

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

TAVŞANLARDA FLUMETRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

**Hazırlayan
Züleyha BAŞÇI**

**Danışman
Doç. Dr. Gökhan ERASLAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Nisan 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

TAVŞANLARDA FLUMETRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

**Hazırlayan
Züleyha BAŞÇI**

**Danışman
Doç. Dr. Gökhan ERASLAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TSY-10-2975 no'lu proje ile desteklenmiştir.**

**Nisan 2012
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.

Adı-Soyadı: Züleyha BAŞÇI

İmza:

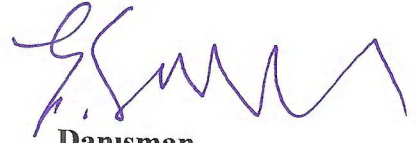


YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

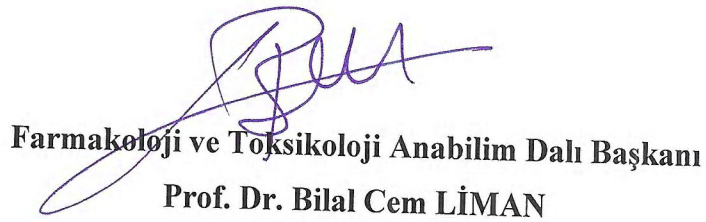
“Tavşanlarda Flumetrinin Toksikokinetiği” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Tezi Hazırlayan
Züleyha BAŞÇI



Danışman
Doç. Dr. Gökhan ERASLAN



Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN

Doç Dr. Gökhan ERASLAN danışmanlığında **Züleyha BAŞÇI** tarafından hazırlanan **“Tavşanlarda Flumetrinin Toksikokinetiği”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Farmakoloji-Toksikoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

23/01/2012

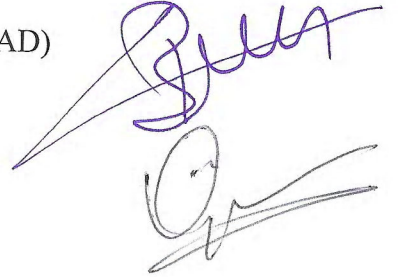
JÜRİ

Danışman: Doç. Dr. Gökhan ERASLAN (Farmakoloji ve Toksikoloji AD)

İmza



Üye: Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN (Farmakoloji ve Toksikoloji AD)



Üye: Doç. Dr. Öznur ASLAN (İç Hastalıkları AD)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması sırasında desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Gökhan ERASLAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve alakalarını gördüğüm, Doç. Dr. Murat KANBUR'a ve Yrd. Doç. Dr. Mürsel KARABACAK'a teşekkür ederim. Bana bu çalışma olanağını sağlayan Farmakoloji ve Toksikoloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN'a; Veteriner Hekim Zeynep SOYER SARICA ve Veteriner Hekim Ömer ÖZTÜRK'e deneysel çalışma sırasındaki yardımları için teşekkür ederim. Ayrıca Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne vermiş olduğu destek için teşekkür ederim.

Züleyha BAŞÇI
Kayseri-Nisan 2012

TAVŞANLARDA FLUMETRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

Züleyha BAŞÇI

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Nisan 2012

Danışman: Doç. Dr. Gökhan ERASLAN

KISA ÖZET

Bu çalışmada, tavşanlarda flumetrinin toksikokinetiği araştırılmıştır. Bu amaçla, 14 adet Yeni Zelanda ırkı erkek tavşan kullanılmıştır. Hayvanlar her birinde 7 adet olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Flumetrin, birinci gruba 10 mg/kg.ca dozunda damar içi olarak, ikinci gruba ise aynı dozda sonda ile ağızdan verilmiştir. Verilmeyi takiben, damar içi uygulamada 0,083, 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72. saatlerde; ağızdan uygulamada 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72. saatlerde kulak venasına girilerek kan alınmış ve serumları çıkarılmıştır. Serum ekstraksiyonunu takiben flumetrin düzeyleri gaz kromatografi cihazında ECD dedektörde ölçülmüştür. Serum flumetrin düzeyi-zaman eğrisine göre yapılan toksikokinetik hesaplamalar sonucunda, flumetrinin iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Farmakokinetik hesaplamalar da bu model dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Damar içi flumetrin uygulamasında hesaplanan parametreler içinde yer alan $t_{1/2\beta}$, MRT ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri sırasıyla 34,09±4,24 saat, 48,05±5,85 saat ve 36,14±5,34 mg.saat/L olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan ağızdan uygulanan flumetrinin Y_{doruk} , t_{doruk} , $t_{1/2\beta}$, MRT ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri sırasıyla 0,54±0,09 µg/ml, 5,42±0,97 saat, 43,34±8,64 saat, 59,75±10,53 saat ve 22,02±2,01 mg.saat/L çıkmıştır. Flumetrinin biyoyararlanımı ise % 60,92 bulunmuştur. Sonuç olarak flumetrinin her iki yolla verilme durumunda da vücutta kalış süresinin uzun, biyoyararlanımın ise orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu husus flumetrinin zehirlenme riski, zehirlenmelerin sağaltımı ve kalıntı durumunun değerlendirilmesi açısından önemli görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Flumetrin, toksikokinetik, tavşan.

TOXICOKINETIC OF FLUMETHRIN IN RABBITS**Züleyha BAŞÇI****Erciyes University, Health Science Institute****MsD Thesis, April 2012****Supervisor: Doç. Dr. Gökhan ERASLAN****ABSTRACT**

In this study, toxicokinetics of flumethrin was investigated in rabbits. For this aim, fourteen male New Zealand Rabbits were used. Animals divided into two groups. Each group contained seven rabbits. Flumethrin was given as 10 mg/kg.bw in intravenous dose to the first group, and given as the same dose by catheter orally to the second group. Following intravenous application, at 0.083, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48 and 72nd hours and following oral application, at 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48 and 72nd hours blood samples were taken from the vena auricularis. The blood samples were centrifuged and serums were taken to eppendorph tubes. Following extraction of serum samples, flumethrin levels were measured by gas chromatography coupled with ECD. The a result of toxicokinetic calculations made on the basis of serum flumethrin level-time curve have shown that the two compartment open model is more appropriate for the distribution of flumethrin. Pharmacokinetic calculations were carried out by taking into account of this model. Calculated parameters, included in the $t_{1/2\beta}$, MRT and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ values in intravenous application of flumethrin were determined 34.09 ± 4.24 h, 48.05 ± 5.85 h and 36.14 ± 5.34 mg.h/L, respectively. On the other hand C_{max} , t_{max} , $t_{1/2\beta}$, MRT, and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ values in orally flumethrin application, 0.54 ± 0.09 µg/ml, 5.42 ± 0.97 h, 43.34 ± 8.64 h, 59.75 ± 10.53 h and 22.02 ± 2.01 mg.h/L were found, respectively. Bioavailability of flumethrin was determined as 60.92%. As a result, it has determined that administration of flumethrin remains in the body for a long time both intravenous and oral administration and also bioavailability has been at the moderate level. These results have been seen as important in terms of toxication risk, treatment of poisoning and evaluate of residue risk of flumethrin.

