve tetrametrin yer alır. Tip II piretroidler siyano grubu bulundurur ve siflutrin, sihalotrin, sipermetrin, deltametrin, fenvalerat, fenpropatrin, flusitrinat, flumetrin, fluvalinat ve tralometrin örnekleridir. Kimyasal anlamda piretrinden orijin alırlar. Piretrinler, siklopropan karboksilik asit ve siklopentenol alkol esterleridir. Piretrum bitkisinin beyaz ve kırmızı çiçekli iki türü vardır (1-3). Sadece beyaz çiçekliler *Chrysanthemum cinerariaefolium*'dur. Kırmızı çiçekliler ise süs bitkileridir. *Chrysanthemum cinerariaefolium*'un esas anavatanı İtalya'nın doğusunda Adriyatik Denizi Akdeniz sahili eski Yugoslavya'nın Dalmaçya bölgesidir ve 1600 yıllarında keşfedilmiştir. Piretrum yetişen bölgenin sakinleri bu bitkinin etkilerini erken fark etmişler ve toz formlarını kullanmışlardır. Böcek öldürücü etkisinin doğrulanması 1840 yılında olmuştur. Ardından 1860 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da tanınmıştır. Japonya'da piretrum çiçeklerinin ekimi teşvik edilmiş ve hızla ülke genelinde yayılmıştır. Kuru çiçeklerin ihracatı 1898 yılında başlamıştır. Kırk yıl sonra piretrium üretimi zirveye ulaşmış kuru çiçek açısından üretim yılda 13000 ton ile dünya üretiminin yaklaşık % 70'ini kapsamıştır. II. Dünya savaşından sonra insanların gıdaya ihtiyaç duyması sebebiyle piretrum üretimi

düşmüştür. Şu anda Kenya, Tanzanya ve Afrika dahil birçok Afrika ülkesinde üretilmektedir (3-6).

Piretroid kimyasına yönelik çalışmalar 1910 yıllarında başlamıştır ve iki ana dönemi içine alır. Birinci dönemde bir asit parçası, bir ester bağı ve bir alkol parçasından meydana gelen altı etken maddenin keşfi (piretrin I-II, sinerin I,-II ve jasmaolin I-II) ile doğal piretrinlerin kimyasal yapısının aydınlatılmasına odaklanılmıştır. 1958’de alkol kalıntısının pozisyonu belirlenmiş ve piretrinlerin sentetik analogları piretroid olarak adlandırılmış ve ilk sentetik piretroid alletrin sentezlenmiştir. Permetrin ise ışığa dayanıklı ilk piretroidtir. Sonraki dönemlerde birçok farklı sentetik piretroid bulunmuştur. Sentetik piretroidler pratik kullanımda ev haşereleri dahil pek çok alanda, tarım ilacı ve veteriner hekimlikte kullanılmaktadır. Bazı zararlılarda piretroid direncinin gelişimi ve balıklardaki yüksek toksitesi bu bileşikler için olumsuzluk olarak gösterilmiştir. Böceklerde hızlı zehirlenme belirtileri ortaya çıkarır. Hareket kaybı, konvulsif aktivite ve nihayetinde felç en önemli etkileridir. Yaygın kullanılan 4-5 insektisit grubundan birisidir. Krizantemik asit içeren ilk sentetik bileşikler kümesinin piretrin I’e kıyasla daha yüksek insektisit potansiyeli vardır. Alkolik bileşende 5-benzil-3-furilmetil parçası değiştirilerek etkinlik artırılmış; bu ilkin 1964’te sentezlenen ve 1965’te kapalı alan haşere kontrolü için pazarlanan tetrametrini ve 1967’de üretilen ve ev/halk sağlığında haşere kontrolü için 1969’da kullanıma sunulan resmetrin takip etmiştir. 1969’da 3-fenoksibenzil alkolle (IRS, cis, trans)-2,2-dimetil-3-(2,2-dimetilvinil) siklopropankarboksilik asitin (krizantemik asit) esterleşmesi sonucunda, nispeten daha ucuz fakat geniş spektrumlu insektisit aktivitesine sahip fenotrin sentezlenmiştir. Bu pestisit 1977’den beri, evde ve halk sağlığında zararlı kontrolünde, ayrıca depolanmış tahılları korumak için ticari anlamda kullanılmaktadır. 1973’te vinil grubunun siklopropan halkasının halojenasyonu ile ışığa dayanıklı permetrin üretilmiştir. Permetrin, 1977 yılında sadece tarımsal amaçlar için değil aynı zamanda vücut biti, sineklikte ve diğer ev kullanımları için de pazarlanmıştır. Fenvalerat ve deltametrin, 1976 ve 1977’de pamuk ve diğer tarımsal mahsullerdeki haşerelerle hayvan parazitlerinin kontrolü için piyasaya sürülmüştür. 1974’te alfa-siyano grubunun tanıtılması ilk olarak 1977’de evde, tarımda, halk sağlığında ve hayvancılıkta kullanılan son derece yüksek etkiye sahip sipermetrin sentezi ile sonuçlanmıştır. 1980’lere gelindiğinde piyasada birçok ikinci nesil piretroid (örneğin, bifentrin, siflutrin, lambda sihalotrin) mevcut olmakla birlikte zaman içinde yenileri üretilmiştir (2, 5, 7, 8).

Piretroidlerin birincil etkisi sinir sisteminedir (9, 10) ve biyolojik ortamda parçalanmaları oldukça hızlıdır (11, 12). Tip I ve tip II piretroidlerle zehirlenme belirtileri farklıdır ve tip II piretroidlerin (alfa siyano grubu içerenler) öldürücü etkileri daha yaygındır, sodyum kanallarına olan duyarlılığı fazladır ve düşük ısılarda etkinlikleri daha güçlüdür. Özetle, piretroid grubunda bulunan insektisitler genel anlamda haşere kontrolünde tarımsal ölçekte, halk sağlığı ilacı olarak kapalı ve açık ortam ilaçlamalarında ve veteriner hekimlikte sıkça kullanılmaktadır (13-15).

Fenotrin d-fenotrin ya da sumitrin olarak da anılır. Kapalı ortam ilaçlamalarında sıklıkla kullanılır. Kimyasal ismi 2,2-dimetil-3-(2-metil-1-propenil)-siklopropan karboksilik asit-(3-fenoksifenil) metil esterdir. Kimyasal formülü $C_{23}H_{26}O_3$ 'dir. Molekül ağırlığı 350,46'dır. Etki şekli organik klorlu insektisit DDT'ye benzerlik gösterir. Diğer piretroidler gibi sinir zehiridir ve zehirlenme belirtileri de sinir sisteminedir. Akut zehirlenmelerde baş dönmesi, salivasyon, baş ağrısı, yorgunluk, ishal, sinirlilik ile ses ve dokunmaya karşı aşırı duyarlılık gözlenir. Maruziyetlerde karaciğer ve böbrek hasarına yol açar. Fenotrinin 4 izomeri bulunur. Teknik madde, soluk sarı-soluk kahve renkte suda pratik olarak çözünmeyen ışığa duyarlıdır. Bu insektisit böceklerde temas ve mide zehiri olarak etkir. Zehirliliği oldukça düşüktür. Memeliler için son derece güvenli iken su canlıları ve arılar için ise son derece zehirlidir. Sıçanlarda ağız ve deri yoluyla $ÖD_{50}$ miktarı > 5000 mg/kg'dır (16-19).

Piretroidlerin hayvanlardaki toksik etkisi; türe, alınan miktara, maruziyet yoluna, hızına ve pestisit biyolojik sistemde yer değiştirmesine bağlıdır (20-22). Tavşanlarda fenotrinin toksikokinetiği araştırılmıştır. Çalışmada hayvanlara aynı dozda tek sefer hem ağızdan hem de damar içi yolla fenotrin verilerek belirli dönemlerde kan alınmıştır. Ardından kan fenotrin-zaman eğrisi çıkarılarak toksikokinetik hesaplamalar yapılmış ve fenotrinin tavşanlardaki toksikokinetik profili ortaya konulmuştur. Böylece bu pestisit özellikle biyoyararlanım, yarılanma ömrü ve vücutta kalış süresi olmak üzere diğer birçok toksikokinetik parametre yönünden de değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarla, özellikle bu pestisit memelilerde toksisitesinin düşük olmasındaki gerekçelerin neler olabileceğinin toksikokinetik seyri incelenerek de değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Diğer taraftan alınan veriler, tür duyarlılığı ile ilişkili oldukça yüksek dozlarda muhtemel akut maruziyet durumlarında ortaya çıkabilecek zehirlenme olgularının sağaltımındaki uygulamalara yaklaşım getirmede de belirleyici olacaktır.

Konu ile ilgili farklı hayvan türlerinde önceleri, oldukça düşük toksisitesi olan piretroid grubu bazı insektisitlerin toksikokinetik seyri değerlendirilmiştir (23-28). Fakat fenotrinin toksikokinetik eğilimine yönelik çalışmalar ise oldukça sınırlıdır/yetersizdir. İncelenen parametrelerin tümüyle yer aldığı ve tartışıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple mevcut çalışmayla pestisitlerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılım seyrini ortaya koyabilecek pek çok değişken eş zamanlı olarak incelenmiştir. İlerleyen dönemlerde gerçekleştirilecek benzer çalışmalara rehberlik edecek olması bakımından söz konusu sonuçlar önemlilik arz etmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PİRETROİDLER

Piretroidler, sentetik insektisit sınıfında yer alır. Dünyadaki insektisit pazarının % 25'ini oluşturur. Kimyasal yapıları, *Chrysanthemum cinerariaefolium* çiçeğinde doğal olarak bulunan piretrinlerden orijin alır (8, 15). Piretrumun böcek ilacı olarak kullanımı, MÖ 400 yıllarında Perslere kadar dayanır. Temel piretroid yapısı, bir ester bağı ile bir asit ve bir alkol parçasından oluşur. Piretroidlerin, böcek öldürücü etkilerini artırmak, hava ve ışığa karşı duyarlılığını azaltmak için yapılarında değişiklik yapılmıştır (15, 19). İlk piretroid, pestisit olan alletrin 1949 yılında tanımlanmıştır. Bazik bir siklopropan karboksilik ester yapısına sahip alletrin, tip I piretroidtir. Bunlar siyano grubu olmayan piretrinlerin türevleridir. Toksite ve fiziksel özelliklerine göre sınıf I ve sınıf II olmak üzere iki gruba ayrılır. Piretroidler çok çeşitli böcek zararlılarına karşı (*Coleoptera*, *hemiptera*, *diptera*, *hymenoptera*, *lepidoptera*, *orthohoptera* ve *thysanoptera* gibi) etkilidir. Küçük dozlarda böceklere karşı mükemmel etkileri ve memeliler için yüksek güvenli bulunan bir insektisittir. Piretroidlerin ana uygulanma alanları ısı, ışık ve oksijene karşı duyarlılıkları nedeniyle iç mekan kullanımı ile sınırlıdır. Tarımda ayrıca hayvan barınaklarında ve veteriner hekimlikte yaygınca kullanılırlar. Piretroidlerin balıklardaki toksitesi yüksek olduğu için Japonya'da piretroidlerin suda ve çevresinde kullanımı yasaktır veya büyük oranda kısıtlanmıştır. Ticari anlamda fazlaca tüketilen piretroidler arasında alletrin, bifentrin, siflutrin, lambda sihalotrin, sipermetrin, d-fenotrin ve tetrametrin bulunur. Piretroid insektisitler, hem perifer sinir sistemini hem de merkezi sinir sistemini etkiler. Piretroidler Na kanallarının kapanmasını engelleyerek

etki yapar (3, 6, 14, 15). Böcek ilaçlarına karşı direnç 1950’de Kore savaşı’ndan bu yana DDT ve BHC gibi organik sentetik böcek ilaçlarının tarımsal zararlılara ve sağlık zararlılarına karşı kullanılmasının yaygınlaşmasıyla dikkat çekmiştir. Sivrisineklerde çeşitli sentetik piretroidlere direnç mekanizması fizyolojik, biyokimyasal ve genetik anlamda açıklanmıştır. Ev sineklerinde yüksek düzeyde çapraz dirençlilik söz konusudur ve kdr geni direnç başlangıcında rol oynamaktadır. Piretroidlerin kullanımının son yirmi yılda artmış olması çevreden, kapalı ortamdan ve diyetle maruziyet riskini artırmaktadır. Emilen piretroidler hızla metabolize edilir ve vücuttan atılır. Her piretroid farklı bir kinetik yolağa sahiptir, plazma yarı ömrü genelde 8 saatten azdır ve idrarla yüksek oranda metabolit halinde atılır. Bu husus çevresel maruziyet ve sağlığa etkilerinin değerlendirilmesinde önemlidir (2, 6).

2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Piretroidler suda çözünürlüğü ve uçuculuğu düşük, yüksek oktano/su katsayısına sahip, toprak ve tortu parçacıklarına yüksek bağlanma yatkınlığı olan polar olmayan kimyasallardır. Toprak altında, atmosferde ve suda yıkılma yarı ömrü 34,7-165 gündür. Topraktaki yarı ömrü, 55 günden azdır ve kuru toprakta daha hızlı parçalanır. Aerobik bozulma, hidroksilasyon ve oksidasyon şeklindedir. Asit ve nötral pH’da yavaş yıkılma söz konusu iken alkali pH’da bu hızlıdır. Başlangıçta piretroidler, *Chrysanthemum cinerariaefolium*’un kurutulmuş çiçek tozlarından elde edilmiştir. Piretroidler 1 ile 3 asimetrik karbon atomundan oluşur; bu yüzden yüksek kiraliteye (polarize ışığı çevirme özelliği) sahiptir. Piretroidlerin kiralitesi; asit kısmı, alkol kısmı veya her ikisi nedeniyle ortaya çıkabilir. Her biri farklı biyolojik etkiye sahip en az dört stereoizomer içerir ve 2 veya 4 diastereoisomer veya enantimer çiftine sahiptir. Bileşiğin böcek öldürücü aktivitesinde izomerik durum önemlidir. Çoğu bir ester bağı yoluyla aromatik alkollerle bağlanmış siklopropan karboksilik asit gruplarından oluşur. Toksisite ve fiziksel özelliklerine göre iki sınıfa ayrılır. Sınıf I piretroidler temel siklopropan karboksilik ester yapısına sahiptir. Sınıf II piretroidler de siyano grubu bulundurur. Bununla birlikte stereoizomerler, biyolojik sistemlerde enzim ve reseptör seçiciliği sebebiyle metabolik düzeyde farklı toksisiteler sergiler. Moleküler yapıları, izomerik durumları ve lipofilitesi toksisitesini yakından etkiler (3, 29-31).

2.1.2. Etki Şekli

Piretrin ve piretroid insektisitler, hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerini etkiler. Başlangıçta sinir hücrelerini tekrarlayıcı olarak uyarırlar ve ardından DDT’dekine benzer fakat daha belirgin bir etkiyle felce neden olurlar. Piretroidlerin ana etkileri sodyum ve klor kanallarınadır. Piretrin ve piretroidlerin etki mekanizmaları karmaşıktır. Böcekler ve soğukkanlı omurgalılarda vücut sıcaklığının düşmesine neden olur. Voltaj duyarlı sodyum, klor ve kalsiyum kanallarını etkiler ayrıca diğer etkileri de vardır. Sodyum kanallarının normalden daha uzun süre açık kalmasına neden olurlar. Voltaj duyarlı sodyum kanallarının inaktivasyonunu Tip II bileşikler, tip I bileşiklerinden daha çok geciktirirler. Sodyum kanalının açılması/kapanması, membran potansiyeline zıt yönde etkili iki büyük bağımsız kapıyla yönetilir. Zarın normal koşullarda depolarizasyonu sodyum kanalının açılmasına neden olur. Aktivasyon kapısının hızlı açılması ve inaktivasyon kapısının yavaş kapanması; piretroidlerin ana etkisini yani sodyum kanal aktivasyon kapısının kapanmasını geciktirdiğini gösterir. Voltaj bağımlı klor kanallarında piretrin ve piretroidin etkileri beyin, sinir, kas dokusu ve tükürük bezindedir (14, 32, 33). Bu hücrelerin uyarılması protein kinaz C tarafından düzenlenir. Sodyum kanallarının aksine; klor kanal tiplerinin fonksiyonu farklıdır. Piretroidler klor kanallarındaki akışı sınırlar böylece uyarılabilirlik artar. Tip II piretroidler GABA reseptörleriyle etkileşim içindedir. Hem tip I hem de tip II piretroidlerin düşük dozları periferik benzodiazepin reseptörlerini etkiler. Hamam böceği sodyum kanallarına etkisi memeli sodyum kanallarından 1000 kat daha fazladır. Bu da seçici etkinliğinin olduğunu gösterir (1, 34-36).