Keywords: Flumethrin, rabbit, toxicokinetic,

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar VE ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PİRETROİDLER	3
2.1.1. Bitkisel Özellikleri	3
2.1.2. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri	4
2.1.3. Etki Şekli	4
2.1.4. Kullanıldığı Yerler	6
2.1.5. Dirençlilik	7
2.1.6. Toksikokinetiği	8
2.1.7. Zehirliliği ve Klinik Belirtiler	8
2.1.8. Tanı	11
2.1.9. Tedavi	11
2.2. FLUMETRİN	12
2.3. TOKSİKOKİNETİK	13
2.3.1. Emilim	13
2.3.2. Dağılım	14
2.3.3. Biyotransformasyon	14
2.3.4. Atılma	14

	<u>Sayfa No</u>
2.4. TOKSİKOKİNETİK MODELLER	14
2.4.1. Tek Bölmeli Model.....	15
2.4.2. İki ve Çok Bölmeli Model.....	15
2.5. TOKSİKOKİNETİK TERİMLER.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. CİHAZ, MALZEMELER VE KİMYASALLAR.....	20
3.1.1. Cihaz ve Malzemeler.....	20
3.1.2. Kimyasallar.....	21
3.2. YÖNTEM.....	21
3.2.1 Hayvan Materyali	21
3.2.2. Gruplar	22
3.2.3. Serum Flumetrin Analizi	22
3.2.4. Standart Eğrisinin Hazırlanması	25
3.2.5. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti	25
3.2.6. Yöntemin Duyarlılığının (Tanımlama Sınırı ve Ölçüm Sınırı) Tespiti	26
3.2.7. Kesinlik Tespiti.....	26
3.3. FARMAKOKİNETİK HESAPLAMAR.....	26
3.4. İSTATİSTİK ANALİZ	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. SERUM FLUMETRİN STANDART EĞRİSİ	27
4.2. SERUM FLUMETRİN GERİ KAZANIMI.....	28
4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI).....	28
4.4. KESİNLİK TESPİTİ	28
4.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLER.....	29
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
5.1. SERUM FLUMETRİN STANDART EĞRİSİ	34
5.2. SERUM FLUMETRİN GERİ KAZANIMI.....	34
5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)	34
5.4. YÖNTEMİN KESİNLİĞİ	35
5.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLER.....	35
6.KAYNAKLAR	39
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Memelilerde piretroidler için hedef yapılar.....	5
Tablo 2.2. Veteriner hekimlikte kedi ve köpeklerde kullanılan piretrin ve piretroidler.....	6
Tablo 2.3. Veteriner hekimlikte besi hayvanlarında kullanılan piretrin ve piretroidler.....	7
Tablo 2.4. DDT ve 8 piretroidin yere serici etkinliğe (kdr) dirençlilik sıklıkları... ..	7
Tablo 2.5. Piretroidlerin akut zehirlilikleri.....	9
Tablo 2.6. Erkek ve dişi köpeklerde tekrarlanan dozlarda piretroidlerin kronik toksikolojik profili.....	10
Tablo 2.7. Piretroidlerin zehirlenme belirtileri.....	11
Tablo 2.8. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları.....	17
Tablo 3.1. Tavşanlara flumetrin uygulama çizelgesi.....	22
Tablo 3.2. Flumetrin analizi için gaz kromatografi koşulları.....	23
Tablo 3.3. Flumetrin standart eğrisinin hazırlanmasında kullanılan yoğunluklar.....	25
Tablo 4.1. Serum flumetrin yoğunluğuna denk gelen gaz kromatografide tespit edilen pik alanları.....	27
Tablo 4.2. Kan alma dönemleri ve bu dönemlerde ortalama serum flumetrin düzeyleri (µg/ml).....	30
Tablo 4.3. Flumetrinin damar içi ve ağızdan verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri...	32
 Şekil 2.1. Flumetrin kimyasal formülü	 12
Şekil 3.1. Gaz kromatografi cihazında belirtilen koşullarda alınmış serum flumetrin ve siflutrin pikleri.....	24
Şekil 4.1. Flumetrin standart eğrisi ve eğri denklemi.....	28
Şekil 4.2. Flumetrin serum yoğunluğu-zaman eğrisi	31
Şekil 4.3. Flumetrin yarı logaritmik serum yoğunluğu-zaman eğrisi	31

KISALTMALAR

A_1, A_2, A_3	: Matematiksel katsayılar
α	: Plazma ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi
β	: Plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi
A	: Ağız
Cl	: Toplam plazma klirensi
$Dİ$	: Damar içi
$EAA_{0 \rightarrow \infty}$	: ∞ anına kadar plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan
$EAA_{0 \rightarrow t}$	: t anına kadar plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan
F	: Biyoyararlanım
k_{10}	: İlacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi
k_{12}	: İlacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi
k_{21}	: İlacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi
k_a	: Emilmeli verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi
MRT	: İlacın vücuttan %63,2'nin atılması için geçen süre
$ÖD$	: Öldürücü doz
$t_{1/2\alpha}$	: α dönemi yarı ömrü
$t_{1/2\beta}$	: β dönemi yarı ömrü
$t_{1/2a}$	: Ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü
t_{doruk}	: Plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi
V_1	: Merkezi bölme dağılım hacmi
V_2	: Çevresel bölme dağılım hacmi
V_{dss}	: Kararlı durumda görünür dağılım hacmi
Y_{doruk}	: Plazma doruk ilaç yoğunluğu
Y_p^0	: t_0 anında plazma ilaç yoğunluğu ifade eder

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarımsal zararlılarla mücadelede yoğun ve kontrolsüz ilaç kullanımı çevre kirliliğine, doğal dengenin bozulmasına ve zararlıların bu bileşiklere kısa sürede direnç oluşturmalarına sebep olmaktadır (1). Dünya nüfusundaki hızlı artış tarım ürünlerine ihtiyacın artışı da beraberinde getirmiştir. Yoğun ve sulu tarımın yaygınlaşması ile de bitki hastalıkları ve zararlılarının salgın haline gelmesi söz konusu olmuştur. Organik kökenli pestisitlerin keşfi bir umut ışığı olmuşsa da çevredeki kalıntıları insanlığı tekrar yeni arayışlara yöneltmiştir (2). Piretroidlerin son derece güvenli olması ve geniş ölçekte kullanım alanları sebebiyle önemli ilaçlar arasında yerini hala korumaktadır. Günümüzde kullanıma sunulan pek çok insektisit insektlerde memelilerden daha zehirlidir. Birçok olguda bu durum bileşenin hedef yapılarda seçici etki oluşturmaları ile yakından ilişkilidir. Organik fosforlu ve karbamat grubu insektisitler zararlılarda kolinesterazları etkisiz kılarken, aynı zamanda diğer canlıların reseptör ve/veya iyon kanallarıyla etkileşerek zehirlenmeye sebep olurlar (3). Piretroidler, doğal insektisit piretrumun altı insektisidal bileşenini içeren piretrinlerin yapısını temel alarak hazırlanan sentetik insektisitlerdir. 1970'li yıllardan beri piretroidler Dünya'da tarımsal alanda ve çevre sağlığında geniş kullanım alanı bulan (% 25) insektisit grubu içinde yer alır. Bu bileşikler sinir felci ile yere serici etki oluşturur. Etki mekanizmaları DDT'ye benzerlik gösterir (4, 5).

Flumetrin, özellikle gevişenlerde ve diğer hayvanlarda özellikle dış parazitlerle mücadele amacıyla yaygın olarak kullanılan sentetik piretroid bir insektisittir (6-8). Diğer bazı pestisit gruplarına göre daha güvenli olsa da uzun süreli veya yüksek dozda alınmalarında zehirlenmeye sebep oldukları bilinmektedir (9-13). Ülkemizde farklı etkin maddeleri içeren piretroidler çeşitli ticari isimler altında çok yönlü olarak kullanılmaktadır. Flumetrine tek dozda akut veya düşük dozlarda tekrarlı kronik maruziyetin ne gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği konusunda bilgiler sınırlıdır. Bu proje ile flumetrinin tavşanlardaki toksikokinetik profilinin detaylı olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Konuya ilişkin yapılan deneysel çalışmaların yetersiz olması sebebiyle elde edilecek veriler bilime katkı sağlar niteliktedir. Sonuçların, hayvanlarda zehirlenme olgularına yönelik alınabilecek önlemlerin veya uygulamalarının yanı sıra kalıntı riskini belirleme açısından hayvancılık sektörüne önemli ekonomik katkılar sağlayacağı da düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PİRETROİDLER

Piretrumun kökeninin özellikle eski Yugoslavya olduğu bilinmektedir. *Pyrethrum cinerariaefolium* türünün vatanı Adriyatik kıyılarıdır. *Pyrethrum roseum*'a ise ülkemizde bilhassa Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Cimli Dağı, Doğu Anadolu'da Erzurum'un Oltu ve Olur ilçelerine bağlı yüksek yaylalar ile Çorum ve Ardanuç'da rastlanmıştır. *Pyrethrum cinerariaefolium*'un kökeninin Çin veya İran olduğu söylenmektedir. Ayrıca bu tür, Dalmaçya'nın sahil bölgelerinde yabani olarak bulunmaktadır. Türkiye'de *Pyrethrum roseum* çok eski zamanlardan beri oltu otu, oltu tozu veya pire tozu adıyla bilinmekte ve kullanılmaktadır (2).

2.1.1. Bitkisel Özellikleri

Campanulatae takımı, *Compositae* familyası, *Pyrethrum* (*Chrysanthemum*) cinsi ve *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Dalmaçya pireotu) türüne aittir. *Chrysanthemum cinerariaefolium* türü 50-60 cm boyunda çok yıllık otsu bir bitkidir. Kök sistemi sık küme halindedir ve ilk yıl sadece rozet yapraklar oluşur. Gövde dik, boyuna oluklu ve tüylerle kaplıdır. Yapraklar ikişer veya üçer yaprakçıktan oluşur ve üst kısmı boz yeşil alt kısmı ise kül yeşilidir. Çiçekleri dalların ucunda ve her dalda tek tek yer alır. Çiçek yapısından dolayı birçok ülkede süs bitkisi olarak da kullanılır. *Pyrethrum roseum* 25-30 cm'ye kadar boylanabilen benzer şekilde çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Parçalı

yapraklı, soluk pembe veya morumsu renkte çiçekleri vardır. Gövdesi yine dik ve seyrek tüylüdür. Yapraklar saplı ve sivri uçlu 7-8 cm boyundadır. Dalların ucunda bulunan çiçekler 2-2,5 cm boyunda, dil şeklinde ve gül renkli; orta kısmında sarı renkli 2-3 cm boyunda tüp şeklinde küme halindedir (2).

2.1.2. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

Bu bileşikler *Chrysanthemum cinerifolius*'in çiçeklerinde bulunan krisantemik asit (piretrin I) ve piretrik asitin (piretrin II) insektisidal esterlerinden oluşan sentetik türevleridir. Piretrinlerin alkol kalıntısı, üç doğal bileşen olan piretrin I-II, jasmolin I-II ve sinerin I-II'yi içine almaktadır (14). Sentetik piretroidler doğal insektisit piretrumun etkinliğini artırma amacı ile geliştirilmiştir. Piretroidler asit kalıntısı, alkol kalıntısı ve ester bağı içeren birkaç yapısal gruptan oluşur. Asit kalıntısı genellikle değişik radikalleri içeren dimetilsiklopropan halkası içerir. Sentetik piretroidlerin alkol kalıntısının çoğunun içinde aromatik halka ve bazen siyano grupları yer alır. Bütün piretroidler farklı biyolojik aktivitesi olan dört stereoizomerik yapıdadır. Bunlar tek izomer, farklı izomer ve rasemik karışım olarak formüle edilirler (15, 16). Piretrumların en önemli olumsuzlukları çevresel ortama ve ışığa karşı duyarlı olmalarıdır. Sentetik olanların gelişimi ile ışığa duyarlılıkları azalmış diğer taraftan çevredeki dayanıklılığı ise artmıştır (5). Aerobik ve anaerobik koşullarda mikroorganizmalar tarafından suda ve toprakta büyük oranda parçalanırlar. Sudaki çözeltileri asit ortama ve nötral pH'a dayanıklıdır (17).

2.1.3. Etki Şekli

Piretrin ve piretroid insektisitler canlının hem merkezi hem de çevresel sinir sistemine etki ederler. Bu bileşikler sinir hücrelerini sürekli uyarır ardından felce sebep olur. Etkileri DDT'ye benzerlik gösterir fakat daha belirgindir. Bu bileşiklerin güçlü yere serici özellikleri vardır. Etki gücü yağdaki çözünme oranı ile de orantılıdır. Tip I piretroidlerin yere serici etkileri güçlüyken tip II piretroidler ise eş zamanlı olarak ölüme de sebep olur. Etki şiddetleri ile ortam ısısı arasında ters ilişki vardır. Tip II piretroidler sodyum kanallarının aktivasyonu ve açık kalması için gerekli bağlanma yerlerine daha güçlü ve daha uzun süreyle bağlanırlar. Bu etki de yine ısı ile ters orantılıdır. Aynı zamanda bu etkide bileşenin yapısı da önemli rol oynar. Piretroidler ile DDT arasında yarışmalı bir inhibisyon vardır. Bağlanma yerine duyarlılığı DDT'nin daha yüksekken etkinliği ise daha zayıftır (14, 18-21). GABA aracılı inhibisyon,

nikotinik-kolinerjik geçişin düzenlenmesi, noradrenalin salıverilmesinin artırılması ile kalsiyum veya klor kanallarına doğrudan etkisinin engellenmesi de diğer zehirleyici mekanizmalar arasında yer alır. Bunlardan özellikle de voltaj bağımlı klor kanallarına etkisi ağırlıklı olarak gözlenir. Bu kanallar beyin, sinir, kas ile tükürük bezinde bulunur ve tip II piretroidlerin duyarlılığı daha fazladır. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları piretroidlerin hedef noktaları arasındadır ve hızlı kalsiyum geçişini değiştirir. Sinaptik Ca^{+2} , Mg^{+2} -adenozin trifosfat inhibisyonu yaparak hücre içi kalsiyumda artışa yol açar. Nöral kalmodulini de inhibe ederek benzer bir etki oluşturur. Hem Ca-ATPaz hem de Ca-Mg ATPaz bazı piretroidler tarafından (öncelikle tip I daha sonra tip II) inhibe edilir. Bu etki sodyum kanlarına etkiyen yoğunluklarda gerçekleşir (18, 19, 22-24).

Tablo 2.1. Memelilerde piretroidler için hedef yapılar (23).