2.1.3. Dirençlilik

Piretroidler, günümüzde iç ve dış mekan haşere kontrolü için en çok kullanılan pestisitlerdir ve Afrika sıtma hastalığının önlenmesi için önerilen tek kimyasaldır. Eklem bacaklıların kontrolünde böcek ilaçlarının yoğun kullanılması nedeniyle bir çok zararlı popülasyon, bu bileşiklere karşı direnç geliştirmiştir. Ana direnç mekanizması yere serici (kdr direnci) etkisinedir. Dirençlilik sergileyen haşerelerde, böcek sodyum kanalı proteininin bir veya birden fazla noktada mutasyondan kaynaklanan piretroid ve DDT’ye karşı hedef bölge (sodyum kanalı) hassasiyeti azalmıştır. Voltaj duyarlı sodyum kanallarının geçiş kinetiğini değiştirerek sinir sistemine etki ederler.

Dirençlilik böcek sinir sisteminin bu bileşiklere karşı iç duyarlılığının belirgin bir biçimde azalması ile de olur. Sadece piretroidlere değil aynı zamanda benzer etki tarzını paylaşan DDT'ye karşı gelişir (37-39).

Dirençlilik, insektisitlerin uygulama sıklığına, hacmine böcek ve böcek türlerinin doğal özelliklerine bağlıdır. Çok sayıda eklem bacaklılarda tanımlanmıştır. Piretroidlere karşı ilk direnç 1951 yılında karasineklerde (*Musca Domestica* L.) şekillenmiştir. Bu DDT, DDT analoglarına ve piretroidlerin başlangıçta sergilediği paralitik etkilerinedir. kdr terimi, DDT ve piretroid insektisitlere direnç durumlarını tarif etmek için kullanılır. kdr direnç mekanizması, genetik olarak izole edilmiş ve kromozom 3'te yer alan resesif bir faktörden kaynaklanır. Mekanizması, metabolik ve metabolik olmayan direnç şeklindedir. Metabolik olmayan direnç aracılığı ile voltaj duyarlı sodyum kanal sayısında veya duyarlılığında azalmayla; metabolik direnç ise detoksifiye edici enzimler ve oksidazlar aracılığıyla olmaktadır. Metabolik olmayan direncin ifade edildiği dört mekanizma vardır; bunlar; değiştirilmiş yapıdan dolayı sodyum kanallarının duyarlılığının azalması, kanalın kinetiğinde değişiklik sayesinde piretroidlere duyarlılığın zayıflaması, piretroidlerin bağlanacağı duyarlı kanal sayısının düşüşü ve sinir etrafındaki lipid zar kompozisyonunun değişimi şeklindedir. Metabolik olmayan direncin ana formu, kdr ve süper kdr mutasyonlarıdır. kdr tipi direnç sodyum kanallarının duyarlılığını azaltmaktadır. kdr geni süper kdr olarak adlandırılan gelişmiş bir direnç seviyesi kazandıran otozom 3'le eşlenmiştir. kdr direnci genetik olarak para-homolog sodyum kanalına bağlıdır. Ancak para mutasyonun varlığı ve kdr direnci arasında seyrek olarak direnç gözlenmiştir. kdr direncinin önemli bir özelliği, sinerjinin toksitesini gözle görülebilir derecede değiştirmesidir. Sodyum kanalındaki mutasyonlar sivrisinekler dahil olmak üzere çeşitli böceklerde knock-down direnci (kdr) olarak bilinen piretroid direncinden sorumludur. Dang, zika ve sarıhumma virüslerinin başlıca kentsel vektörlerinde (*Aedes aegypti* sivrisineklerinde) bu tip dirençlilik vardır. Metabolik direnç ise bir veya daha fazla enzimin yüksek aktivitesi ile hedefine ulaşmadan ve istenen etkiyi oluşturmadan insektisidin detoksifiye edilmesiyle oluşur. Genetik yapıdaki mutasyon insektisitin hızla metabolize edilmesine yol açar (37, 40, 41).

2.1.4. Toksikokinetiği

2.1.4.1. Emilim ve Dağılım

Çoğu piretroid ürünleri deri yoluyla uygulanır. Uygulamayla ilişkili ağızdan veya solunum yoluyla da zehirlenmeler gözlenmektedir. Lokal uygulanan piretroid insektisitlerin % 2'sinden azı deriden emilir. Piretroidlerin derinin üst tabakasından emilimi ve sistemik dolaşıma geçişi sınırlıdır. Buna karşılık alınan permetrin ve deltametrin dozunun %14-40'ı emilir. Emilen insektisit yavaşça sistemik dolaşıma geçer. Piretroidlerin sistemik dolaşıma geçiş hızı, deriye göre oral veya solunumla maruz kalmada daha hızlıdır. Ağızdan alınan dozun yaklaşık % 40-60'ı emilir. Alımdan sonra, toksisitesi düşük veya toksik olmayan bileşikler yüksek oranda sindirim sisteminde hidrolize uğrar. Vücutta geniş bir dağılım profili izler. Piretroidler lipofiliktir ve bu yüzden yüksek oranda yağ içeren dokularda fazlaca toplanır (yağ ve sinir dokusu gibi). Karaciğer, böbrek ve sütte de birikir. Emilen miktara göre beyine de ulaşır veya orada toplanır. En sonunda yağ, kas ve deriye geçer (9, 42, 43).

2.1.4.2. Metabolizma

Piretrin ve piretroidlerin parçalanması için metabolik yollar çoğu memeli türünde yapısal bazı farklılıklar gösterse de benzerdir. Temelde piretrin ve piretroidler, gastrointestinal kanalda hidrolize edilir ve emilen kısmı aromatik halka oksidasyonu, ester bağlarının hidrolizi ve esasen idrarla atılan çok çeşitli metabolitler üreten konjugasyon reaksiyonları ile hızla metabolize edilir. Bazı trans izomerlerin oksidasyonu daha önemli metabolik yolak olduğu için cis izomerlerden daha önce metabolize edilir. Bu reaksiyonlar karaciğer, böbrek ve diğer organlarda ayrıca sinir dokusunda (az miktarda) oluşur. Ester bağının parçalanması toksitede önemli bir düşüşle sonuçlanır. α -siyano grubunun varlığı, ester bağının hidroliz oranını azaltır ve siyano grubu hızla tiyosyanata dönüşür (9, 44). Piretroidlerin piperonil butoksit, organik fosforlu insektisit veya her ikisi ile birlikte uygulanması insektisit etkinliğini artırır ve $ÖD_{50}$ değerini azaltır. Bu bileşikler suda neredeyse çözünmez ve sinir dokusu gibi yüksek lipid içeriği bulunan yapılarda önemli oranda yayılım gösterir. Memelilerde ağızdan alınan hemen hemen tüm piretroid dozları (ana bileşik ve metabolitleri) birkaç gün içinde idrar ve dışkıyla elime edilir. Bu ilk 12-24 saat içinde gerçekleşir (9, 17, 45).

2.1.5. Kullanımı

Sentetik piretroid insektisitler, çeşitli bitkilerde böcek zararlılarını kontrol etmek için 20 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Ancak bunlar, kolinesterazı inhibe eden insektisitlerin kullanımına ilişkin yasak veya kısıtlamaları takiben daha popüler hale gelmiştir. 2000-2001'de EPA, yaygın olarak uygulanan iki pestisit, klorpirifos ve diazinonun kapalı ortamlarda kullanımlarına yönelik değerlendirmeleri piretroid ürünlerinin piyasaya girmesinde önemli bir artışa yol açmıştır. Sentetik piretroidlerin sıkça kullanım avantajları arasında; oldukça düşük dozlarda yüksek aktivitesi, çevresel ortamlarda kolayca yıkımlanmaları, zararlılara karşı etki spektrumlarının genişliği, dirençlilik sıklığının düşük olması, su ve doğal etmenlerle kolayca uygulandığı ortamdan uzaklaşmaması (lipofilik karakter göstererek bitki yüzeyinde kalması) ve tarım ürünlerinin verimliliğini artırması (pamuk gibi) gelmektedir. Olumsuz yönleri ise tüm zararlılara etkili olamamasıdır. Sürekli kullanımı ise pamuk, çay ve sebze vb. gibi mahsullerde akar oluşumunu arttırır. Balıklar için çok toksiktir. Zira lipofilik özelliği sebebiyle suda çok düşük yoğunluklarda bile balık solungaçlarından güçlü şekilde emilir (1, 8).

Piretroidler çeşitli haşerelere (*Coleoptera*, *Diptera*, *Hemiptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Hymenoptera*, *Lepidoptera*, *Orthoptera* ve *Thysanoptera* gibi) karşı etkilidir. Böcek ilacı olmasının yanı sıra tahıl koruyucu amaçlı da başvurulur. Hayvan barınakları, tarlalar ve yeşil alanlarda kullanılır. Veteriner hekimlikte sıkça başvurulur. Sentetik piretroidler, büyük ve küçük hayvanlarda çok çeşitli ektoparazitlere (pire, bit, akar ve diğerleri) karşı sıkça tercih edilir; sprey, toz, şampuanlar, damlatma, kulak küpeleri, tasma, daldırma çözeltileri ve aerosol dahil olmak üzere farklı formülasyonlarda uygulama alanı bulur. İnsektisidal aktiviteyi artırmak için çoğu piretrin ve piretroidler piperonil bütoksit, N-oktilbisiklohepten dikarboksimit, sülfoksit ve susam yağı gibi sinerjistiklerle birleştirilir. Bazı formülasyonlarda ek böcek öldürücüler, böcek kovucular ve birçok hidrokarbon çözücüler bulunur (6, 9, 10). Sentetik piretroidlerden permetrin ve fenvalerat kenelere karşı etkilidir. Ev, hastane, okul gibi insanların yaşadıkları alanda hamam böceği, tahtakurusu, karınca, örümcek, akrep, bit ve pirelerde kullanılır. Vektörlere karşı halk ve çevre sağlığını korumak için de seçilir. Piretroidler memelilerde az toksik fakat ektoparazitlerde çok toksik olmaları nedeniyle geniş ölçekte başvurulur. Uygulandıkları bölgede uzun süre kalmamaları

avantajdır. Endüstride ahşap, yün ve yün ürünlerini korumada da son derece etkilidirler. Yünde kalıntı bırakır. Bu da yün ve yün ürünlerinin korunması bakımından olumlu bir etmendir. Balık ve arılarda toksitesi fazla olduğu için bu türlerin bulunduğu yerlerde kullanılması pek tavsiye edilmez. Genellikle tek sefer uygulamanın yeterli olması ve ekonomik oluşundan kullanım alanı oldukça geniştir (17, 10).

2.1.6. Zehirliliği

Piretroidlerin ana etki yerleri sodyum ve klor kanallarıdır. Memelilere göre böceklerde 2250 kat daha toksiktirler. Bunda sodyum kanalının duyarlılığı, vücudunun küçük oluşu ve düşük vücut ısısı etkindir. Memelilerde, deriden emiliminin zayıf olması ve hızlı metabolizması nedeniyle toksisitesi düşüktür. Nöral uyarılmayı uzatan iyon kanalı toksinleridir ancak doğrudan sitotoksik değildir. İki tip zehirlenme sendromu görülür. Tip II piretroidler tip I piretroidlerden daha toksiktir. Tip I olanlar belirgin refleks hipereksitabilite ve hafif bir titreme ile paresteziye yol açar. Tip II piretroidler tükürük salgılanması, orta derecede hipereksitabilite, koreotetoz ve nöbetlere sebep olur. Her ikisi de güçlü sempatik aktivasyon üretir. Lokal etkileri de vardır; kontaminasyon deride parasteziye gastrointestinal sistemde tahrişe neden olur. Deriden yavaş emilimi sistemik zehirlenmeyi önler. Hem tip I hem de tip II piretroidler adrenalin ve noradrenalinle birlikte motor bulgulara eşlik eden belirgin adrenalin aktivasyonu üretir. Bu nedenle zehirlenme adrenerjik etkinin şiddetlenmiş hali şeklinde ortaya çıkar (46, 47).

Piretroidlere deri yoluyla maruz kalma en yaygın olanıdır. İnsanlarda dermal uygulanan piretroidlerin biyoyararlanımı yaklaşık % 1'dir. İnsanlarda ağızdan maruziyette emilim çoğunlukla % 36 düzeyindedir. Emilir ve lipofilik özellikleri nedeniyle hızla dağılır. Sistemik dağılımın kontrolü zordur. Diğer böcek ilaçlarıyla zehirlenmelerle karıştırılabilir (organofosfatlar gibi). Tükürük salgısının artışına ve hiperekstabiliteye sebep olur. Ayrıca birçok formülasyonları toksiteye yol açan çözücüler de içerebilir. Kediler piretroidlere karşı çok duyarlıdır. Genelde plazma yarılanma ömrü kısadır. Yetişkinlerde toksisitesi akut nörotoksisite ve kronik kümülatif toksisite şeklindedir. Balıklar çok hassastır. Bu nedenle piretroidlerle göl, akarsu, havuz veya herhangi bir su habitatının kirletmesinden kaçınılmalıdır. Çoğu kuş türlerinin piretroid ve piretrin ürünlerine karşı toleranslı olduğu düşünülmektedir. Egzotik kuş türleri ve sürüngenlerde piretroid toksitesi hakkında sınırlı bilgi vardır (9, 19).

Köpek, kedi ve büyük hayvanlarda klinik belirtiler, hem Tip I hem Tip II bileşikler için benzerdir. Bunlar salivasyon, kusma, titreme, nefes darlığı, halsizlik ve ölümü içine alır. Nöbetler şiddetlidir ve kontrol edilmesi zor olabilir. Toksikoz en çok kedilerde görülür ve belirtileri ayak sallaması, inkoordinasyon, kuyruk titremesi ve kulak ile burun üst kısmının seğirmesidir. Hayvanlar genellikle ya iyileşir veya 72 saat içinde ölür ancak kedilerde daha uzun süreli klinik seyirler görülebilir. Tip I toksitede uyarılara yanıt artar, kas titremesi, aşırı duyarlılık ve ardından felç gözlenir. Tip II bileşiklere yüksek düzeyde maruz kalmalarda belirtiler artan salivasyon, halsizlik ve istemsiz hareketlerdir. Bu pestisitlerin ayrıca insan ve hayvanlarda kardiyotoksik, nörodavranışsal, üreme ve gelişimsel etkileri vardır. Balıklarda yüksek düzeyde zehirlenmeye sebep olan piretroidlerin bazı ülkelerde kullanımı su sistemlerinin çevresinde (örneğin kapalı ortamda pet balık içeren su tankı, çeltik tarlalarının etrafı ve balık havuzlarında) büyük oranda sınırlandırılmış veya yasaklanmıştır. Zira tarımsal kimyasalların balık toksisitesi $ÖD_{50}$ değerlerine bağlı, olarak A ($>10\text{ppm}$), B ($0,5-10\text{ppm}$) ve C ($<0,5\text{ppm}$) sınıflara ayrılmıştır. Bal arılarının duyarlılığı nedeniyle, muhtemel toksik etkilerden kaçınmak için çevresel ortamda kovan hasarını en aza indirecek miktarda kullanılması gerekir. Zehirlenme her zaman akuttur. Subkronik veya kronik toksikoz tanımlanmamıştır. Piretroidlerde topikal alerjik reaksiyonlar yaygındır fakat anafilaktik reaksiyonlar nadir görülür (6, 9, 46, 48, 49).