Hedef Yapı	Yoğunluk	Piretroid
Protein fosforilasyonu	10^{-13} M	de, fe, cp, al
Voltaj kapılı sodyum kanalları	10^{-10} M	de
Voltaj kapılı klorid kanalları	10^{-10} M	de
Noradrenalin salınımı	10^{-10} M	de
Membran depolarizasyonu	10^{-8} M	de, cp, fe, pe
GABA bağımlı klorid kanalları	10^{-7} M	de, cp
Nikotinik reseptörler	10^{-7} M	fl
Mitokondriyal kompleks I	10^{-7} M	pe, ch
Apoptozisin uyarılması	10^{-7} M	de
Voltaj kapılı kalsiyum kanalları	10^{-7-6} M	al, te
Lenfosit proliferasyonu	10^{-6} M	bi
Hacim duyarlı anyon kanalları	10^{-5} M	bi, te
Kalsiyum ATP-az	10^{-5} M	pe, pc, es, cf
Hücre içi kavşak	10^{-5} M	fe, fc, cp, de
Kromozomal tahribat	10^{-4} M	pe

al: alletrin, bi: bioalletrin, cf: siflutrin, ch: sihalotrin, cp: sipermetrin, de: deltametrin, es: esbioalletrin, fc: flusitirinat, fl: fluvalinat, fe: fenvalerat, pe: permetrin, te: tetrametrin.

Kanalların duyarlılığı memeli türlerine göre de farklılık gösterir. Kısmen daha yüksek düzeylerde GABA bağımlı klor kanallarını da etkileyebilir ve bu tip II piretroid kaynaklı şiddetli zehirlenmelerde daha yaygındır. Böylece hücre içi klor geçişi de önemli oranda azalır. Periferik benzodiazepin reseptörleri de piretroidlerin hedef noktalarıdır ve hem tip I hem de tip II piretroidlere düşük düzeydeki maruziyetlerde çırpınmaya karşı duyarlılığı artırır. Piretroidler presinaptik sinir uçlarından nörotransmitter salınımını özellikle de beyin sinaptomozlarından noradrenalin salınımını uyarır. Bu artış sinir hücresine kalsiyum girişi ile paralel seyreder. Piretroidlerin etki mekanizmaları yukarıdaki Tablo 2.1’de kısaca ifade edilmiştir (18, 19, 22-24).

2.1.4. Kullanıldığı Yerler

Piretroidler özellikle gevişenler olmak üzere diğer hayvanlarda da dış parazit ilacı olarak kullanım alanı bulmaktadır (6-8). Veteriner hekimlikte kullanılan piretrin ve piroidler Tablo 2.2. ve Tablo 2.3.’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Veteriner hekimlikte kedi ve köpeklerde kullanılan piretrin ve piretroidler (16).

Aktif İçerik	Asıl Formülasyon	Yoğunluk (%)	Hayvan Türlerinde Kullanımı
Piretrinler	Şampuan	0,2	Köpek
Siflutrin	Tasma	2,5	Köpek ve kedi
Sipermetrin	Çözelti	5	Köpek ve kedi
Deltametrin	Tasma	4	Köpek
Fenvalerat	Çözelti (suda seyreltilmiş)	6	Kedi
Flumetrin	Tasma	0,225	Köpek
Fenotrin	Şampuan	0,25	Köpek ve kedi
Permetrin	Çözelti	40-71,5	Köpek ve kedi
	Çözelti (suda seyreltilmiş)	94	Köpek ve kedi
	Tasma	0,8-1,5	Köpek
	Aerosol	0,2-1	Köpek
	Şampuan	1	Köpek

Tablo 2.3. Veteriner hekimlikte besi hayvanlarında kullanılan piretrin ve piretroidler (16).

Aktif İçerik/İzomer oranı	Formülasyon	Doz/Hayvan
Siflutrin	Dökme	100 mg/inek
Sihalotrin (cis izomer 60:40)	Dökme	0,2 mg/inek, 0,1 mg/koyun
	Sprey	250 mg'e kadar/hayvan
Permetrin (cis:trans 80:20, 40:60, 25:75)	Sprey, toz, dökme	4 mg/kg.ca, ~6 mg/kg.ca (koyun, kanatlı)
Deltametrin (cis % 98)	Damlatma, sprey, dökme	0,25-1,2 mg/kg.ca, her 3-6 haftada bir (sığır), 0,94-4,5 mg/kg.ca (koyun), 0,08 mg/kg.ca (tavuk)
	Banyo	2 µg/L 30 dakika boyunca, 3 µg/L 40 dakika boyunca (balık)

2.1.5. Dirençlilik

En yaygını yere serici etkiye karşı olanıdır. Bu dirençlilik piretroidin yapısıyla doğrudan ilişkilidir ve daha zehirli olan tip II piretroidlerde sıkça rastlanır. Piretroidler için ortalama dirençlilik sıklığı 14 iken bu permetrin için 56 diğer taraftan deltametrin için ise 560'dır. Dirençlilik etki şeklinde esteraazlar veya monooksijenazları inhibe eden bileşenlere karşı duyarsızlık rol alır. Bu mekanizma insekt sinir sisteminin piretroidlere karşı duyarlılığını azaltır. Ayrıca voltaj bağımlı sodyum kanal genlerinin yapısal mutasyonunun da önemli rolü vardır (Tablo 2.4) (24, 25).

Tablo 2.4. DDT ve 8 piretroidin yere serici etkinliğe (kdr) dirençlilik sıklıkları (25).

Bileşik	kdr	Super-kdr _{A2}	Super-kdr _{3D}
DDT	12	94	64
Piretrinler	4,7	6,9	6,4
S-Bioalletrin	5,2	4,1	11
Bioresmetrin	8,7	19	38
Sipermetrin	4,0	89	130
Permetrin	18	52	48
Deltametrin	9,2	320	220
Fenvalerat	5,1	133	73

2.1.6. Toksikokinetiği

Piretroidlerin alımını takiben emilim, dağılım ve atılımı 2 bölmeli dışarıya açık modele göre gerçekleşir. Emilimleri kısmen hızlı olmakla birlikte biyoyararlanımları ise yüksek (% 40-60) değildir. Deri yoluyla uygulamada emilme oranı oldukça düşüktür (% 2). Solunum yoluyla alım durumunda ise hızlıdır. Deride birikim gösterir ve buradan yavaşça salınarak sistemik dolaşıma geçer. Yağda çözünen özellikte bileşiklerdir ve yağ dokuda belli oranlarda depolanır. Yağ doku dışında diğer önemli birikim yeri ise merkezi ve çevresel sinir sistemi ile karaciğer, böbrek ve süttür (5, 26). Piretrin ve piretroidler mide barsak sisteminde hidrolize olabilir. Trans izomerler cis izomerlere göre daha hızlı metabolize olur. Metabolik tepkimeler karaciğer, böbrek ve diğer organlarda gerçekleşir. Ester bağlarındaki kopma zehirliliğinin azalmasıyla sonuçlanır. Bileşikte alfa-siyano gruplarının bulunması ester bağlarının hidroliz oranını düşürür. Özellikle ağızdan alım durumunda piretroidlerin metabolizması ve atılımı kuşlarda memelilerden daha hızlıdır. Metabolizmayı organik fosforlu bileşikler engeller ve değişmemiş piretroidlerin idrarla atılım oranı artar. Bu piretroid hidrolizinden sorumlu olan karboksiesterazların organik fosforlu bileşikler tarafından engellenmesi ile açıklanabilir. Memelilerde ağızdan alımının ardından birkaç gün içinde idrar ve dışkıyla atılım gösterir. Metabolitler genelde konjugedir (glukronit, glisin, taurin, sulfat, glutamat) (16). Yıkımlanması karbamatınkine benzerdir. Asıl detoksifikasyon mekanizması oksidasyon ile karboksiesterazlarca ester bağlarının hidrolizidir. Piretrum piretrinleri ile alletrin asit kalıntılarındaki yan zincirlerinin oksidasyonu ve ester bağlarının hidroliziyle metabolize olur. Çoğu diğer piretroidler için karboksi esterazlar ile hidroliz zehirsizleştirmede oksidasyondan daha önemlidir. Karbamatlarda olduğu gibi karaciğer ve serumun piretroidlerin hidrolizinde önemli yeri vardır. Piretroidlerin trans izomeri cis izomerinden daha hızlı hidrolize olur. Yavaş hidroliz cis izomerlerinin memelilerde zehirliliğinin artmasına yol açar ve sodyum kanallarına daha fazla duyarlılık gösterirler (15).

2.1.7. Zehirliliği ve Klinik Belirtiler

Piretroidler iki veya üç kiral karbon atomuna sahiptir ve zehirliliği yüksek oranda stereo kimyası ile ilişkilidir. Cis ve trans krisantemik piretroidler güçlü insektisidal etkinliğe sahiptir. 3-fenoksibenzil krisantematlar cis durumunda; alletrin ise trans izomerleri daha zehirlidir (14). Balıklar piretroid grubu insektisitlere oldukça duyarlıdır. Son

derece lipofilik bileşikler olması sebebiyle yüksek oranda emilim gösterir. Kuşlarda alımı takiben hızla parçalanması zehirliliğini düşürür. Bileşiklerin genelde cis-konfigurasyonu, trans konfigirasyonundan daha zehirlidir (16, 27). Piretrin ve piretroidlerin üstünlüklerinden biri, memelilerde böceklerden daha düşük zehirli etkiye sahip olmalarıdır. Zira böceklerde memelilerden 2250 kez daha zehirlidir. Bu onların sinirsel etki gücündeki farklılıklar ve omurgalılar ile omurgasızlar arasındaki metabolizma kapasitesinden kaynaklanır. Omurgasızların sinirsel sodyum kanallarının piretroidlere duyarlılığı memelilerden on kat daha fazladır. Böceklerin boyutlarının küçük olması da sinirsel etkiyi şiddetlendirir (28).

Tablo 2.5. Piretroidlerin akut zehirlilikleri (16).

Tip I piretroid (α -siyano grubu içermeyen)		Tip II piretroid (α -siyano fenoksibenzil grubu içeren)	
Bileşik	Akut ÖD ₅₀ ağız (rat) mg/kg.ca	Bileşik	Akut ÖD ₅₀ ağız (rat) mg/kg.ca
d-alletrin	900-2150	Siflutrin	250 (mısır yağı) ^a
Bioalletrin	709-1040	Sihalotrin	51-65 (mısır yağı)
Resmetrin (trans:cis 4:1)	> 5000 (mısır yağı)	λ -Sihalotrin	144 (mısır yağı)
Bioresmetrin	> 5000	Sipermetrin (cis:trans 90:10) (cis:trans 40:60)	367 (mısır yağı) ^b 891 (mısır yağı)
d-fenotrin	> 5000	α -Sipermetrin	40-80 (mısır yağı)
Permetrin (cis:trans 40:60)	400 (mısır yağı)	Deltametrin	30-50 (fıstık yağı)
Piretrin I	900	Fenpropatrin	48-54
Tetrametrin	> 5000	Fenvalerat	310-3200
		Esfenvalerat	458
		Flusitrat	67-81
		Flumetrin	41-3849
		τ -fluvalinat	261-281
		γ -fluvalinat	100-300 (mısır yağı)

^a. Erkek rat, ^b. Dişi rat.

Tablo 2.6. Erkek ve dişi köpeklerde tekrarlanan dozlarda piretroidlerin kronik toksikolojik profili (16).

Tür	Test Süresi	Etkisiz Miktar (NOAEL)
Tip I piretroidler		
d-allevrin	12 ay	6 mg/kg.ca/gün
Bioallevrin	6 ay	6 mg/kg.ca/gün
Resmetrin	6 ay	10 mg/kg.ca/gün
Bioresmetrin	90 gün	80 mg/kg.ca/gün
Permetrin	3 ay	5 mg/kg.ca/gün (cis:trans izomer oranı 40:60)
Tip II piretroidler		
Siflutrin	12 ay	5 mg/kg.ca/gün
Sihalotrin	52 hafta	0,5 mg/kg.ca/gün
λ-sihalotrin	13 ay	0,5 mg/kg.ca/gün
α-sipermetrin	52 hafta	1,5 mg/kg.ca/gün
Deltametrin	12-24 ay	1 mg/kg.ca/gün
Flumetrin	13 hafta	0,88 mg/kg.ca/gün
Sipermetrin	3 ay	12,5 mg/kg.ca/gün (sis:trans izomer oranı 50:50)

Deri yoluyla maruziyette asıl etki duyarsızlıktır. Deri üzerine uygulanan antiparaziterler ile yerel duyarlılık ve temas dermatitisi gözlenir. Temas dermatitisi sığırlarda ve atlarda iritan ve alerjik olmak üzere iki şekilde görülebilir. İritan temas dermatitisi derinin iritan bileşiğin etkisine karşı immunolojik olmayan tepkimesidir. Alerjik temas dermatitisi ise duyarlı hayvanların bileşiğin iritan olmayan yoğunluklarda bile immunolojik reaksiyonudur. Piretroidler deriden yerel maruziyette parasteziye sebep olur. Diğer taraftan solunum yollarında aşırı duyarlılık gözlenir. Kronik zehirlenmelerde hayvanlarda geçici titreme, zayıflık, deri irritasyonu ve kas ağrısı oluşur (16, 18, 22, 29). Tip I ve II bileşikler sinir sisteminde etki oluşturur. Tip I bileşikler (permetrin, alletrin, tetrametrin, resmetrin, d-fenotrin) fenoksibenzil kalıntısında α-siyano grubu içermez ve zehirlenme belirtileri bütün vücutta titreme ile karakterizedir. Tip II bileşikler fenoksibenzil kalıntısında α-siyano grubu içerir (deltametrin, fenvalerat, sipermetrin, siflutrin, flustirin, sihalotrin) ve salivasyon ile tonik-klonik titremelere yol açar. Tip II piretroidler tip I piretroidlerden daha zehirlidir. Birkaç bileşik

(sifenotrin, flustiranat, fenpropionat gibi) ise hem tremor hem de salivasyona sebep olur (Tablo 2.7). Genel anlamda piretroid zehirlenmelerinde aşırı duyarlılık, salivasyon, hiperanestezi, titreme, dispnea ve ölüm görülür. Büyük hayvanlarda piretroidlerin sebep olduğu zehirlenmelere ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu hayvanlarda aşırı sinirsel duyarlılık, boyun ve baş titremeleri, vestibuler ve palpebral duyarlılık, konjunktivitis, lakrimasyon, ishal, ataksi, tonik-klonik konvülsiyon ve ölüm gözlenir (16). Piretroidlerin tek doz ve tekrarlanan dozlardaki zehirlilikleri Tablo 2.5 ve Tablo 2.6’da verilmiştir.