2.1.7. Tedavi

Piretroid zehirlenmeleri için özel bir antidot yoktur. Genelde hayvanlar semptomatik olarak tedavi edilir. Küçük ve büyük hayvanlarda piretroid toksitesinin tedavisi emilimin önlenmesi, nöbetlerin kontrolü ve semptomatik destekleyici yöntemleri içine alan temel yaşam destek uygulamaları şeklindedir. Muhtemel maruziyette yağlı besin öğelerinden uzak durulmalıdır çünkü bunlar piretroid emilimini artırır (9, 19). Dermal maruz kalmada asıl tedavi hayvanı düşük yoğunlukta deterjan ve suyla yıkamaktır. Hayvanlara da benzer uygulanmalar yapılır. Piretroidler ileri yoğunluklarda, deriye geçiş gösterir bu da su ve sabunla yıkanarak giderilemez. Ağızdan maruz kalmada; yemden 1-2 saat sonra ise kusturucu ilaçlar veya gastrik lavajla mide boşaltılabilir. Aktif kömür, tuzlu sürgüt veya sorbitol sindirim sisteminden emilimi sınırlar ve eliminasyonu hızlandırır. Destekleyici amaçla olarak diazepam veya barbituratlar kullanılır. Fenotiyazin sakinleştirici amaçla kullanılmamalıdır. Zira nöbet eşiğini

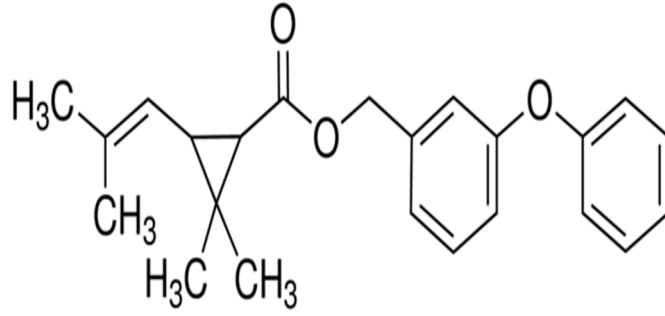
düşürebilir. Atropine tükürük salgısını veya intestinal hareketliliği kontrol etmek için başvurulabilir. Düşük toksisiteleri nedeniyle genellikle prognozu iyidir. Metokarbamol kedilerde gerekli olabilir (55-220 mg/kg damar içi). Dozun üçte biri bolus (2 mL/dk'ya kadar) olarak uygulanır. Bu kas gevşemesi için yeterlidir ve idame doz daha uzun sürede verilir. İlacın dozu 330 mg/kg/güne kadar çıkarılabilir ve ihtiyaç duyulursa diazepam ile birlikte kullanılabilir. Damar içi infüzyon şeklinde propofol veya gaz anestezisi de bazı koşullarda değerlendirilir. Tedavi genellikle semptomatik ve destekleyicidir. Vücut ısı ve kan şekeri izlenmelidir (19, 42).

2.2. FENOTRİN

Fenotrin sentetik piretroid ailesinden tip I pestisitlerdir. 1977 yılından beri böcek ilacı olarak pazarlanmaktadır. Piretroid insektisitler, krizantem çiçeklerinden elde edilen piretrin adı verilen pestisitlerin aktif bileşikleriyle yakından bağlantılıdır. Çoğu sentetik piretroid insektisit gibi fenotrin de benzer yapıya sahip olmakla birlikte yapısında farklı stereoizomer karışımlarını içine alır. Rasemik fenotrin ilk 1969 yılında sentezlenmiş ve dört stereoizomerin karışımıdır. d-fenotrin ise 1R, cis ve 1R, trans izomerlerin 1:4 karışımıdır. d-fenotrin ticari olarak temin edilebilen tek üründür (50, 51).

2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özelliği

Fenotrinin kimyasal adı, 3-fenoksibenzil-(1R)-cis-trans-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)-siklopropan karboksilatıdır. d-fenotrin ve fenotrinin kimyasal yapısı benzerdir ancak izomerik konfigürasyona göre farklılık gösterir. Bir piretroid insektisit olan fenotrin, 40: 10: 40: 10 oranında dört-optik ve stereo izomeri ([1R, trans], [1R, cis], [1S] ve [1S, cis]) 3-fenoksibenzil krizantem içerirken; d-fenotrin, $\geq 95\%$ 1R izomeri bulundurur ve yapısında 1R-cis ve 1R-trans izomerleri vardır. 1R-trans izomeri 1R-cis izomerinden daha toksiktir. Fenotrin kullanılan yaygın isimdir. Ticari isim d-fenotrin için sumitrindir. Moleküler formülü $C_{23}H_{26}O_3$ 'dir. Moleküler ağırlığı 350,46 g/mol'dir. Kaynama noktası 290 °C'dir. Açık sarı veya sarı kahverengindedir. Özgül ağırlığı, 20 °C'de 1,06; 25 °C'deki suda daha az çözünür (0,0097 mg/l) ancak çoğu organik çözücüde (metanol, hekzan, aseton, ksilen gibi) çözünürlüğü iyidir. Hafif ve alkali ortamda kararsızdır. Düşük buhar basıncına ($1,43 \times 10^{-7}$ mmHg 21°C'de) ve Henry katsayısına ($6,80 \times 10^{-6}$ atm-m³/mol) sahiptir. Fenotrin için oktanol/su katsayısı $1,03 \times 10^6$ 'dır. Havada oldukça kararludur ancak doğal piretrinler kadar çabuk yıkımlanmasa da ışığa duyarlıdır. Alkali koşullarda ise kararsızdır (18, 52-55).



Şekil 2.1. Fenotrinin kimyasal yapısı (4, 53).

2.2.2. Etki Şekli

Fenotrin, zararlıları doğrudan temas ve ağızdan alımla öldürür. Merkezi ve çevresel sinir sistemini etkileyen tip I piretroiddir. Memelilerde toksisite genellikle böceklerden daha düşüktür çünkü düşük sıcaklıklarda sodyum kanallarına daha güçlü etki ederler. Böceklerin ve diğer omurgasızların vücut sıcaklığı, memelilerin yaklaşık 10 derece altındadır. Daha yüksek sıcaklıkları piretroidin artan düzeyde metabolik yıkımlanmalarına katkıda bulunur. Böceklerin sodyum kanallarını normal zamanlama eşiklerinin ötesinde açık kalmaya zorlayan, sinir iyon kanallarında tekrarlayıcı etkilere neden olan felç ve ölüme yol açan sinir uyarıcısıdır (18, 50).

2.2.3. Toksikokinetiği

Ayrıntılı toksikokinetik çalışma verileri mevcut değildir. Sınırlı bilgiler mevcuttur. Fenotrin diğer piretroidler gibi ağızdan alımı takiben dolaşıma geçer. Solunum sisteminden de maruziyeti müteakip hızla emilir. Dermal yolla emilim oldukça zayıftır. Fenotrin dahil tüm piretroidler lipofiliktir. Solunması ve emilmesinin ardından kimyasal madde vücuttaki yağ dokuda hızla dağılır. Memelilerde esasen ester bağındaki hidrolizi müteakip alkolün oksidasyonu ve ardından da konjugasyon reaksiyonu (3-fenoksibenzoik asidin glisin ile konjugasyonundan) ile indirgenir. Ortak üriner metabolit trans krisantem dikarboksilik asit (trans-CDCA)'dir. Trans-CDCA, bazı piretroid insektisitlerinin maruziyet miktarının değerlendirmesi için bir biyobelirteç olarak kullanılır. Oral uygulamadan sonra beyin, karaciğer, böbrek ve kanda tespit edilen d-fenotrin metabolitleri, azalan sırada 3-fenoksibenzil alkol, 3-fenoksibenzoik asit ve 3-(4'-hidroksi) fenoksibenzoik asittir. İdrarla uygulanan dozun yaklaşık % 57'si ve dışkıyla yaklaşık % 44'ü atılır. Bu yaklaşık 6 gün içinde % 96 oranındadır. Cis izomerinin atılımı dışkıda % 74, idrarda % 22 iken trans-izomer için bu dışkıda % 21 ve

idrarda % 75 düzeyindedir. Vücutta diğer piretroidler gibi fenotrinin de aşırı birikimi ve kalıcılığı beklenmez çünkü normal şartlarda hızla metabolize olur (18, 50, 56, 57).

2.2.4. Zehirliliği

Hayvanlarda fenotrinin akut toksitesi çok düşüktür. Zehirlenme belirtileri arasında; fibrilasyon, titreme, yavaş solunum, tükürük salgısında artış, ataksi ve felç sayılabilir. Semptomlar 0,5-1 saat içinde çıkar ve zamanla azalır. İnsanlarda fenotrine solunumla maruz kalmanın ardından klinik belirtiler lokal veya sistemik olabilir. Rinit, hapşıрма ve oral mukozal ödem görülür. Alt solunum yolu reaksiyonu öksürük, nefes darlığı, hırıltı ve göğüs ağrısıdır. Memelilerde toksitesi düşüktür. Balıklar ve arılar için ise toksiktir. Hafif göz iritandır fakat ciltte tahriş edici etkisi yoktur. Kuş türlerinin çoğunda zehirli değildir. Doğrudan/şiddetli düzeyde DNA'ya zarar verici ve kanserojen özelliği yoktur (18, 50, 57, 58).

2.2.5. Dirençlilik

Haşere direnci, genellikle öldürücü olan insektisit maruziyetlerinde hayatta kalmalarını sağlayan genetik olarak belirlenmiş özelliklerle ortaya çıkar. Hamamböceği, yaprak biti, sivrisinek ve bitlerde fenotrine karşı dirençlilik söz konusudur. Direnç oranı (dirençli bir haşerenin öldürülmesi için ihtiyaç duyulan pestisit miktarı ile hassas olanı öldürmek için gereken miktar arasındaki oran), hem hamamböceği hem de bitlerde 50'nin üzerinde olabilir. Permetrin dirençli baş bitlerinin tümü (direnç oranı 52-88) aynı zamanda fenotrine de dirençlidir (direnç oranı 40-48). Sinerjist piperonil butoksit, bazen dirençli haşereleri öldürmek için kullanılır ancak her zaman başarılı olmaz. Bir piretroid insektisine dirençli pestler çoğu zaman birçok piretroide de dirençlidir. Bu canlıların pestisite maruz kalmadan fenotrine karşı direnç geliştirebilecekleri anlamına gelir. Dirençliliğin, hem kdr hem de metabolik (monooksijenaz) direnç şeklinde olduğu bilinmektedir (51, 59, 60).

2.2.6. Kullanım Alanları

Fenotrin kapalı ortamlarda haşerelere karşı kullanılan bir pestisittir. Sera, ev, bahçe ve dinlenme alanlarında kullanılmak üzere formüle edilmiştir. Vektör kontrolü için halk sağlığı alanında özellikle iç ve dış mekanlarda sivrisineklerle mücadele için seçilmektedir. Tahıl depolama yerlerinde böcekleri ve bitleri öldürmek amacıyla da tercih edilir (51, 50).

2.3. TOKSİKOKİNETİK

Toksikokinetik, toksisite çalışmaları sırasında veya bunları taklit eden koşullar altında (tür, süre, doz seviyesi, vb.) hayvanlarda gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalar olarak tanımlanmaktadır. Toksikoloji çalışmaları, maruziyetin uygulanan dozu yansıtır yansıtmadığını teyit etmek için yapılır. Özellikle belirli dozda toksisitenin olmayışının, bileşiğin zararsızlığından mı yoksa zayıf biyoyararlanımından mı kaynaklandığını bilmek önemlidir. Toksikoloji çalışmalarının yanı sıra bileşik ve metabolitler hakkında daha fazla bilgi edinme gerektiğinde farklı toksikokinetik çalışmaların gerekliliği hasıl olabilir. İlaç analizi için biyolojik materyal seçimi, metabolitlerin uygunluğu ve hangi doz seviyelerinin en fazla farmakokinetik incelemeyi gerektirdiği gibi faktörlere dikkat edilmesi gerekir (61, 62). Zaman içinde çeşitli toksikokinetik modeller geliştirilmiştir; hepsi insan/hayvan organizmasında bileşiklerin dağılımının sanal gösterimidir. Bir toksikokinetik analiz için tercih edilen model seçimi amaçlanan uygulamaya ve mevcut verilere bağlıdır. Yaygın olarak kullanılan modeller; klasik toksikokinetik modeller (geleneksel model) ve fizyolojik modellerdir. Klasik toksikokinetik/farmakokinetik modeller, farklı maruz kalma koşullarında ana bileşiklerin ve metabolitlerinin zaman dilimi içinde yoğunluklarını tahmin etmek için kullanılır. Toksikolojide farmakokinetik modelleme ile yapılan çalışmaların çoğu farklı dozlarda dokulardaki kimyasal konsantrasyonların zamana bağlı değişimini yansıtır. Bu zaman dilimi eğrileri, daha sonra kinetik parametrelerin dozla ilişkisini belirlemek için veri tabanlı kompartmanlı farmakokinetik modellerle analiz edilir. Bu modellerdeki bölmeler; doğrudan hayvanın anatomisine, fizyolojisine veya biyokimyasına karşılık gelmez. Bu veri esaslı bölmesel toksikokinetik/farmakokinetik yaklaşımlar farklılıkların doz ile ilişkisini inceleme açısından önemlidir (22, 63).

2.3.1. Klasik Toksikokinetik Modeller

Klasik toksikokinetik modellerde vücut birbirine bağlı bir kaç bölmeyle temsil edilir (en fazla üç bölüm). Her bölme kimyasalın bir şekilde dağıldığı varsayılan sanal bir alandır. Yani kompartmanlar ilgili türün anatomisini yansıtmaz. Bölmeler arasında kimyasalların geçişi bir dizi diferansiyel denklemle açıklanır. Tipik parametreler bölme hacimleri, bölmeler arası geçiş katsayıları ve atılım oranlarıdır. Bölme sayısı ve parametreler modelin toksikokinetik verilere uygulanmasıyla çıkarılır. Modellemeler kullanılırken yaygın olarak, öncelikle tek bölmeli model değerlendirilir uygunluk yoksa

modele yeni bölmeler eklenir ve uyum sağlanana kadar bu sürece devam edilir. Klasik kompartman modellerinin analizinden elde edilen parametre değerleri, verilere bağlıdır ve organizmadaki gerçek fizyolojik hacimleri veya akışları temsil etmez. Örneğin belirli bileşiğin dağılım hacmi, vücut hacminden çok daha büyük olabilir. Bu nedenle bu modeller genellikle amprik ve veri tabanlı sanal modeller olarak adlandırılır. Fizyolojik uyumluluktaki eksiklik göz önüne alındığında; bu modellerin tür, maruz kalma yolları veya maruz kalma koşullarına dayalı kinetik sonuçları değişkenlik gösterir. Klasik modeller bir bileşiğin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı hakkında bilgi toplanması ve zaman içindeki kan/plazma konsantrasyonunun seyrinin incelenmesinde en basit yoldur. Bu bölmelere açık modeller de denir çünkü kimyasallar için bölmeler arası geçişte bir sınırlama yoktur. Kimyasal madde bir bölmeden diğerine serbestçe geçer (22, 62, 64).

2.3.2. Tek Bölmeli Model

Tek bölmeli dışarıya açık model, tüm vücudu kinetik olarak homojen bir ünite şeklinde kabul eden en basit modeldir. Bu modelde plazmadaki kimyasal ile diğer vücut sıvıları arasındaki dağılımda dengeye hızla ulaşılır. Tek bölmeli modelde, en basit toksikokinetik değerlendirme intravenöz enjeksiyondan sonra birkaç farklı zaman noktasında kan kimyasal bileşik düzeyi ölçülür. Genellikle elde edilen veriler, zamana karşı plazma yoğunluklarının logaritmaları olarak çizildiğinde düz bir çizgiye denk gelir (21, 22). Matematiksel anlamda, bu zaman içinde plazma konsantrasyonundaki düşüş aşağıdaki matematiksel ifadelerle temsil edildiği gibi basit bir üsttel kalıpla da ifade edilebilir. Bu formül $C=C_0e^{-k_{el}t}$ şeklindedir. C, enjeksiyondan sonra t zamanında plazma ilaç konsantrasyonudur. C^0 , enjeksiyondan hemen sonra elde edilen plazma konsantrasyonudur. k_{el} , eliminasyon sabitesi/hızıdır (21, 64, 65).