Tablo 2.7. Piretroidlerin zehirlenme belirtileri (16).

Tip I Zehirlenmesi	Tip II Zehirlenmesi
Şiddetli ince tremor	Şiddetli tükürük salgısı artışı
Aşırı duyarlılık	Düzensiz tremor
Sempatik aktivasyon	Ekstensor kas aktivitesinde artış
Duyarsızlık (dermal maruziyet)	Orta düzeyde aşırı duyarlılık
	Sempatik aktivasyon
	Titreme
	Duyarsızlık (dermal maruziyet)

2.1.8. Tanı

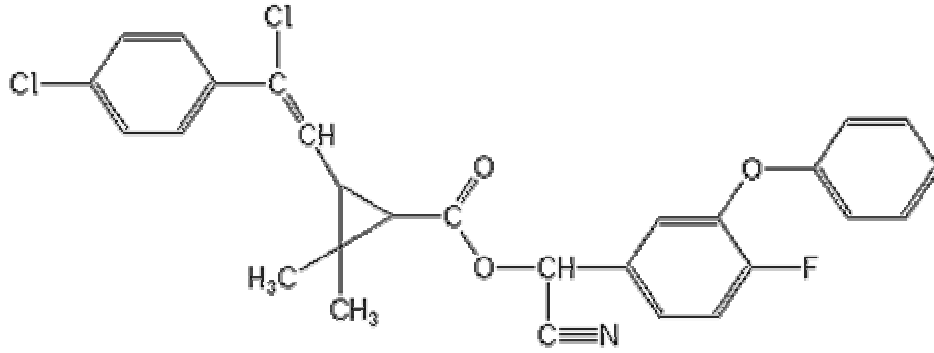
Kesin tanı bu bileşiklerin biyolojik materyalde tespitine dayanır. Hiçbir laboratuvar analizi ve karakteristik lezyon bu bileşiklere ilişkin zehirlenmeyi ortaya koyamaz. Klinik belirtiler organik fosforlu ve karbamat grubu insektisitlerle benzerlik gösterir. Kolinesteraz aktivite testi yapılabilir. Deri, karaciğer, yağ doku ve beyinde bileşen analizi tanıya yardımcı olur (16). Hızlı metabolizması nedeniyle bileşiğin metabolitlerinin idrardaki düzeyi kandakinden daha yüksektir. Bu sebeple de piretroid maruziyetinin izlenmesinde idrar analizleri kan analizlerine göre daha önemlidir (30).

2.1.9. Tedavi

Yerel maruziyetlerde deterjanlı ılık su ile bölge yıkanmalıdır. Deri maruziyetinde lokal vitamin E uygulamaları etkilidir. Göze temasta bölge su veya serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Çünkü gözlerde miyazise sebep olur. Mide barsak yoluyla alımda ise kusturucu ilaçlar ve aktif kömür uygulanır. Ayrıca kusturmak için apomorfın, ksilazin

ve ipeka kullanılabilir. Ağızdan alındıktan sonra en uygun yöntem aslında kusturmadan ziyade mide lavajının gerçekleştirilmesidir. İlk aşamada aktif kömür kullanılırsa (2-8 g/kg.ca) sistemik dolaşıma pestisit geçişi engellenmiş olur. Bu amaçla ayrıca sodyum sülfat veya magnezyum sülfat (0,5 mg/kg dozda % 10'luk) ile sorbitol de kullanılabilir. Bitki yağı ve diğer yağlı bileşikler sistemik dolaşıma geçişi hızlandıracağından uygulamadan kaçınılmalıdır. Tedavide titremelere karşı diazepam (0,2-2,0 mg/kg.ca, iv) verilir. Ayrıca midazolam, zolazepam, metakarbakol (55-220 mg/kg) ve barbiturat da uygulanabilir. Hastada vücut ısısı, kan glikoz düzeyi, hidrasyon ve elektrolit düzeyindeki değişimler düzenlenir. Atropin sülfat ile aşırı tükürük salgısı kontrol altına alınır. Titremeler için propranolol, prokainamid, tetrakain ve lidokain tercih edilebilir (16, 26, 31).

2.2. FLUMETRİN



Şekil 2.1. Flumetrin kimyasal formülü (32).

Kimyasal ismi (RS)- α -siyano-4-floro-3-fenoksibenzil-3-(β ,4-diklorositiril)-2,2-dimetilsiklopropankarboksilat'tır. Bu bileşiğin kapalı formülü $C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$ olup molekül ağırlığı 510,4'dür (Şekil 2.1). Yeşilimsi ve yüksek oranda akışkan bir sıvıdır. Sudaki çözünürlüğü oldukça düşüktür (0,001 mg/L) fakat organik çözücülerde ise iyi çözünür (32). Flumetrin tip II piretroid türevi uzun etkili bir madde olup veteriner hekimliği, halk sağlığı ve zirai mücadelede geniş ölçekte kullanılır. Hayvanlarda dış parazitlere karşı dökme çözelti ve banyo tarzında da uygulanır (33). Yapılan çalışmalar flumetrinin dökme çözelti şeklinde kullanımının keneler üzerinde oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur (34-36). Ayrıca bu ilaçlar arı kovanlarında Varroa hastalığının kontrolünde de kullanılmaktadır (29). Flumetrinin alındıktan sonra emilimi hızlı olmakla birlikte tam değildir. Maksimum plazma yoğunluğuna ulaşma süresi 8 saati bulabilir. En önemli idrar metaboliti 3-(2-kloro-2-(4-klorofenil)etil)-2,2-

dimetilsiklopropankarboksilik asit (flumetrin asit), 4-floro-3-fenoksibenzoik asit (FPBasit) ve 4'-OH-FPB asit şeklinde tanımlanır. Dışkı metabolitleri öncelikli olarak flumetrin ve flumetrin asit'dir. Flumetrinin esas metabolik reaksiyonu ester hidrolizi ve alkol kalıntısının 4'-pozisyonunun oksidasyonu'dur (32).

2.3. TOKSİKOKİNETİK

Zehirli bileşiklerin organizmadaki kinetiklerinin matematik modellerle açıklanmasına toksikokinetik denir (37). Toksikokinetiğin amacı zehirlenme olgularına sebep olan bileşiklerin vücuttaki hareketini ve bunun zehirlenme bulguları ile doz arasındaki ilişkisini incelemektir (38). Toksikoloji çalışmalarında en önemli şart deneme süreci boyunca uygun olan dozun seçimidir. Bu sebeple de akut, subkronik ve kronik zehirlilik denemelerinde toksikokinetik verilerden özellikle de Y_{doruk} , t_{doruk} ve EAA'dan istifade edilmektedir (39). Toksikokinetik çalışmalarda da farmakokinetik çalışmalarda olduğu gibi bileşiğin verilmesini takiben deney hayvanlarından belirli dönemlerde kan alınarak analizleri sonucunda kan ilaç yoğunluğu zaman profili çıkarılır (40, 41). Zehirli bileşenler emilimle başlayan ve atılımla sonuçlanan dinamik matematik modellerle tanımlanabilir. Kimyasal madde vücuda girer girmez dağılım ve yer değiştirme gibi farklı kinetik hareketler sergiler. Böylece bağımsız olarak değişik bölmelere taşınır, çeşitli dokularda birikir ve zehirli etki gösterir. Ardından biyotransformasyona uğrayarak gerek ana bileşik gerekse metabolitleri organizmanın makromolekülleri ile etkileşir ve atılır. Bu süreçlerin her birinin kinetiği hız sabiti ile ifade edilir (37).

2.3.1. Emilim

Zehirlerin uygulandıkları yerden biyolojik zarları geçip sistemik dolaşıma girmeleri emilme olarak tanımlanır. Zehirler vücuda sindirim, solunum ve deri yoluyla girebildikleri gibi sağaltım sırasında yanlış uygulamalar sonucu parenteral yolla da girişi söz konusu olabilir. Emilimde esas gösterge lipid/su dağılım katsayısıdır. Lipid/su dağılım katsayısı büyük olan ve iyonize olmamış formda bulunan bileşikler biyolojik zarları hızla geçerler. Bu geçişte görev alan mekanizmalar ise enerjiye gereksinim duymayan pasif difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, iyonoforlarla taşınma, süzülme ve fagositoz ile enerjiye gereksinim duyan etkin taşımadır (42, 43).

2.3.2. Dağılım

Zehirli bileşikler sistemik dolaşıma geçtikten sonra vücudun farklı bölmelerinde (hücre içi sıvı ve/veya hücre dışı sıvı) dağılım gösterir. Dağılımı etkileyen faktörler arasında kan bileşenleri (plazma proteinleri), doku bileşenleri (doku proteinleri) ve doğal engeller (kan-beyin engeli, plazma engeli, meme bezi engeli) yer almaktadır (42).

2.3.3. Biyotransformasyon

Bileşikler vücuda alındıktan sonra her aşamada biyokimyasal değişimlere (yükseltgenme, indirgenme, kopma, birleşme) maruz kalırlar. Bu değişimlerde rol alan vücut tarafından sentezlenen mikrozomal ve mikrozomal olmayan birçok enzim görev alır. Ayrıca zehirli bileşikler uğradıkları biyokimyasal tepkimeler sonucunda daha zehirli hale dönüşebileceği gibi aynı zamanda daha az zehirli/zehirsiz bileşiklere de çevrilebilir (44-46).

2.3.4. Atılma

Zehirler vücudu gerek ana bileşik gerekse metabolit şeklinde farklı yollarla terk ederler. Atılma yollarının başında böbreklerle atılma ile karaciğerle atılma gelir. Ayrıca diğer atılma yolları akciğer, deri ve bütün vücut salgılarıdır (44, 45).

2.4. TOKSİKOKİNETİK MODELLER

Zehirli bileşiklerin kinetiğini matematiksel modellere göre incelemek için geliştirilen en uygun yöntem bölme sistemidir. Vücut sanal olarak bölmelere ayrılır. Az kanlanan ve çok kanlanan kısımlar farklı bölmeler içinde değerlendirilir. Bu modellerin esasını oluşturan vücut bölmeleri ilaçların/zehirlerin yeknesak olarak dağıldığı kabul edilen yerlerdir. Dışarıya açık terimi, ilacın bölme/bölümlerden sürekli olarak kaybolduğunu ifade eder. Bölmelere giren zehirli bileşenlerin birinci derece kinetiğine göre hareket ettiği öngörülür. Modelin değerlendirilmesinde emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılım hızlarının zamana göre matematiksel hesaplamaları yapılır. Ayrıca bölmeler arası geçişi ortaya koyan sıfır derece kinetiği de tanımlanmıştır. Buna göre geçişler yoğunluk farkından bağımsız olarak gerçekleşir (42, 43, 45). Deneysel çalışmalarda farklı modellemeler ortaya konulmaktadır. Ayrıca bu modellemeler ile kinetik ve dinamik ilişkiler de değerlendirilmektedir (47, 48). Çalışmalarda organ fonksiyon bozuklukları bu değişkenlerin farklılaşmasına sebep olmaktadır (49). Özellikle insanlarda bazı ksenobiyotiklerin toksikokinetik değişkenlerinin belirlenmesi amacıyla hayvanlarda

gerçekleştirilen söz konusu çalışmaların insanlara uyarlanması da önemli görülmektedir. Bölmeler arası geçişlerde kan akımı ve bileşiğin çözünürlüğü önemli rol oynamaktadır (50-52).

2.4.1. Tek Bölmeli Model

Zehirli bileşiklerin yeknesak bir şekilde her tarafa dağıldığı kabul edilir. Bu modelin temeli zehirin dağılım hacmi üzerine kurulmuştur. Zehirlerin hepsi merkezi bölmeye verilir ve burada dağılırlar. Buradan zehirlerin ayrılması birinci derece kinetiğine göre olur (42).

2.4.2. İki ve Çok Bölmeli Model

Damar içi uygulanan bileşiğin plazma yoğunluğu zamana karşı işaretlendiğinde düz bir doğru yerine eğri çıkıyorsa o zaman toksikokinetik hesaplamalarda çok bölmeli model analizi gerekir. Tek bölmeli modelde bileşik plazma ve çeşitli dokular arasında hızlı bir dağılım gösterirken çok bölmeli modelde ise plazma yoğunlu ile doku yoğunlukları arasındaki denge daha uzun zamanda oluşur (37).

2.5. TOKSİKOKİNETİK TERİMLER

Toksikokinetiğin temel kavramları içerisinde birkaç parametre önem arz etmektedir. Bunlardan ilki dağılım hacmidir. Bir maddenin kandaki yoğunluğu dağılım hacmi ile doğrudan ilişkilidir. Eğer bir madde vücut dokularında veya vücudun diğer bölmelerinde hızla dağılıyorsa plazma yoğunluğu düşer böylece dağılım hacmi büyür. Aksine kanda yüksek oranda tutunan maddenin ise (plazma proteinlerine bağlanma nedeniyle) dağılım hacmi daha dardır. Bu değişken aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$V_d = \text{Vücuttaki ilaç miktarı} / \text{Plazmadaki ilaç yoğunluğu}$$

Diğer bir terim klirens'dir. Zehirli bileşiklerin vücuttan atılımının sayısal olarak ifade edilme şeklidir. Farklı organların klirensleri toplamı genel klirensi verir ve aşağıdaki şekillerde ifade edilir;

$$Cl = \text{Eliminasyon hızı} / C$$

$$Cl = D / EAA$$

Yarılanma süresi ise atılımın birinci derece kinetiğine göre olma koşulu ile plazma yoğunluğunun yarıya inmesi için geçen süre olarak tanımlanır. Yarılanma süresi atılım hızı (k_e) sabitesine bağlı olarak aşağıdaki gibi ifade edilir;

$$t_{1/2} = 0,693/k_e$$

Eğrinin altında kalan alan (EAA) deneysel modellemelere göre değişkenlik göstermekle birlikte farklı amaçlar için kullanılır. Bu değişken vücudun bileşiğe maruziyetinin bir göstergesidir. Genelde sistemik dolaşıma giren ve sistemik dolaşımdan atılım gösteren ilaç miktarındaki değişimle yakından ilişkilidir. Bu terim ilacın dağılım modellerine göre farklı şekillerde ifade edilebilir;

$$EAA = A/\alpha + B/\beta$$

$$EAA = A_1/\alpha + A_2/\beta - A_3/k_a$$

$$EAA = Y_0/k_e$$

Biyoyararlanım (F) sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı olarak tanımlanır. Bu geçişi etkileyen birçok mekanizma bulunmaktadır. Bunlar arasında emilme bölgesinden farklı sebeplerden kaynaklanan tam emilememe, enzimatik aktivite ve karaciğerin metabolizma kapasitesi sayılabilir. Hesaplanmasında hangi yolla verildiyse hesaplanan EAA'nın damar içi yolla verilme durumunda tespit edilen EAA'a oranlanması ile bulunur. Ağızdan uygulama için aşağıda verilen eşitlik kullanılır;

$$F = (EAA_{Ağız}/EAA_{Damar İçi}) \times (Doz_{Damar İçi}/Doz_{Ağız})$$

(37, 42-45, 53, 54).