2.3.3. İki Bölmeli Model

İki bölmeli dışarıya açık model, vücudun merkezi bölme ve çevresel bölme olmak üzere iki bölümden oluştuğunu varsayar. Merkezi bölmede kan, karaciğer, böbrek, akciğer, kalp ve beyin gibi yüksek oranda perfüze olmuş organlardan oluşur. Cilt, kaslar, kemik ve kıkırdak gibi daha az perfüze olmuş dokular çevresel kompartmanı içine alır. İlaç/toksik madde damar içi uygulandığında doğrudan merkezi bölmeye gider daha sonra çeşitli dokulara dağılarak hızla dengeye gelir. Kimyasalların eliminasyonu merkezi bölmede olur çünkü ilaç atılımında rol oynayan ana organlar (örneğin

karaciğer, böbrek gibi) burada bulunur. İlaçların periferik bölgeye dağılımı yine kan yoluyla ve yavaş yavaş gerçekleşir. Bazı toksik maddelerin intravenöz uygulanmasından sonra zamana karşı plazma yoğunluğu yarı logaritmik grafiği bu modelde düz çizgi vermez. Bu gibi durumlarda toksik maddenin belirli dokulara alınması ve ardından plazmadaki konsantrasyonunun dengeye gelmesi biraz zaman alır. Bu nedenle de vücuttaki maddenin kinetiğinin tanımı için çok bölmeli modele ihtiyaç vardır. Vücuda ağızdan veya damar içi yolla giren ve iki bölmeli modele göre dağılım eğilimi gösteren herhangi bir kimyasal için plazmadaki kimyasalın konsantrasyonundaki değişim oranı üç parametreyle tanımlanır. k_a emilme katsayısı, α dağıtım katsayısı ve β eliminasyon katsayısıdır (22, 65).

2.3.4. Fizyolojik Toksikokinetik Model

Fizyolojik temelli toksikokinetik (PBTK) veya fizyolojik temelli farmakokinetik (PBPK) modeller, kimyasal maddelerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımının kantitatif tanımlarıdır. PBTK modeller, toksikoloji deneyleri tasarlamak ve risk değerlendirmeleri için gerekli bir yöntem olarak kullanılır. Fizyolojik farmakokinetik modeller organ hacmi, organ perfüzyon hızı, dokuya bağlanma, membran geçirgenliği, organ metabolizma hızı vb. gibi fizyolojik parametreler kullanılarak türlerin gerçek anatomisi ve fizyolojisine dayanarak tasarlanır (66, 67). PBPK model, 1924 yılında Haagart tarafından ortaya konulmuştur. PBPK model vücut fizyolojik anlamda ilgili bölümlere/ana organları bölerek o bölmedeki maddenin durumunu tanımlar ve her bölme farklı bir diferansiyel denklemi içine alır. PBPK model de klasik toksikokinetik modellerde olduğu gibi bir kompartman modelidir. Fakat bölmeler fizyolojik, fizikokimyasal ve biyokimyasal süreçlerin matematiksel tarif edildiği gerçek doku ve organ boşluklarını ve fiziksel hacimlerini temsil etmesi nedeniyle klasik kompartman modellerden farklıdır. PBPK modelin üç tipi vardır; bunlar kapalı döngü sirkülasyon konsepti kullanan tüm vücut PBPK modelleri, ayrılmış vücut sistemlerindeki kısmi PBPK modeller ve ilaçların fizyolojik/biyokimyasal parametrelerini kullanarak hepatik eliminasyonu açıklayan PBPK modellerdir. Her bölme (doku/organlar) için kütle dengesinin matematiksel tarifi ilaç emilim, dağılım, metabolizma ve atılımına bağlı olarak değişir. Örneğin, doğrusal ya da Michaelis-Menten denklemlerini karaciğer metabolizmasını tanımlamak için kullanabilir. Her bölmede matematiksel denklemler kütle transferi yasasından türetilir. PBPK modelde iki parametre grubu

vardır. İlaça özgü olanlar ve fizyolojik parametreler. İlaça özgü parametreler, dokudan plazmaya kadar farklı katsayıları, metabolizma hız sabitelerini ve plazma proteinlerine bağlanma sabitelerini içine alır. Değerler, in vitro ve in vivo deneyler veya nicel yapıya dayalı ilişkiler veya allometrik ölçmeye dayalı teorik hesaplamalarla bulunur. Fizyolojik parametreler kardiyak output, bölgesel ve doku kan akım hızları, kan hacimleri, farklı dokular ve diğer allometrik parametreleri kapsar. PBPK modellenme farmakolojik ve toksikolojik araştırmalarda büyük ilgi çekmiştir. Uygulamaları erken ilaç keşfi ve gelişimi, doz tahmini ve ilaç-ilaç etkileşimini içerir. Modelin insan ve hayvan farmakokinetik verilerinin daha iyi değerlendirilmesine katkısı vardır. Fizyolojik (doku hacimleri ve kan akış oranları), fizikokimyasal ve biyokimyasal (metabolizma, protein bağlanma affinitesi) değişimler farmakokinetiği/toksikokinetiği güçlü şekilde değiştirir. Ayrıca yaş ile ilgili unsurlar da farmakokinetiği etkiler. Bu faktörlerin farmakokinetik etkilerini öngörmek için de başvurulur (67, 68).

2.3.5. Toksikokinetik Çalışma Prensipleri

Toksikoloji çalışmalarında kullanılan türler toksikokinetik çalışmalarda da kullanılır. Gruplar her bir türün bir cinsiyetini (örneğin erkek rat, erkek tavşan gibi) içine alır. Eğer cinsiyet farklılığından kaynaklanabilecek değişimler varsa diğer cinsiyette de toksikokinetik çalışma gereklidir. Yaşın kimyasal maddelerin toksikokinetiğe etkisini inceleyen çalışmalar dışında, genelde yetişkin sağlıklı 10-12 haftalık hayvanlar tercih edilir. Her analiz noktası için en az üç veri örneği elde etme adına toksikokinetik çalışmalara yeteri kadar hayvan dahil edilmelidir. Toksikolojik çalışmalarda kullanılan veya ön görülen benzer dozlar kullanılmalıdır. Damar içi uygulamalarda kanın yanı sıra ayrıca doku örnekleri (yağ, kas, karaciğer ve böbrek) de alınabilir. İncelenen kimyasal için bir hedef organ veya doku biliniyorsa bunun da örneklenmesi gerekir. Numune alma süreleri kimyasalın metabolize olma/atılma hızına ve analitik yöntemin hassasiyetine göre değişkenlik gösterir. Damar içi uygulama için örnekler 8-12 zaman noktasına toplanmalıdır. Örneğin, belirli bir dozda kimyasalın plazma yoğunluğu yaklaşık 24 saatte analitik yöntemin tespit sınırına inerse; örnekler 5, 10, 20, 40 ve 60. dakikada ile 2, 4, 6, 8 ve 24. saatlerde alınabilir. Bu dönemlerde farklı birkaç zaman noktasında analiz için dışkı da toplanmalıdır (22, 69-71). Midenin yüksek oranda su tutma kapasitesinden dolayı ağızdan damar içi uygulamadan daha yüksek dozları vermek mümkündür. Toksikokinetik çalışmalar için ana bileşiğin ağızdan emilme

derecesinin bilinmesi koşuluyla, atılım ve klirens değerleri hakkında önemli bilgiler elde edilir. Ratlara, gine domuzlarına ve farelere uygun entübasyon iğnesi takılmış bir şırınga kullanılarak gavaj yoluyla kimyasal madde verilir. Tavşanlarda, çene bir aparat ile açık tutulur ve mideye polietilen bir kanül ile kimyasal ilaç verilir. Kuvvetli asit ve bazlar test bileşiğini çözmek için kullanılmamalıdır ve dozlama çözeltisinin pH değeri 7'ye yakın olmalıdır. Kimyasal maddeyi çözmek için kullanılan su veya çözücü/su hacmi düşük tutulmalıdır. Fazla miktarları mideyi bozabilir ve hızlı gastrik boşalmaya neden olabilir. Uygulanabilecek maksimum sulu çözelti hacmi yaklaşık 5 ile 10 mL/kg'dır. Bolus intravenöz dozu, kimyasalların biyolojik sistemde dağılım ve elimine edilme kinetiği hakkında bilgi almak için en önemli tekniktir. Sulu veya suyla karışabilir solventler kullanılması durumunda maksimum doz hacmi sıvılar için yaklaşık 2 mL/kg ve çözücü-sulu karışımlar için 1 mL/kg'dır. Gerekirse çözelti sodyum klorür ilavesi ile izotonik hale getirilebilir. Bu tür çalışmalarda iki önemli parametre dikkate alınır. İlki ilacın/zehirin sıfır zamanında verildiğinin varsayılması ve dozun % 100 intravenöz olması, perivasküler bölgeye çıkmamasıdır. Sıçanların kuyruk damarları enjeksiyon için uygundur. Anestezi altında ayrıca femoral ven damarları da daha güvenli damar içi uygulama imkanı sağlar. Aynı kanül, bileşiğin kanüle bulaşmaması koşuluyla sonraki örneklemeler için de kullanılabilir. Kulak lobunun çevresindeki damarlar tavşanlarda, damar içi dozlama sağlamak için yeterli büyüklük ve görünürlüktedir (21, 71, 72).

2.3.6. Toksikokinetik Terimler

Toksikokinetik hesaplama yöntemleri içinde pek çok parametre değerlendirilmektedir. Bu parametreler, ilacın/zehirin farklı yollarla maruziyetiden sonra emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı içine alan ve bu konuda fikir veren parametrelerdir (21, 22, 69). Aşağıdaki tabloda (Tablo 2.1) toksikokinetik çalışmalarda sıklıkla hesaplanan/başvurulan bazı parametreler ve bu parametrelerin anlamları yer almaktadır.

Tablo 2.1. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları (21, 22, 69).

A_1, A_2, A_3	Matematiksel katsayılar, merkezi ve çevresel bölmedeki ilaç/zehir miktarı/yoğunluğu (ng/ml, μ g/ml).
Cl_T	Birim zamanda ilaçtan/zehirden temizlenen plazma hacmi (ml/dk.kg veya L/saat.kg).
D	Uygulama dozu
$EAA_{0 \rightarrow \infty}$	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinde 0'dan ∞ 'a kadarki zamanda eğrinin altındaki alan (ng.saat/ml, μ g.saat/ml)
$EAA_{0 \rightarrow t}$	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinde 0'dan t'a kadar zamanda eğrinin altındaki alan (ng.saat/ml, μ g.saat/ml)
F	Sistemik biyoyararlanım
k_0	Sıfır derece infüzyon hızı (saat ⁻¹)
k_{10}	Merkezi bölmeden atılma hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_{12}	İki bölmeli modelde merkezi bölme ve çevresel bölme arasındaki birinci derece geçiş hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_{13}	Merkezi bölmeden zor girilebilir çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_{20}	Kolay girilebilir çevresel bölmeden dönüşümsüz atılma hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_{21}	İki bölmeli modelde merkezi bölme ve çevresel bölme arasındaki birinci derece geçiş hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_{30}	Zor girilebilir çevresel bölmeden dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_{31}	Zor girilebilir çevresel bölmeden merkezi bölmeye doğru geçiş hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_a	Emilmeli verilmede (Dİ yol hariç diğer yollar) birinci derece emilme hız sabitesi (saat ⁻¹)
$k_{e(m)}$	Metabolit atılma hız sabitesi (saat ⁻¹)
k_e, λ_z, k_{el}	Çeşitli yollarla atılan ilacın/zehir atılma hız sabitesi (saat ⁻¹)

Tablo 2.1. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları (21, 22, 69)
(Devamı).

k_m	Metabolit oluşum hız sabitesi (saat ⁻¹)
MRT	Ortalama kalış süresi (zehirin/ilacın vücuttan yaklaşık % 63,2'sinin atılması için gereken süre (saat)
T	Tek bölmeli modelde infüzyonun kesildiği zaman
$t_{1/2}$	İlacın/zehirin yarı ömrü (saat)
$t_{1/2(m)}$	Metabolit atılma yarı ömrü (saat)
$t_{1/2a}$	Uygulama yerinden emilme yarı ömrü (saat)
$t_{1/2ke}$	Tüm atılma yolları ile atılma yarı ömrü (saat)
t_{doruk}	Plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi (saat)
V_1	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen merkezi bölmenin dağılım hacmi (ml/kg, L/kg)
V_2	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen çevresel bölmenin dağılım hacmi (ml/kg, L/kg)
V_d	Görünür dağılım hacmi (L/kg)
V_{dss}	Kararlı durum dağılım hacmi (ml/kg, L/kg)
$V_{d_{alan}}$	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde β -dönemi veya EAA'a göre elde edilen görünür dağılım hacmi (ml/kg, L/kg)
Y_{doruk}	Plazma doruk ilaç yoğunluğu (ng/ml, μ g/ml)
Y_p	t zamanında plazma ilaç/zehir yoğunluğu (ng/ml, μ g/ml)
Y_s^0	Tek dozda Dİ yolla verilen bir ilacın/zehirin sıfır zamanda plazma yoğunluğu (ng/ml, μ g/ml)
α, λ_1	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinin dağılma dönemi hız sabitesi (saat ⁻¹)
β, λ_2	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinin atılma dönemi hız sabitesi (saat ⁻¹)
γ, λ_3	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinin atılma dönemi uç kısmının hız sabitesi (saat ⁻¹)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. CİHAZ, MALZEME VE KİMYASALLAR

3.1.1. Cihaz ve Malzemeler

1. Gaz kromatografi (Agilent 6890N)
2. Otomatik örnekleyici (Agilent 7683B)
3. Santrifüj (Sigma 3K30)
4. Vorteks (Heidolph Reax top)
5. Su banyosu (Nüve BM402)
6. Azot altında uçurma sistemi (Miulab, NK200-1B)
7. Hassas terazi (Sartorius BP121S)
8. pH metre (Mettler Toledo)
9. Manyetik karıştırıcı (Heidolph MR Hei-Standart)
10. Deiyonize su cihazı (Millipore Milli-DI)
11. Buzdolabı (Profilo BD 2663TM)
12. Derin dondurucu (Arctiko ULUF 550-2M -80 °C)
13. Otomatik pipet (Finnpipette 10-100 µl, 100-1000 µ l, 1-10 ml)
14. Balon joje (25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 1000 ml)
15. Cam pipet (1 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml)

16. Beher (25 ml, 50 ml)
17. Mezür (25 ml, 50 ml, 100 ml, 1000 ml)
18. Erlenmayer (250 ml, 500 ml)
19. Cam Tüp (5 ml, 10 ml) (Antikoagulantlı, antikoagulantsız)
20. Vida kapaklı cam tüp (5 ml, 10 ml)
21. Ependorf tüp (1,5 ml)
22. Vial (Agilent AGT-5182-0714)
23. Tüp tutucu
24. Kanül
25. Pipet ucu (10 µl, 100 µl, 1000 µl)
26. Tartım çubuğu

3.1.2. Kimyasallar

1. Fenotrin standardı (Sigma 36193 Pestanal[®], analitik standart)
2. Aseton (Merck 1.00014.2500)
3. n-Hekzan (Merck 1.04368.2500)
4. Dimetil sülfoksit (Merck 8.02912.1000)
5. Helyum gazı (% 99,9999 saflıkta)
6. Azot gazı (% 99,9999 saflıkta)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hayvan Materyali

Söz konusu çalışma kapsamında 14 adet Yeni Zelanda ırkı 2-2,5 kg ağırlığında dişi tavşan kullanılmıştır. Hayvanlar toksikokinetik deneme öncesinde her birinde 7 hayvan olacak şekilde iki eşit gruba ayrılmıştır. Özel hayvan kafeslerinde barındırılmış ve her bir kafese en fazla iki hayvan konulmuştur. Uygulama öncesi ve sırasında, tavşan yemi (ham protein % 17, ham selüloz % 10,5, ham yağ % 3,25) ve su hayvanların önlerinde sürekli bulundurulmuştur. Hayvanların hepsi deneme süresinde aynı koşullarda (22-24 °C 12 saat aydınlık/karanlık) tutulmuştur.

3.2.2. Gruplar

Bütün uygulamalarda fenotrin standardı dimetilsülfoksit içinde 10 mg/0,2 ml yoğunluğunda çözdürülerek hayvanın canlı ağırlığı esas alınarak toksikokinetik dozu tespit edilmiştir (Tablo 3.1). Her iki gruba da fenotrin 10 mg/kg.ca dozunda verilmiştir. İlaç birinci gruba damar içi (kulak venasından), ikinci gruba ise sonda ile ağızdan tek sefer uygulanmıştır. Deney öncesinde ve ardından damar içi ve ağızdan uygulamayı takiben 0,083., 0,25., 0,5., 0,75., 1., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 36. ve 72. saatlerde hayvanların kulak venasından heparinli tüplere kan alınmıştır. Kanlar bekletilmeden santrifüj edilerek (3000 rpm 10 dakika +4 °C’de) plazmaları çıkarılmış ve ependorf tüplere aktarılmıştır. Örneklerin analizleri gerçekleştirilinceye kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklanmıştır. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (Karar No: 16-074) alınmıştır.

Tablo 3.1. Toksikokinetik çalışmada kullanılan fenotrinin doz ve uygulama çizelgesi.

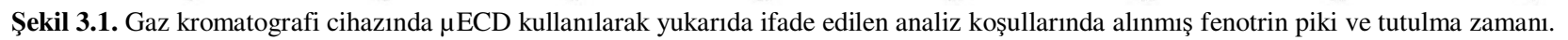
Grup	Uygulanan Bileşik	Uygulama Dozu	Uygulama Şekli	Uygulama Süresi	Kullanılan Taşıt Madde-Hacmi
Grup 1	Fenotrin	10 mg/kg.ca	Damar İçi	Tek sefer	DMSO-0,2 ml/kg.ca
Grup 2	Fenotrin	10 mg/kg.ca	Ağız	Tek sefer	DMSO-0,2 ml/kg.ca

3.2.3. Plazma Fenotrin Analizi

Plazma fenotrin analizinde, Yavuz ve ark (73)’nın bildirdiği yöntem esas alınmıştır. Yöntem uyarınca 0,5 ml plazma alınarak üzerine 2,5 ml hekzan/aseton (8:2, v/v) karışımı eklenmiştir. Ardından tüpler, 3 dakika süreyle vortekslenmiş ve soğutmalı santrifüje yerleştirilerek +4 °C’da 3000 rpm’de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüjden çıkarılan tüplerin üst fazından 1,5 ml alınarak başka bir tüpe aktarılmış ve azot gazı altında uçurulmuştur. Takiben tüplere 1 ml n-hekzan ilave edilmiş, vortekslenmiş ve viallere konulmuştur. Vialler gaz kromatografinin otoörnekleyicisine yerleştirilerek ölçümler gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerde Wang ve ark. (74), Hunter ve ark. (75) ile Mekebri ve ark. (76)’ın tanımladıkları yöntemler esas alınmış ve bazı uyarlamalar yapılmıştır. Fenotrin analizinde bu yöntemler esas alınarak oluşturulan gaz kromatografisindeki çalışma şartları Tablo 3.2’de verilmiştir. Bu şartlarda söz konusu metodlar kullanılarak (ekstraksiyon ve analiz) gaz kromatografide alınan fenotrin piki ve bu pikin tutulma zamanı Şekil 3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Ekstraksiyonu müteakip plazma fenotrin analizinde kullanılan gaz kromatografisi koşulları.

Cihaz Bölümü	Şartlar
Enjeksiyon Bölümü	
Enjeksiyon modu	Splitless
Taşıyıcı Gaz	Helyum
Sıcaklık	260 °C
Basınç	27 psi
Gaz akış hızı	51,2 ml/dk
Gaz atılma hızı	45,5 ml/dk
Cihaza verilen numune hacmi	2 µl
Dedektör	
Seçilen dedektör	µECD dedektör
Dedektör ısısı	325 °C
Yardımcı gaz	Azot
Gaz akış şekli	Sürekli
Gaz akış hızı	60 ml/dk
Fırın	
Başlangıç ısısı	70 °C
Maksimum fırın ısısı	200 °C
Başlangıç bekleme süresi	70 °C’de 2 dakika
Birinci aşama	Dakikada 25 °C artırılarak 150 °C’ye ulaşıldı
İkinci aşama	Dakikada 3 °C artırılarak 200 °C’ye ulaşıldı
Üçüncü aşama	Dakikada 8 °C artırılarak 280 °C’ye ulaşıldı
Toplam analiz süresi	41,87 dk
Kolon	
Kolon tipi	Kapillar kolon (HP-5MS)
Kolon ölçüleri	30 m, 0,25 mm, 0,25 µm
Mod	Sürekli basınç
Kolon basıncı	27 psi
Kolon gaz akış hızı	2,8 ml/dk
Sinyal	
Veri hızı	10 Hz
Minimum pik alma süresi	0,02 dk



Şekil 3.1. Gaz kromatografi cihazında μ ECD kullanılarak yukarıda ifade edilen analiz koşullarında alınmış fenotrin piki ve tutulma zamanı.

3.2.4. Standart Eğrisinin Hazırlanması

Denemeye başlamadan önce grupta bulunan hayvanlardan alınan kanlardan elde edilen plazmalar standart eğrisi hazırlanmasında kullanılmıştır. Plazmalara çizelgede belirtilen miktarlarda (10 ng/ml serum-20000 ng/ml plazma aralığında 11 farklı konsantrasyonda) fenotrin ilave edilmiş yavaşça ve kısa süreli vortekslenmiş ve takiben oda ısısında 30 dakika bekletilmiş; sonra yöntemde belirtilen işlemlerin aynısı gerçekleştirilmiş ve ardından gaz kromatografi cihazına yerleştirilerek analizleri yapılmıştır. Her bir konsantrasyon noktası için analizler üç kez tekrarlanmış ve elde edilen verilerin aritmetik ortalaması alınmıştır (Tablo 3.3). Fenotrinin stok ve diğer seyreltilmiş çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak n-hekzan kullanılmıştır.

Tablo 3.3. Standart hazırlanmasında kullanılan plazma fenotrin yoğunlukları.

Standart	Yoğunluk (ng/ml plazma)
1	10
2	25
3	50
4	100
5	250
6	500
7	1000
8	2500
9	5000
10	10000
11	20000

3.2.5. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti

Fenotrinin stok ve diğer seyreltilmiş çözeltilerinin hazırlanmasında, çözücü olarak n-hekzan kullanılmıştır. Standart eğrisinin hazırlandığı konsantrasyonlarda (5 ng/ml serum-20000 ng/ml plazma aralığında 11 farklı konsantrasyonda) kör plazmalara, fenotrin ilave edilerek çalışmalar üç kez tekrarlanmıştır. Plazmalara fenotrin ilavesini

takiben örnekler vortekslenmiş ve oda ısısında otuz dakika bekletilmiştir. Devamında ekstraksiyon işlemi yapılarak gaz kromatografi cihazında analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen pik alanları, kör plazma ekstraksiyonun (2,5 ml hekzan/aseton ile) ardından aynı yoğunlukta fenotrin ilave edilerek metotta belirtilen ilerleyen benzer işlemler sonrası hazırlanmış standart pik alanlarına oranlanmıştır. Her bir yoğunluk için işlem üç kez tekrarlanmış ve geri kazanım oranları belirlenerek aritmetik ortalamaları alınmıştır.

3.2.6. Yöntemin Duyarlılığının (Tanımlama Sınırı ve Ölçüm Sınırı) Tespiti

Hesaplama numune/gürültü piki oranı göz önünde bulundurulmuştur (77). Bu metoda göre, tanımlama sınırının hesaplanmasında fenotrin piki/gürültü piki oranı 3:1 iken ölçüm sınırının değerlendirilmesinde ise bu oran 10:1'dir.

3.2.7. Kesinlik Tespiti

Gruplardaki tüm hayvanlardan deneye başlamadan önce alınmış kör plazmalara 50 ng/ml, 500 ng/ml ve 5000 ng/ml yoğunlukta olacak şekilde fenotrin ilave edilmiş; takiben ekstraksiyon işlemine tabi tutulmuş ve elde edilen ekstrakt numunelerdekine benzer aşamalardan geçirildikten sonra sürekli çalışır ve şartlanmış durumdaki gaz kromatografi cihazına belirli aralıklarla günde 3 kez uygulanmıştır. Bu işleme de 5 gün süreyle devam etmiştir. Böylece gün içi ve günler arasında elde edilen pik alanlarının bağıl standart sapmaları (% RSD) hesaplanmıştır.

3.3. TOKSİKOKİNETİK HESAPLAMALAR

Plazma fenotrin yoğunluğu-zaman eğrisi esas alınarak farklı dağılım modelleri için korelasyon katsayıları (r^2) ve Akaike İnfomasyon Kriterine (AIC) uygunluk durumu tespit edilmiştir (78). Elde edilen verilerden hareketle hesaplamalar için en uygun dağılım modeli çıkarılmıştır. C_{doruk} ve t_{doruk} değerleri her bir hayvanın fenotrin plazma yoğunluğu-zaman eğrisinden tespit edilmiştir. Diğer toksikokinetik değerlendirmeler ve hesaplamalar için Shumaker (79) ve Wagner (80)'in formüllerini/eşitliklerini içeren PKCALC ve GW-BASIC farmakokinetik programları kullanılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin değerlendirilmesi ''SPSS 13,0 for Windows'' paket programında gerçekleştirilmiştir. Tüm veriler aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde sunulmuştur. İki grup arasındaki farklılığın belirlenmesinde, $p < 0,05$ esasına göre Student t testi kullanılmıştır.

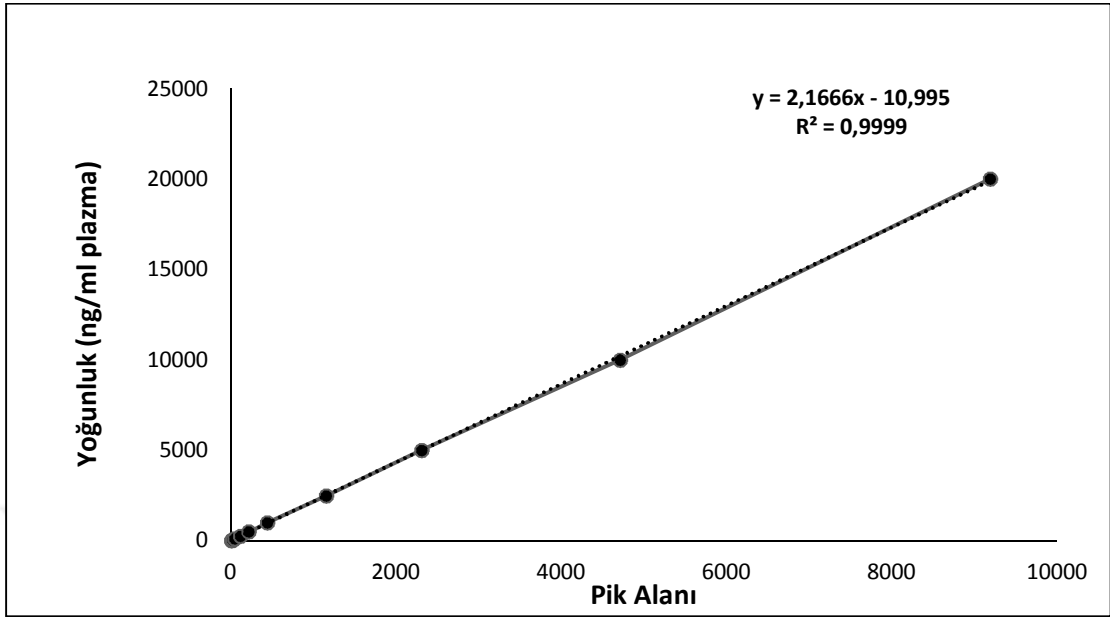
4. BULGULAR

4.1. PLAZMA FENOTRİN STANDART EĞRİSİ

Plazma fenotrin standart eğrisi aşağıdaki tabloda (Tablo 4.1) belirtilen aralıklarda doğrusallık (Şekil 4.1) arz etmiştir (r^2 : 0,9999).

Tablo 4.1. Belirtilen metodlar takip edilerek gaz kromatografide tespit edilen plazma fenotrin yoğunluğuna denk gelen pik alanları.

Yoğunluk (ng fenotrin/ml plazma)	Pik Alanı
10	10
25	17
50	28
100	49
250	116
500	221
1000	445
2500	1158
5000	2310
10000	4711
20000	9192



Şekil 4.1. Belirtilen metodlar takip edilerek plazma fenotrin standart eğrisi ve eğrinin formülü.

4.2. PLAZMA FENOTRİN GERİ KAZANIMI

Çalışmada fenotrin için izlenen ekstraksiyon metodunun ortalama geri kazanımı % 75,63 olarak tespit edilmiştir.

4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)

Fenotrinin gaz kromatografi cihazında esas alınan yöntemler ve belirtilen koşullarda, tanımlama sınırı (LOD) ortalama 4 ng/ml iken tespit sınırı (LOQ) ise 10 ng/ml bulunmuştur.

4.4. KESİNLİK TESPİTİ

Yöntemin gün içi ve günler arası kesinliği ortalama % 3,58 ve % 5,23 çıkmıştır.

4.5. KLİNİK BULGULAR

Toksikokinetik çalışmasında kullanılan dozda denemelerin gerçekleştirildiği hayvanların hepsi hayatta kalmıştır. Yani çalışma sonuna kadar ölen hayvan bulunmamaktadır. Damar içi verilmede, uygulamayı müteakip ilk 15 dakikalık süre içinde huzursuzluk, titreme ve tükürük salgısında artış gibi yüzeğin seyreden bazı merkezi sinir sistemi belirtileri söz konusu olmuştur. Fakat bu belirtiler ilerleyen zaman

dilimleri içinde gözlenmemiştir, hızla ortadan kaybolmuştur. Ağızdan uygulamalarda ise tüm tavşanlarda herhangi bir zehirlenme belirtisine rastlanmamıştır.

4.6. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

Çalışma kapsamında, plazma fenotrin-zaman eğrisine ilişkin dağılım modelleri çıkarılmış ve fenotrinin bu modeller içinde en fazla iki bölmeli dışarıya açık modele göre daha uyumlu dağılım profili izlediği kanaatine varılmıştır.

Fenotrinin damar içi verilmesini takiben çalışma süresince planlanan dönemlerde alınan kanlardan hazırlanan plazma yoğunluk-zaman eğrisine doğrudan bakıdan ve yapılan analizler/hesaplamalar sonucunda söz konusu pestisit in plazmadan diğer kompartmanlara hızla geçiş (dağıldığı) gösterdiği anlaşılmıştır. Bu sırada devam eden süreç içinde atılım periyoduna girmiştir. Ağızdan uygulamada da benzer toksikokinetik seyir izlemiştir. Fakat hem dağılım hem de atılım dönemi eğimi değerlendirildiğinde, her iki fazda ağızdan verilmede daha yavaş olmuştur.

Damar içi uygulamada 0,083., 0,25., 0,5., 0,75., 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde plazma fenotrin düzeyi sırasıyla $8549,85 \pm 535,49$ ng/ml, $3178,14 \pm 286,57$ ng/ml, $1810,28 \pm 153,33$ ng/ml, $1274,42 \pm 87,84$ ng/ml, $842,71 \pm 57,21$ ng/ml, $593,57 \pm 17,07$ ng/ml, $425,14 \pm 11,00$ ng/ml, $299,57 \pm 9,37$ ng/ml ve $166,71 \pm 12,51$ ng/ml iken ağızdan verilmede ise 0,25., 0,5., 0,75., 1., 2., 4., 6. ve 8. saatlerde sırasıyla $49,57 \pm 5,83$ ng/ml, $83,57 \pm 8,14$ ng/ml, $135,14 \pm 19,13$ ng/ml, $159,71 \pm 11,85$ ng/ml, $144,42 \pm 7,53$ ng/ml, $98,71 \pm 3,54$ ng/ml, $70,00 \pm 3,20$ ng/ml ve $48,00 \pm 3,85$ ng/ml çıkmıştır. Her iki uygulama yolu karşılaştırıldığında tüm dönemlerde iki grup arasında anlamlı farklılıktan söz etmek mümkündür. Diğer kan alma periyotlarında (12, 18, 24, 36 ve 72. saat) alınan örneklerde (ayrıca ağızdan verilmede 0,083. saatte), plazma fenotrin düzeyleri tespit edilememiştir/tespit edilebilir sınırların altında kalmıştır (Tablo 4.2, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

Fenotrinin ağızdan uygulanmasını takiben $t_{1/2a}$ değeri $0,47 \pm 0,03$ saattir. k_a değeri $1,49 \pm 0,10$ saat⁻¹'dir. MAT değeri 3,86 saattir. Y_{doruk} ise $185,71 \pm 8,21$ ng/ml çıkmıştır. Y_{doruk} 'a $1,21 \pm 0,20$ saatte ulaşmıştır (t_{doruk}).

Fenotrinin Y_p^0 değeri $15816,59 \pm 1226,93$ ng/ml'dir.

İlacın damar içi verilmesinin ardından $t_{1/2\alpha}$ değeri $0,08 \pm 0,005$ saattir. Bu değer ağızdan uygulamada $1,26 \pm 0,22$ saat olmuştur. Damar içi ve ağızdan verilmede sırasıyla α , $8,33 \pm 0,68$ saat⁻¹ ve $0,62 \pm 0,07$ saat⁻¹ çıkmıştır.

Damar içi verilen grupta $t_{1/2\beta}$ değeri $2,57 \pm 0,10$ saat iken ağızdan verilen grupta ise $4,24 \pm 0,39$ saat çıkmıştır. β da bu değerlerle uyumlu olmuştur (damar içi: $0,27 \pm 0,011$ saat⁻¹ ve ağız: $0,17 \pm 0,015$ saat⁻¹). Damar içi ve ağızdan uygulamada V_1 değeri $655,17 \pm 50,00$ ml/kg ve $7606,54 \pm 524,37$ ml/kg bulunmuştur. Damar içi ve ağızdan alımda; V_2 , $V_{d_{ss}}$ ve $V_{d_{alan}}$ değerleri sırasıyla $3439,46 \pm 232,59$ ml/kg, $4094,64 \pm 245,18$ ml/kg ve $5448,87 \pm 313,41$ ml/kg; $876,87 \pm 308,41$ ml/kg, $9556,01 \pm 355,26$ ml/kg ve $8878,16 \pm 822,56$ ml/kg'dır. k_{12} , k_{21} ve k_{10} değerleri damar içi ve ağızdan sırasıyla $5,30 \pm 0,52$ saat⁻¹, $0,99 \pm 0,07$ saat⁻¹, $2,30 \pm 0,18$ saat⁻¹ ve $0,05 \pm 0,01$ saat⁻¹, $0,54 \pm 0,06$ saat⁻¹, $0,19 \pm 0,01$ saat⁻¹ hesaplanmıştır.

Pestisitinin MRT değeri damar içi ve ağızdan alımda sırasıyla $2,79 \pm 0,09$ saat ve $6,65 \pm 0,54$ saattir. Toplam klirens (Cl_T) damar içi ve ağızdan fenotrin uygulanan grupta sırasıyla $1463,68 \pm 57,10$ ml/saat/kg ve $1473,29 \pm 84,76$ ml/saat/kg olarak gerçekleşmiştir.

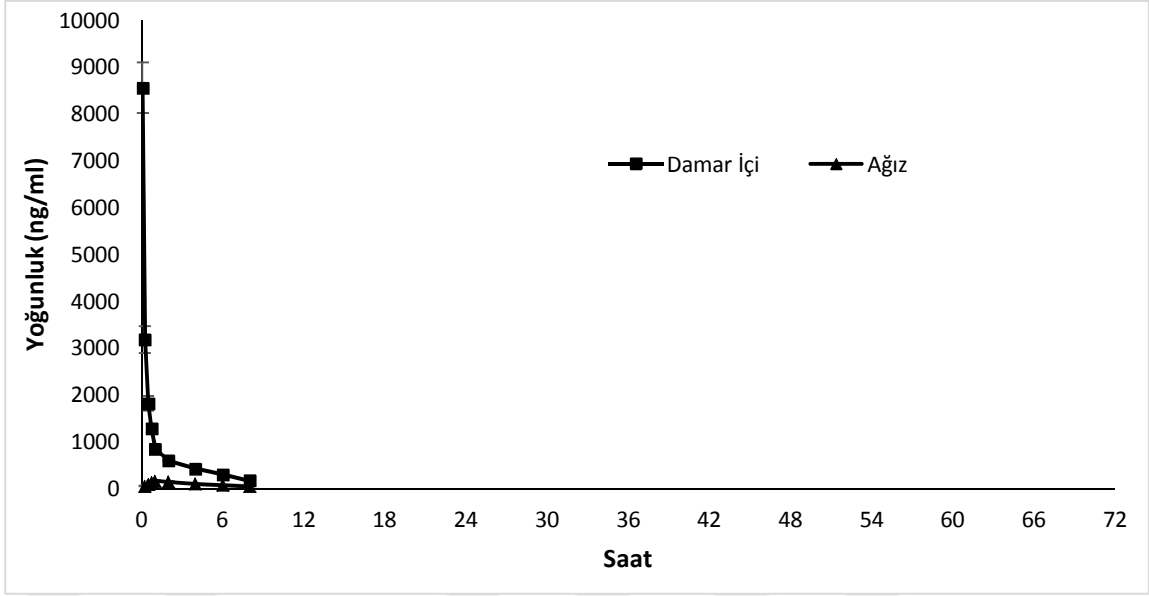
Eğrinin altında kalan alan (EAA_{0-8} ve $EAA_{0-\infty}$) damar içi uygulamada sırasıyla $5180,92 \pm 185,17$ ng/saat/ml ile $6893,05 \pm 261,26$ ng/saat/ml ve ağızdan uygulamada ise $762,77 \pm 24,98$ ng/saat/ml ile $1054,04 \pm 65,90$ ng/saat/ml tespit edilmiştir. Fenotrinin ağızdan biyoyararlanımı (F) % 15,29'dır.

İfade edilmeyen diğer değişkenlerle ilgili veriler aşağıdaki tabloda (Tablo 4.3) yer almaktadır. Üzerinde durulan toksikokinetik parametrelerden sadece Cl_T 'de gruplar arasında anlamlı bir değişim yoktur.

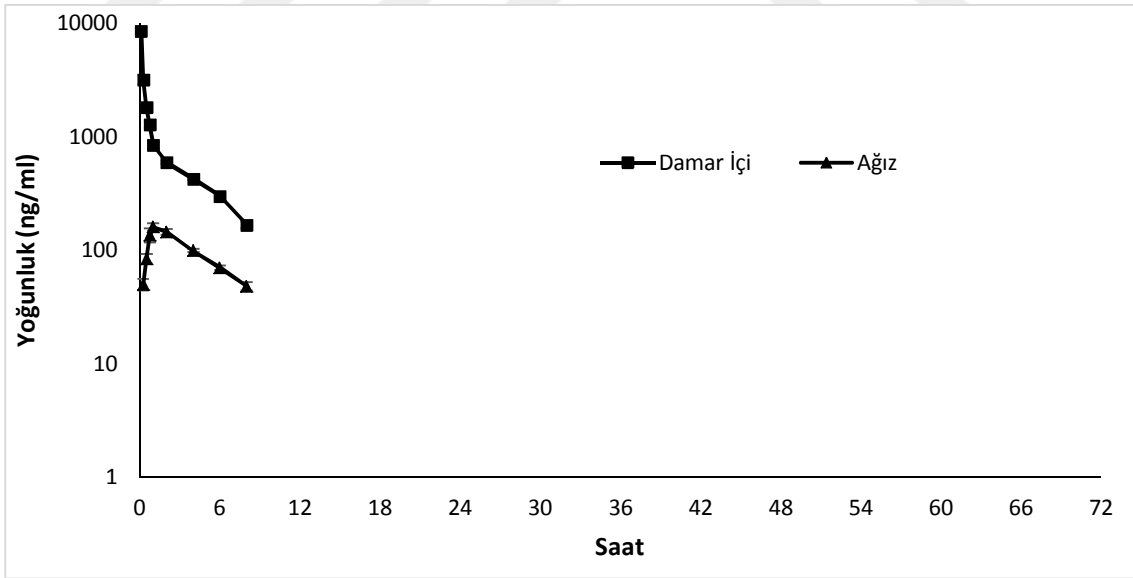
Tablo 4.2. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin toksikokinetik çalışma kapsamında kan alma dönemleri ve bu dönemlerdeki plazma fenotrin düzeyleri (ng/ml) (aritmetik ortalama±standart hata).

Kan Alma Aralıkları (Saat)	Damar İçi (ng/ml)	Ağız (ng/ml)
0,083	8549,85±535,49	-
0,25	3178,14±286,57	49,57±5,83*
0,50	1810,28±153,33	83,57±8,14*
0,75	1274,42±87,84	135,14±19,13*
1	842,71±57,21	159,71±11,85*
2	593,57±17,07	144,42±7,53*
4	425,14±11,00	98,71±3,54*
6	299,57±9,37	70,00±3,20*
8	166,71±12,51	48,00±3,85*
12	-	-
18	-	-
24	-	-
36	-	-
72	-	-

*p<0,05.



Şekil 4.2. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin toksikokinetik çalışma kapsamında fenotrin plazma yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart hata).



Şekil 4.3. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin toksikokinetik çalışma kapsamında fenotrin yarı-logaritmik plazma yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart hata).

Tablo 4.3. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin bazı toksikokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart hata).

Parametre ^a	Damar İçi	Ağız
A ₁ (ng/ml)	14413,62±1257,14	61,77±13,94*
A ₂ (ng/ml)	1402,96±96,75	191,91±11,73*
A ₃ (ng/ml)	-	-276,057±16,95
Y _p ⁰ (ng/ml)	15816,59±1226,93	-
k _a (saat ⁻¹)	-	1,49±0,10
t _{1/2a} (saat)	-	0,47±0,03
MAT (saat)		3,86
Y _{doruk} (ng/ml)	-	185,71±8,21
t _{doruk} (saat)	-	1,21±0,20
α (saat ⁻¹)	8,33±0,68	0,62±0,07*
t _{1/2α} (saat)	0,08±0,005	1,26±0,22*
β (saat ⁻¹)	0,27±0,011	0,17±0,015*
t _{1/2β} (saat)	2,57±0,10	4,24±0,39*

^a. A₁, A₂, A₃ matematiksel katsayılar; Y_s⁰, t₀ anında plazma fenotrin yoğunluğu; k_a, emilmeli verilmelerde fenotrinin birinci derece emilme hız sabitesi; t_{1/2a}, ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü; MAT, ortalama emilme zamanı; Y_{doruk}, fenotrin plazma doruk yoğunluğu; t_{doruk}, plazma fenotrin yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; α, plazma fenotrin dağılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2α}, α dönemi yarı ömrü; β, plazma fenotrin atılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2β}, β dönemi yarı ömrü; *. p<0,05.

Tablo 4.3. Tavşanlara damar içi ve ağızdan 10 mg/kg.ca dozunda verilen fenotrinin bazı toksikokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart hata) (Devam).

Parametre ^b	Damar İçi	Ağız
V ₁ (ml/kg)	655,17±50,00	7606,54±524,37*
V ₂ (ml/kg)	3439,46±232,59	876,87±308,41*
Vd _{ss} (ml/kg)	4094,64±245,18	9556,01±355,26*
Vd _{alan} (ml/kg)	5448,87±313,41	8878,16±822,56*
k ₁₂ (saat ⁻¹)	5,30±0,52	0,05±0,01*
k ₂₁ (saat ⁻¹)	0,99±0,07	0,54±0,06*
k ₁₀ (saat ⁻¹)	2,30±0,18	0,19±0,01*
MRT (saat)	2,79±0,09	6,65±0,54*
Cl _T (ml/saat/kg)	1463,68±57,10	1473,29±84,76
EAA _{0→8} (ng/saat/ml)	5180,92±185,17	762,77±24,98*
EAA _{0→∞} (ng/saat/ml)	6893,05±261,26	1054,04±65,90*
F (%)	-	15,29

^b. V₁, merkezi bölme dağılım hacmi; V₂, çevresel bölme dağılım hacmi; Vd_{ss}, kararlı durumda görünür dağılım hacmi; Vd_{alan}, görünür dağılım hacmi; k₁₂ fenotrinin merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi; k₂₁ fenotrinin çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi; k₁₀ fenotrinin merkezi bölmeden geri dönüşümsüz atılma hız sabitesi; MRT, fenotrinin vücuttan % 63,2'nin atılması için geçen süre; Cl_T, fenotrin toplam plazma klirensi; EAA_{0→8}, t anına kadar plazma fenotrin yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; EAA_{0→∞}, ∞ anına kadar plazma fenotrin yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; F, biyoyararlanım; *. p<0,05.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. PLAZMA FENOTRİN STANDART EĞRİSİ

Toksikokinetik çalışma sırasında alınan numunelerin miktar tayini tespitinde kullanılmak üzere kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasında, alt sınır için ölçüm sınırı (10 ng fenotrin/ml plazma); üst sınır içinse yapılan çalışmadan alınan numunelerin gaz kromatografide analizleri sonucunda çıkan maksimum pik alanı esas alınmıştır. Belirtilen aralıkta (10 ng fenotrin/ml plazma-20000 ng fenotrin/ml plazma) standart eğrisinin doğrusallık gösterdiği ve aynı zamanda r^2 (0,9999) oranının yüksek olduğu anlaşılmıştır. Fenotrin ve diğer piretroidlerle gerçekleştirilen çalışmalar değerlendirildiğinde (81-86), piretroid miktar tayininde esas alınan standart eğrilerin korelasyon katsayılarına mevcut çalışma değerlerinin yakın olduğu görülmüştür.

5.2. PLAZMA FENOTRİN GERİ KAZANIMI

Numune ekstraksiyonunda izlenen metodun geri kazanım değeri fenotrin için % 75,63 çıkmıştır. Tespit edilen oran bu amaçla yapılan çalışmalardakilere benzerlik göstermektedir (86-88).

5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)

Plazma fenotrin analizinde kullanılan yöntemin tanımlama sınırı (LOD) 4 ng/ml iken tespit sınırı (LOQ) ise 10 ng/ml bulunmuştur. Hesaplanan değerlerin, daha önce farklı deney hayvanlarında gerçekleştirilen bazı toksikokinetik/farmakokinetik çalışmalarda gaz kromatografide benzer şartlarda elde edilen validasyon değerlerinden (81, 83, 89) yüksek olduğu saptanmıştır.

5.4. YÖNTEMİN KESİNLİĞİ

Analiz şartlarında gün içi ve günler arası kesinlik değerlerinin, kabul edilebilir sınırlar içinde kaldığı anlaşılmıştır. Bu sonuçlar, diğer piretroidlerle gerçekleştirilen önceki çalışmalarda tespit edilenlere benzerlik arz etmektedir (90-93).

5.5. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

Uygulanan dozun belirlenmesinde, hem farklı deney hayvanlarında bazı piretroid grubu insektisitlerle gerçekleştirilen toksikokinetik çalışmalar hem de toksikokinetik çalışmada kullanılan mevcut yöntemlerde ve cihazlarda tespit edilebilecek (alınan kan numunelerindeki pestisit miktarını) piretroid düzeylerinin ölçüm sınırı göz önüne alınmıştır. Bu bağlamda fenotrin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tablo 5’de yer alan risksiz maddeler içinde (oral rat $ÖD_{50} > 5000$ mg/kg) yer almaktadır (16). Fakat daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda ise bazı maruziyet dozlarında genotoksik (94), DNA’da oksidatif hasar (95), karaciğer (95, 96), böbrek (96), akciğer (96), dalak (96), beyin, genital organlar ve diğer sistemler ile kan şekilli elemanlarında (96-102) dozla ilişkili bazı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Fakat genel anlamda diğer piretroid grubu pestisitlerle karşılaştırıldığında, bu pestisidin $ÖD_{50}$ değerinin oldukça yüksek olmasında, muhtemel toksikokinetik profilinin etkisi de göz ardı edilmemelidir. Fenotrinin toksikokinetiğine ilişkin ayrıntılı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Gerçekleştirilen çalışmalar, dermal ve ağızdan maruziyette bileşiğin ağırlıkla metabolizması üzerinedir (52, 56, 103). Bu çalışma kapsamında söz konusu pestisitin toksikokinetik seyri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Fenotrin tavşanlarda iki bölmeli dışarıya açık modele uyumlu dağılım profili sergilemiştir. Bu dağılım eğilimi daha önce farklı deney hayvanlarında piretroid grubu pestisitlerle gerçekleştirilen çalışmalarda da gözlenmiştir (26, 82-85, 104, 105). Klinik belirtilerin (huzursuzluk, titreme ve tükürük salgısında artış) sadece damar içi verilen grupta ilk 15 dakikalık sürede seyretmiş olması, diğer piretroidlerle gerçekleştirilmiş toksikokinetik çalışmalarla kısmen örtüşmekle birlikte ortaya çıkan bu belirtiler diğer çalışmalardakinden daha (84, 85, 105) yüzeğin olmuştur.

Toksikokinetik çalışmalar bileşiğin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını eş zamanlı inceleyen çalışmalardır (21, 22, 61, 64). Fenotrinin tavşanlarda damar içi ve ağızdan uygulanmasını müteakip bu belirteçleri değerlendirme adına birçok parametre çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

Fenotrinin emilim durumunu içine alan değişkenlerden emilimini ve emilme oranını ifade eden (21, 22, 64, 69) parametreler içinde k_a , $t_{1/2a}$, $EAA_{0 \rightarrow 8}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri gözlemlendiğinde; ağızdan verilmeyi takiben $t_{1/2a}$ değeri $0,47 \pm 0,03$ saat çıkmışken k_a değeri $1,49 \pm 0,10$ saat⁻¹ tespit edilmiştir. MAT 3,86 saat olmuştur. Eğrinin altında kalan alanlar karşılaştırıldığında, fenotrinin ağızdan verildiği grupta ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$: $1054,04 \pm 65,90$ ng/saat/ml) emilmenin oldukça düşük düzeyde olduğu damar içi grupla karşılaştırıldığında ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$: $6893,05 \pm 261,26$ ng/saat/ml) görülmektedir. $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri fenotrinin biyoyaralanımının (% 15,29) oldukça düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Sistemik biyoyaralanımının düşük olması, yalnızca emilimle değil eş zamanlı olarak yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğraması ile de ilişkilendirilebilir. Bu veri diğer piretroidlerle farklı deneme hayvanlarında gerçekleştirilen (82, 84) çalışmalardan düşük çıkmıştır. Fakat permetrinle kanatlılarda gerçekleştirilen çalışmadakine (83, 85, 105) ise yakındır. Bu etkide fenotrinin fizokimyasal yapısının (emilme ve ilk geçiş etkisi açısından) sindirim sistemi florası ile ilişkili mide-bağırsak lümeninde yıkımlanmasının da önemli olabileceği akılda tutulmalıdır. Zira piretroid grubu insektisitlerin bu yolak ile de metabolize olduğu da bilinmektedir (9, 44, 106, 107). Emilim hızı hakkında gösterge olabilecek parametreler içinde, Y_{doruk} ve t_{doruk} da bulunmaktadır (21, 22, 65). t_{doruk} 'a ulaşma süresi uzun değildir fakat verilen doz göz önünde bulundurulduğunda Y_{doruk} ise oldukça düşük çıkmıştır. Söz konusu bulgulara yukarıdaki değerlendirmeleri desteklemektedir. Elde edilen sonuçlardan t_{doruk} açısından, değişik deney hayvanlarında farklı piretroidlerle gerçekleştirilen bazı çalışmalardakine (82-85) yakın bazılarına ise (105, 108, 109) uzak çıkmıştır. Y_{doruk} ile EAA değerleri aynı dozda etçi tavşanlarda flumetrinle (82) ve etçi piliçlerde permetrinle (83) gerçekleştirilen çalışmadakinden ise düşük seyretmiştir.

Fenotrinin biyolojik sistemde dağılımını işaret eden (21, 22) parametrelerden $t_{1/2a}$, damar içi uygulamada $0,08 \pm 0,005$ saat iken ağızdan verilen grupta ise $1,26 \pm 0,22$ saat olmuştur. Bu α (damar içi: $8,33 \pm 0,68$ saat⁻¹ ve ağız: $0,62 \pm 0,07$ saat⁻¹) değeri ile de anlaşılmaktadır. Damar içi uygulamada dağılımın hızlı olması pestisit doğrudan sistemik dolaşıma ardından da yüksek derecede kanlanan doku/organlara geçişi ve lipofilik ortamda hızla çözünmesiyle (104, 105, 108, 110-117) açıklanabilir. Ağızdan verilmede ise sindirim sistemi bariyeri bulunması nedeniyle süre daha uzundur. Zira ilacın dağım profilini etkileyen faktörler içinde kan akım hızı ve oranı önemli rol oynar (21, 22, 64, 118).

Merkezi bölme dağılım hacmi/çevresel bölme dağılım hacmini ortaya koyan değişkenler arasında V_1 ve V_2 de bulunmaktadır (21, 64, 65). V_1 değeri damar içi ve ağızdan alımda $655,17 \pm 50,00$ ml/kg ve $7606,54 \pm 524,37$ ml/kg iken; V_2 değeri $3439,46 \pm 232,59$ ml/kg ve $876,87 \pm 308,41$ ml/kg olmasından pestisit in fizyo-kimyasal yapısı yani oldukça lipofilikliği sorumludur. Benzer bulgulara, piretroilerle gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da rastlanmaktadır (82, 84). Fenotrinin kompartmanlar arası (merkezi/çevresel bölme) geçiş hızları (k_{12} ve k_{21}) ve $V_{d_{ss}}$ ile $V_{d_{alan}}$ da bunu göstermektedir. Söz konusu değişimler, daha önce deney hayvanlarında bazı piretroidlerle gerçekleştirilen çalışmalarda da tespit edilmiştir (82, 84, 104, 105, 108).

Fenotrinin vücutta kalış süresini (dolaylı olarak da metabolizmasını ve atılımını) saptayan değişkenlerden $t_{1/2\beta}$ değeri (65, 69), damar içi verilen grupta $2,57 \pm 0,10$ saat iken ağızdan uygulama grubunda ise $4,24 \pm 0,39$ saat çıkmıştır. Yani yarılanma ömrü, ağızdan uygulanan grupta daha uzundur. Yine benzer parametrelerden MRT değeri (21, 65), damar içi uygulamada $2,79 \pm 0,09$ saat iken ağızdan alımda ise $6,65 \pm 0,54$ saat olmuştur. Diğer piretroidlerle deney hayvanlarında gerçekleştirilen toksikokinetik çalışmalar incelendiğinde (82, 84, 85, 104, 105, 108), bu sürenin fenotrinde oldukça kısa olduğu yani metabolizmasının/atılımının hızla gerçekleştiği anlaşılabılır. $t_{1/2\beta}$ ve MRT için alınma yolları bakımında anlamlı farklılıkların bulunması, ağızdan verilen grup için mide-barsak engeli nedeniyle emilimin yavaş fakat tedrici olarak devam etmesiyle açıklanabilir. Bu olguya diğer piretroidlerle farklı hayvan türlerinde daha önce yapılan çalışmalarda da (82-85, 104, 105, 112) rastlamak mümkündür. Aynı şekilde plazma fenotrin düzeyi-zaman eğrisi değerlendirildiğinde damar içi ($166,71 \pm 12,51$ ng/ml) ve ağızdan ($48,00 \pm 3,85$ ng/ml) verilen grupta plazma fenotrin düzeyinin sadece 8. saate kadar ölçülebilir sınırlar içinde olması, fenotrinin metabolizmasının oldukça hızlı olduğu anlamını taşır. Fenotrinin atılım hızını işaret eden değişkenlerden Cl_T değeri (22, 64) her iki uygulama grubunda da oldukça hızlı (damar içi: $1463,68 \pm 57,10$ ml/saat/kg; ağız: $1473,29 \pm 84,76$ ml/saat/kg) bulunmuştur. Gruplar arası klirens farkı yoktur. Bu durum diğer çalışmalarda da benzer şekilde olmuştur (104, 105, 108). Fenotrinin klirensi daha önce diğer bazı piretroidlerle gerçekleştirilen çalışmalardan hızlıdır (82-85, 105). k_{10} (damar içi: $2,30 \pm 0,18$ saat⁻¹ ve ağız: $0,19 \pm 0,01$ saat⁻¹)’daki değişimler de klirens değerleri ile uyumlu bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar vardır (82, 84, 105, 108).

Sonuç olarak, fenotrinin uygulama yerinden emilimi tam değildir. Bu durum birincil anlamda, sindirim sistemi florası ile ilişkili emilme aşamasından önce lümen de ileri derecede yıkımlanmanın gerçekleştiğini akla getirmektedir. Diğer taraftan, sistemik biyoyaralanım açısından ilk geçiş etkisine yüksek oranda maruz kalmış olması (ilki ve ikisi birden) da aynı sonucu doğurur. Pestisit in yarılanma ömrü ve vücutta kalış süresi uzun değildir. Klinik bulgular yüzeğen ve kısa sürelidir. Ağızdan uygulamada ise hiçbir zehirlenme belirtisine rastlanmamış olması biyoyaralanımı ile doğrudan ilintilidir. Fenotrinin güvenli pestisitler arasında yer almasının gerekçeleri arasında, muhtemelen ağızdan maruziyette sindirim sisteminde yüksek oranda parçalanması (biyoyaralanımının düşük olmasının bir sebebi de bu olabilir) ve/veya sistemik dolaşıma geçerken geniş ölçekte ilk geçiş etkisine maruz kalması yer almaktadır. Ayrıca hızla metabolize edilmesi de önemlidir. Bu sonuçlar yüksek dozda tür duyarlılığı ile ilintili zehirlenme olgularında sağaltım seçeneklerinin değerlendirilmesine de ışık tutar niteliktedir.

6. KAYNAKLAR

1. Rehman H, Aziz AT, Saggu S, Abbas ZK, Mohan A, Ansari AA. Systematic review on pyrethroid toxicity with special reference to deltamethrin. *J Entomol Zool Stud* 2014; 2: 60-70.
2. Burns CJ, Pastoor TP. Pyrethroid epidemiology: a quality-based review. *Crit Rev Toxicol* 2018; 48: 297-311.
3. Gajendiran A, Abraham J. An overview of pyrethroid insecticides. *Front Biol (Beijing)* 2018; 13: 79-90.
4. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, Mullin LS, Piccirillo VJ, Sargent D, Stevens JT, Weiner ML. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 2002; 171: 3-59.
5. Katsuda Y. Development of and future prospects for pyrethroid chemistry. *Pest Manag Sci* 1999; 55: 775-782.
6. Katsuda Y. Progress and Future of Pyrethroids. In: Matsuo N, Mori T (eds) *Pyrethroids. Topics in Current Chemistry*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011; vol 314, pp 1-30.
7. Soderlund DM, Bloomquist JR. Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides. *Annu Rev Entomol* 1989; 34: 77-96.
8. Palmquist K, Salatas J, Fairbrother A. *Pyrethroid Insecticides: Use, Environmental Fate, and Ecotoxicology*, Insecticides-Advances in Integrated Pest Management, Dr. Farzana Perveen (Ed.), ISBN: 978-953-307-780-2, InTech 2012; pp 251-276.
9. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Use and abuse of pyrethrins

- and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet J* 2009; 182: 7-20.
10. Anadón A., Arés I., Martínez M.A., Martínez-Larrañaga M.R. Pyrethrins and Synthetic Pyrethroids: Use in Veterinary Medicine. In: Ramawat K., Mérillon JM. (eds) *Natural Products*. Springer, Berlin, Heidelberg 2013; pp 4061-4086.
 11. Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett* 2002; 128: 215-228.
 12. Wolansky MJ, Harrill JA. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30: 55-78.
 13. Vais H, Williamson MS, Devonshire AL, Usherwood PN. The molecular interactions of pyrethroid insecticides with insect and mammalian sodium channels. *Pest Manag Sci* 2001; 57: 877-888.
 14. Davies TG, Field LM, Usherwood PN, Williamson MS. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. *IUBMB Life* 2007; 59: 151-162.
 15. Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP. Pyrethroids: exposure and health effects-an update. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 281-292.
 16. Kaya S. Pestisitler. İçinde: Kaya S (Ed), *Veteriner Toksikoloji, Medisan Yayınları*, Ankara, 2014: s 301-392.
 17. Oğuz H, Aydın H. Piretroit insektisitlerin veteriner hekimlikte kullanımı, çevre ve halk sağlığı açısından önemi. *Veterinarium* 2001; 12: 39-46.
 18. Jackson D, Luukinen B, Gervais J, Buhl K, Stone D. d-Phenothrin: Technical Fact Sheet; National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. 2011, <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/dphentech.html>.
 19. Ensley SM. Pyrethrins and Pyretroids. In: Gupta RC (Ed), *Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles*. 2nd Ed. San Diego, Academic Press, 2012, pp 591-595.
 20. Bradbury SP, Coats JR. Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Rev Environ Contam Toxicol* 1989; 108: 133-177.
 21. Merwe DVM, Gehring R, Buur JL. Toxicokinetic. In: Gupta RC, ed. *Veterinary Toxicology*, 2nd eds, USA, Academic Press, 2012; pp 37-47.
 22. Gupta PK. Principles and Basic Concept of Toxicokinetic, In: *Fundamentals of*

Toxicology: Essential Concepts and Applications, New York, Academic Press, 2016; pp 87-107.

23. Ueda K, Gaughan LC, Casida JE. Metabolism of (+)-trans- and (+)-cis-resmethrin in rats. *J Agric Food Chem* 1975; 23: 106-115.
24. White IHN, Verschoyle RD, Moradian MH, Barnes JM. The relationship between the pharmacokinetics of intravenous cismethrin and bioresmethrin and their mammalian toxicity. *Pestic Biochem Physiol* 1976; 6: 491-500.
25. Ridlen L, Christopher R, Wayne Ivie G, Beier RC. Distribution and metabolism of cis- and trans-resmethrin in lactating Jersey cows. *J Agric Food Chem* 1984; 32: 1211-1217.
26. Silver IS, Dauterman WC. The pharmacokinetics and metabolism of (1R, cis)- and (1R, trans)-tetramethrin in rats. *Xenobiotica* 1989; 19: 301-314.
27. Tomigahara Y, Onogi M, Saito K, Kaneko H, Nakatsuka I, Yamane S. Metabolism of tetramethrin isomers in rat: IV. Tissues responsible for formation of reduced and hydrated metabolites. *Xenobiotica* 1997; 27: 961-971.
28. Tomigahara Y, Onogi M, Miki M, Yanagi K, Shiba K, Kaneko H, Nakatsuka I, Yamada H. Metabolism of tetramethrin isomers in rat. III. Stereochemistry of reduced metabolites. *Xenobiotica* 1996; 26: 201-210.
29. Laskowski DA. Physical and chemical properties of pyrethroids. *Rev Environ Contam Toxicol* 2002; 174: 49-170.
30. Parente CET, Azevedo-Silva CE, Meire RO, Malm O. Pyrethroid stereoisomerism: Diastereomeric and Enantiomeric Selectivity in Environmental Matrices-A Review. *Orbital: Electron J Chem* 2018; 10: 337-345.
31. Coats JR. Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 255-262.
32. Vijverberg HP, van den Bercken J. Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Crit Rev Toxicol* 1990; 21: 105-126.

33. Forshaw PJ, Ray DE. A novel action of deltamethrin on membrane resistance in mammalian skeletal muscle and non-myelinated nerve fibres. *Neuropharmacology* 1990; 29: 71-81.
34. Dong K, Du Y, Rinkevich F, Nomura Y, Xu P, Wang L, Silver K, Zhorov BS. Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance. *Insect Biochem Mol Biol* 2014; 50: 1-17.
35. Devaud LL, Szot P, Murray TF. PK 11195 antagonism of pyrethroid-induced proconvulsant activity. *Eur J Pharmacol* 1986; 121: 269-273.
36. Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Nagata K, Yeh JZ. Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 361-366.
37. Soderlund DM, Knipple DC. The molecular biology of knockdown resistance to pyrethroid insecticides. *Insect Biochem Mol Biol* 2003; 33: 563-77.
38. Dong K. Insect sodium channels and insecticide resistance. *Invert Neurosci* 2007; 7: 17-30.
39. Martinez-Torres D, Chandre F, Williamson MS, Darriet F, Berge JB, Devonshire AL, Guillet P, Pasteur N, Pauron D. Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (kdr) in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s. *Insect Mol Biol* 1998; 7: 179-184.
40. Du Y, Nomura Y, Zhorov BS, Dong K. Sodium channel mutations and pyrethroid resistance in *Aedes aegypti*. *Insects* 2016; 7: 60, doi: 10.3390/insects7040060.
41. Silva AP, Santos JM, Martins AJ. Mutations in the voltage-gated sodium channel gene of anophelines and their association with resistance to pyrethroids - a review. *Parasit Vectors* 2014; 7: 450, doi: 10.1186/1756-3305-7-450.
42. Rosalind D. Chapter 8-Insecticides and Acaricides. *Veterinary Toxicology for Australia and New Zealand* 2017, pp 87-109.
43. Baynes RE. Ectoparasiticides. In: Riviere JE, Papich MG. (Eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th edn. Wiley-Blackwell, Iowa, 2009, pp 1181-1201.
44. Soderlund DM, Casida JE. Effects of pyrethroid structure on rates of hydrolysis and oxidation by mouse liver microsomal enzymes. *Pestic Biochem Physiol* 1977; 7: 391-401.

45. Whittem T. Pyrethrin and pyrethroid insecticide intoxications in cats. The Compendium. Continuing Education Article 1995; 17: 489-492.
46. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. Toxicol Rev 2005; 24: 93-106.
47. Ray DE, Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 95-101.
48. Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. Environ Health Perspect 2005; 113: 123-136.
49. Dalefield R. Insecticides and Acaricides. In: Veterinary Toxicology for Australia and New Zealand, 2017; pp. 87-109.
50. Gad SC, Pham T (2014). Phenothrin. In: Encyclopedia of Toxicology, Wexler P (Eds), New York, Academic Press, pp 884-886. doi: 10.1016/b978-0-12-386454-3.01198-2.
51. Cox C. Sumithrin (d-phenothrin). Journal of Pesticide Reform, 2003; 23; 10-14.
52. Izumi T, Kaneko H, Matsuo M, Miyamoto J. Comparative metabolism of the six stereoisomers of phenothrin in rats and mice. J Pesticide Sci 1984; 9: 259-267.
53. Kaneko H. Pyrethroid Chemistry and Metabolism (Chapter 76), in book: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology, 2010; pp. 1635-1663.
54. O'Malley M. Chapter 28 - The Regulatory Evaluation of the Skin Effects of Pesticides, Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition); 2010, pp 701-787.
55. WHO. d-phenothrin: Health and Safety Guide. PCS International programme on chemical safety health and safety guide no: 32, United Nations Environment Programme International Labour Organisation, Geneva, 1989.
56. Kaneko H, Ohkawa H, Miyamoto J. Absorption and metabolism of dermally applied phenothrin in rats. J Pesticide Sci 1981; 6: 169-182.
57. EPA. d-phenothrin (Sumithrin) risk assessments; notice of availability and risk reduction options. Comment attachment submitted by Karen Larson, Clarke Mosquito Control, EPA-HQ-OPP-2008-0140; USEPA Office of Pesticide Programs: Washington, DC, 2008.

58. WHO. d Phenothrin. Environmental Health Criteria 96- International Programme on Chemical Safety, World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1990; pp 1-33.
59. Picollo MI, Vassena CV, Mougabure Cueto GA, Verneti M, Zerba EN. Resistance to insecticides and effect of synergists on permethrin toxicity in *Pediculus capitis* (Anoplura: Pediculidae) from Buenos Aires. *J Med Entomol* 2000; 37: 721-725.
60. Hemingway J, Miller J, Mumcuoglu KY. Pyrethroid resistance mechanisms in the head louse *Pediculus capitis* from Israel: implications for control. *Med Vet Entomol* 1999; 13: 89-96.
61. Smith DA, Humphrey MJ, Charuel C. Design of toxicokinetic studies. *Xenobiotica* 1990; 20: 1187-1199.
62. Bernillon P, Bois FY. Statistical issues in toxicokinetic modeling: a bayesian perspective. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 883-893.
63. Andersen ME. Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment. *Toxicol Lett* 2003; 138: 9-27.
64. Baggot JD. Clinical pharmacokinetic in veterinary medicine. *Clin Pharmacokinet* 1982; 22: 254-273.
65. Shen DD. Toxicokinetics. Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, Seventh Edition, Ed: Klaassen CD. 2008; pp 305-325.
66. Krishnan K, Peyret T. Physiologically Based Toxicokinetic (PBTK) Modeling in Ecotoxicology. *Ecotoxicology Modeling*, pp 145-175.
67. Ritschel WA, Banerjee PS. Physiological Pharmacokinetic Models: Principles, Applications, Limitations and Outlook. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986; 8: 603-614.
68. Gerlowski LE, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: Principles and applications. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1103-1127.
69. Kaya S. Farmakokinetik. İçinde: Kaya S (Ed), Veteriner Farmakoloji, Medisan Yayınları, Ankara, Cilt 1, 4. Baskı, 2006: s 21-88.

70. Buchanan JR, Burka LT, Melnick RL. Purpose and guidelines for toxicokinetic studies within the National Toxicology Program. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 468-71.
71. Renwick AG. Toxicokinetics, In: Hayes AW (Ed), *Principles and Methods of Toxicology*, Informa Healthcare, New York, 2008, pp 179-230.
72. Schwartz S. Providing toxicokinetic support for reproductive toxicology studies in pharmaceutical development. *Arch Toxicol* 2001; 75: 381-387.
73. Yavuz O, Aksoy A, Das YK, Atmaca E. Evaluation of liquid-liquid and different solid phase extraction cartridges for determination of selected syntetic pyreroid insecticides in whole blood. *Asian J Chem* 2010; 22: 4026-4032.
74. Wang D, Weston DP, Lydy MJ. Method development for the analysis of organophosphate and pyrethroid insecticides at low parts per trillion levels in water. *Talanta* 2009; 78: 1345-1351.
75. Hunter RE Jr, Riederer AM, Ryan PB. Method for the determination of organophosphorus and pyrethroid pesticides in food via gas chromatography with electron-capture detection. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 1396-1402.
76. Mekebri A, Crane DB, Blondina GJ, Oros DR, Rocca JL. Extraction and analysis methods for the determination of pyrethroid insecticides in surface water, sediments and biological tissues at environmentally relevant concentrations. *Bull Environ Contam Toxicol* 2008; 80: 455-460.
77. Shrivastava A, Gupta VB. Methods for the determination of limid of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Chron Yong Sci* 2011; 2: 21-25.
78. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 165-175.
79. Shumaker RC. PKCALC a Basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabol Rev* 1986; 17: 331-348.
80. Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*, first ed. Drug Intelligence Pub. Inc, Hamilton Press, IL, USA. 1975: pp 57-128.

81. Yan H, Qiao F, Tian M, Row KH. Simultaneous determination of nine pyrethroids in indoor insecticide products by capillary gas chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2010; 51: 774-777.
82. Başı Z, Eraslan G. Toxicokinetic of flumethrin in rabbits. *Drug Chem Toxicol* 2015; 38: 92-97.
83. Gögebakan T, Eraslan G. Single-dose toxicokinetics of permethrin in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2015; 56: 605-611.
84. Eraslan G, Tekeli MY, Karabacak M. Toxicokinetic of cypermethrin in broiler chickens. *Fresenius Environ Bull* 2017; 26: 4704-4710.
85. Hüyük R, Eraslan G. Toxicokinetics of the broad-spectrum pyrethroid insecticide deltamethrin in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2017; 58: 95-99.
86. Nardelli V, Casamassima F, Gesualdo G, Li D, Marchesiello WMV, Nardiello D, Quinto M. Sensitive screening method for determination of pyrethroids in chicken eggs and various meat samples by gas chromatography and electron capture detection. *J Agric Food Chem* 2018; 66: 10267-10273.
87. Cherstniakova SA, Garcia GE, Strong J, Bi D, Weitz J, Roy MJ, Cantilena LR. Rapid determination of N,N-diethyl-m-toluamide and permethrin in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry and pyridostigmine bromide by high-performance liquid chromatography. *J Anal Toxicol* 2006; 30: 21-26.
88. Singh SP, Dwivedi N, Raju KS, Taneja I, Wahajuddin M. Validation of a rapid and sensitive UPLC-MS-MS method coupled with protein precipitation for the simultaneous determination of seven pyrethroids in 100 µL of rat plasma by using ammonium adduct as precursor ion. *J Anal Toxicol* 2016; 40: 213-221.
89. Lin CH, Yan CT, Kumar PV, Li HP, Jen JF. Determination of pyrethroid metabolites in human urine using liquid phase microextraction coupled in-syringe derivatization followed by gas chromatography/electron capture detection. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 927-937.
90. Hirahara Y, Tsumura Y, Nakamura Y, Tonogai Y, Shibata T. Analysis of phenothrin and its metabolite 3-phenoxybenzoic acid (PBA) in agricultural products by GC and Ion-Trap GC/MS. *J Food Prot* 1997; 60: 305-309.
91. Jiang W, Kon RT, Othoudt RA, Leavitt RA, Kumar S, Geissel LD, Gomaa EA. Method development, validation, and analysis of bifenthrin residues in fresh and

- dry cilantro foliages and cilantro seeds using GC-ECD. *Bull Environ Contam Toxicol* 2004; 73: 9-16.
92. Mudiam MK, Jain R, Maurya SK, Khan HA, Bandyopadhyay S, Murthy RC. Low density solvent based dispersive liquid-liquid microextraction with gas chromatography-electron capture detection for the determination of cypermethrin in tissues and blood of cypermethrin treated rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 895-896: 65-70.
 93. Ouattara JP, Pigeon O, Spanoghe P. Validation of a multi-residue method to determine deltamethrin and alpha-cypermethrin in mosquito nets by gas chromatography with electron capture detection (GC- μ ECD). *Parasit Vectors* 2013; 6: 77, doi: 10.1186/1756-3305-6-77.
 94. Nagy K, Rácz G, Matsumoto T, Ádány R, Ádám B. Evaluation of the genotoxicity of the pyrethroid insecticide phenothrin. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014; 770: 1-5.
 95. Atmaca E, Aksoy A. d-Phenothrin induced oxidative DNA damage in rat liver and kidney determined by HPLC-ECD/DAD. *Environ Toxicol* 2015; 30: 607-613.
 96. Hassan SL. Toxicopathological changes in internal organs of albino mice after treatment with sumithrin. *Adv Anim Vet Sci* 2017; 5: 167-173.
 97. U.S. EPA. Office of Pesticides and Toxic Substances. Sumithrin (d-phenothrin)-review of toxicity studies submitted by Sumitomo Chemical Company in support of EAP#1H45283 and EPA Registration No. 10308-6. Memo from E.R. Budd, Health Effects Div. to J.M. Tavano, Registration Div. Washington, D.C., Mar. 16. See attached Data Evaluation Report for MRID No. 402764-01-02, 1989.
 98. U.S. EPA. Office of Pesticides and Toxic Substances. Sumithrin (d-phenothrin – review of rat reproduction study. Memo from W. Dykstra, Health Effects Div. to J. Tavano, Registration Div. Washington, D.C., Jul. 27, 1989.
 99. U.S. EPA. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. D-phenothrin (sumithrin)-submission of a 90-day inhalation toxicity study in rats. (EPA ID 06905). Washington, DC, June 13, 1995.
 100. Calif. Environmental Protection Agency. Dept. of Pesticide Regulation. Medical Toxicology Branch. Summary of toxicology data: Phenothrin, June 20. www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/toxsumlist.htm, 1996.

101. National Research Council. Commission on the Life Sciences. Board on Environmental Studies and Toxicology. Committee on Hormonally Active Agents in the Environment. 1999. Hormonally active agents in the environment. Washington, D.C.: National Academy Press, pp 10.
102. Yamada T, Ueda S, Yoshioka K, Kawamura S, Seki T, Okuno Y, Mikami N. Lack of estrogenic or (anti-) androgenic effects of d-phenothrin in the uterotrophic and Hershberger assays. *Toxicology* 2003; 186: 227-239.
103. Miyamoto J, Suzuki T, Nakae C. Metabolism of phenothrin or 3-phenoxybenzyl d-trans-chrysanthemumate in mammals. *J Pesticide Sci* 1974; 4: 438-450.
104. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P. Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 110: 1-8.
105. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Fernandez-Cruz ML, Martínez MA. Toxicokinetics of deltamethrin and its 4'-HO-metabolite in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 8-16.
106. Miyamoto J. Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ Health Perspect* 1976; 14: 15-28.
107. Crow JA, Borazjani A, Potter PM, Ross MK. Hydrolysis of pyrethroids by human and rat tissues: examination of intestinal, liver and serum carboxylesterases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 221: 1-12.
108. Anadón A, Martínez M, Martínez MA, Díaz MJ, Martínez-Larrañaga MR. Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicol Lett* 2006; 165: 47-56.
109. Gammon D, Liu Z, Chandrasekaran A, ElNaggar S. The pharmacokinetic properties of bifenthrin in the rat following multiple routes of exposure. *Pest Manag Sci* 2015; 71: 835-841.
110. Gaughan LC, Ackerman ME, Unai T, Casida JE. Distribution and metabolism of trans- and cis-permethrin in lactating Jersey cows. *J Agric Food Chem* 1978; 26: 613-618.
111. Hunt LM, Gilbert BN, Lemeilleur CA. Distribution and depletion of radioactivity in hens treated dermally with ¹⁴C-labeled permethrin. *Poult Sci* 1979; 58: 1197-1201.

112. Kim KB, Anand SS, Kim HJ, White CA, Bruckner JV. Toxicokinetics and tissue distribution of deltamethrin in adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2008; 101: 197-205.
113. Alonso MB, Feo ML, Corcellas C, Gago-Ferrero P, Bertozzi CP, Marigo J, Flach L, Meirelles AC, Carvalho VL, Azevedo AF, Torres JP, Lailson-Brito J, Malm O, Diaz-Cruz MS, Eljarrat E, Barceló D. Toxic heritage: Maternal transfer of pyrethroid insecticides and sunscreen agents in dolphins from Brazil. *Environ Pollut* 2015; 207: 391-402.
114. Chang J, Li J, Wang H, Wang Y, Guo B, Yin J, Hao W, Li W, Li J, Xu P. Tissue distribution, metabolism and hepatic tissue injury in Chinese lizards (*Eremias argus*) after a single oral administration of lambda-cyhalothrin. *Environ Pollut* 2016; 218: 965-972.
115. Hughes MF, Ross DG, Edwards BC, DeVito MJ, Starr JM. Tissue time course and bioavailability of the pyrethroid insecticide bifenthrin in the Long-Evans rat. *Xenobiotica* 2016; 46: 430-438.
116. Willemain ME, Desmots S, Le Grand R, Lestremau F, Zeman FA, Leclerc E, Moesch C, Brochot C. PBPK modeling of the cis- and trans-permethrin isomers and their major urinary metabolites in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 294: 65-77.
117. Amaraneni M, Pang J, Bruckner JV, Muralidhara S, Mortuza TB, Gullick D, Hooshfar S, White CA, Cummings BS. Influence of maturation on in vivo tissue to plasma partition coefficients for cis- and trans-permethrin. *J Pharm Sci* 2017; 106: 2144-2151.
118. Riviere JE. Pharmacokinetic, In: Riviere JE, Papich MG (Eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th edn, USA: Wiley-Blackwell, 2009; pp 47-73.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 13.04.2016

Toplantı Sayısı: 04

Karar No:16/074

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 13.04.2016 tarihinde
Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı ŞAKALAR	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	KATILMADI
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	KATILMADI
Serpil SARIOZKAN	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Hamiyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneyel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	KATILMADI
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.D.'dan **Prof. Dr. Gökhan ERASLAN** tarafından sunulan "**Tavşanlarda Fenotrinin Toksikokinetiği** ." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 13.04.2016

Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA

İmza :

TAVŞANLARDA FENOTRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

ORIJINALLIK RAPORU

%**2**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**1**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- | | | |
|---|---|-----|
| 1 | ŞAHAN, Seyhan and KAYA, Sezai. "Hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat içeren yemle beslenen etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği", Ankara Üniversitesi, 2006.
Yayın | <%1 |
| 2 | PARLAR, Ali and KAYA, Sezai. "Etlik piliçlerde enrofloksasin içeren müztahzarların farmakokinetiği*", TUBITAK, 2005.
Yayın | <%1 |
| 3 | ALP, Harun. "Veteriner Hekimlikte Biyoeşdeğerliğin önemi ve değerlendirilmesi", Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2009.
Yayın | <%1 |
| 4 | altey.org
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 5 | zakon.poslovna.hr
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 6 | www.kocintok.com.tr
İnternet Kaynağı | <%1 |

7	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.resmigazete.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.asajenet.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	apps.thermoscientific.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.pestmanagement.rutgers.edu İnternet Kaynağı	<% 1
12	repository.up.ac.za İnternet Kaynağı	<% 1
13	hr.unichem.si İnternet Kaynağı	<% 1
14	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
15	TANYILDIZI, Sadettin, PİRİNÇCİ, İbrahim, KAYA, Sezai, TRAŞ, Bünyamin and YERSAN, Ender. "Siyanür ve tiyosiyanatın farelerde bazı toksikokinetik parameterinin araştırılması", Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 1998. Yayın	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Adı, Soyadı : Tarık KAYA

Uyruğu : T.C.

Doğum Tarihi, Yeri : 1973, Sarız/KAYSERİ

Medeni Durumu : Evli

Tel : -

Mail : tarikkaya73@gmail.com

Yazışma Adresi : Milli Eğitim Müdürlüğü/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet
Lisans	Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi	1996

YABANCI DİL

İngilizce