Farmakokinetik/toksikokinetik hesaplamalara temel oluşturan terimler Tablo 2.8'de verilmiştir.

Tablo 2.8. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları (42, 44).

Terim	Anlamı
A (A₀)	Alfa-döneminde (dağılım dönemi) sıfır zamanda (t ₀) plazmadaki ilaç/zehir yoğunluğudur; birimi ağırlık hacim olarak µg/ml veya mg/L'dir.
B (B₀)	Beta-döneminde (atılma dönemi) sıfır zamanda (t ₀) plazmadaki ilaç/zehir yoğunluğudur; birimi ağırlık hacim olarak µg/ml veya mg/L'dir.
A₁, A₂ (Q₁, Q₂)	İki-bölmeli dağılım kalıbında, sırasıyla merkezi ve çevresel bölmedeki ilaç/zehir miktarıdır; birimi ağırlık/ağırlık olarak µg/kg veya mg/kg'dır.
α	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinin başlangıç (dağılım) döneminin eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
β	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinin atılma döneminin eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak eğimidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
γ	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinin atılma dönemi uç kısmının eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
B, k_e, λ_z, k_{el}	Çeşitli yollarla atılan ilacın/zehir atılma hız sabitesidir; tek bölmeli modelde genellikle k _e , çok bölmeli modelde ise diğer terimler kullanılır; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
A_{B(t)}	Bir t zamanında vücutta bulunan ilaç yoğunluğudur.
Cl_β Cl	Vücudun tüm yollarla atılarak ilaçtan/zehirden temizlenmesidir; birimi ml/dk.kg veya L/saat.kg'dır.
Cl_(m)	Metabolit klirensidir.
D	Normal olarak kullanılan dozdur.
D_e	İdame dozudur.
D* (D_c)	Başlangıç veya yükleme dozudur.
F*	Sistemik biyoyararlanımdır.
EAA	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinde t ₀ 'dan t _∞ 'a kadar değişen zamanda eğrinin altındaki alandır; birimi µg.saad/ml veya mg.saad/L' dir.
FD	Emilen ilaç/zehir miktarıdır.
F_{el}	Dozaj aralığında vücuttan atılan ilaç/zehir miktarıdır.
Cl_{nr}	Birim zamanda, başta BT olmak üzere, böbrekler dışında, ilaçtan temizlenen plazma hacmini ifade eder.
Cl_r	Birim zamanda ilaçtan/zehirden temizlenen plazma hacmidir; birimi ml/dk.kg veya L/saat.kg'dır.
Cl_m	Metabolik klirensdir; birimi hacim/zaman.kg'dır.

Tablo 2.8. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları (Devam) (42, 44).

Terim	Anlamı
k_0	Sabit (sıfır derece) infüzyon hızıdır.
$k_d(k_{15})$	Değişmemiş ilacın birinci derece atılma hız sabitesidir.
k_a	Emilmeli verilmede (Dİ yol hariç diğer yollar) birinci derece emilme hız sabitesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
$k_{e(m)}$	Metabolit atılma hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
k_i	İdrarla (böbrekten) atılma hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
k_k	Karaciğerden atılma hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
k_{10}	İki ve daha fazla bölmeli modelde merkezi bölmeden atılma hız sabitesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
k_{12}	İki bölmeli modelde merkezi bölme ve çevresel bölme arasındaki birinci derece geçiş hız sabitesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
k_{21}	İki bölmeli modelde merkezi bölme ve çevresel bölme arasındaki birinci derece geçiş hız sabitesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
$Q_{u\infty}$	İdrarla atılan toplam miktardır.
$Q_{u(m)}$	Birim zamanda idrarla atılan metabolit miktardır.
$t_{1/2}$	Tek bölmeli modele göre ilacın/zehirin yarı ömrü ($0.693/k_e$ veya $0.693/\beta$)'dür; birimi zamandır.
$t_{1/2(m)}$	Metabolit atılma yarı ömrüdür; birimi zamandır.
$t_{1/2a}$	Tek bölmeli modele göre, uygulama yerinden emilme yarı ömrüdür ve $0,693/k_a$ eşitliğinde hesaplanır; birimi zamandır.
$t_{1/2k_e}$	Tüm atılma yolları ile atılma yarı ömrüdür; $0,693/k_e$ eşitliğinden hesaplanır; birimi zamandır.
t_d	Etki süresidir.
T	Tek bölmeli modelde infüzyonun kesildiği zamandır.
Q_a	Uygulama yerinde bulunan emilecek ilaç/zehir miktarıdır.
$Q_u (A_u)$	Birim zamanda idrarla atılan ilaç/zehir miktarıdır; birimi ağırlık/hacim esasına göre belirtilir.
V_{dss} V_{deq}	Plazmada karalı durumda ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisine göre hesaplanan görünür dağılım hacmidir.
Y_p	Bir t zamanında plazmadaki ilaç/zehir yoğunluğudur; birimi ağırlık/hacimdir.

Tablo 2.8. Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları (Devam) (42, 44).

Terim	Anlamı
$Y_{p(sağl)}$	Sağaltıcı plazma ilaç/zehir yoğunluğunu ifade eder.
Y_p^o	Tek dozda Dİ yolla verilen bir ilacın/zehirin sıfır zamanda plazma yoğunluğudur.
Y_τ	İnfüzyonun kesildiği anda V hacmindeki ilaç/zehir yoğunluğudur.
$Q (A)$	Birim zamanda vücuda giren ilaç/zehir miktarıdır.
V_1	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen merkezi bölmenin dağılım hacmidir.
V_2	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen çevresel bölmenin dağılım hacmidir.
Vd	Görünür dağılım hacmidir; birimi hacim/ağırlık olarak L/kg'dır.
Vd_β Vd_{alan}	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde α -dikkate alınmaksızın β -dönemiyle veya EAA'a göre elde edilen görünür dağılım hacmidir; birimi hacim/ağırlık olarak L/kg'dır.
k_m	Metabolit oluşum hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
MRT	Ortalama kalış süresini ifade eden bu terim ilacın vücuttan yaklaşık % 63,2'sinin atılması için gereken süredir; birimi zamandır.

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. Vorteks (Heidolph Reax top)
4. Su banyosu (Nüve BM402)
5. Santrifüj (Sigma 3K30)
6. pH metre (Mettler Toledo)
7. Hassas terazi (Sartorius BP121S)
8. Deiyonize su cihazı (Millipore Milli-DI)
9. Manyetik karıştırıcı (Heidolph MR Hei-Standart)
10. Derin dondurucu (Sanyo Ultra-MDF-U3086S -80 °C)
11. Buzdolabı (Profilo BD 2663TM)
12. Otomatik pipet (Finnpipette 10-100 µl, 100-1000 µl, 1-10 ml)
13. Mezür (25 ml, 50 ml, 100 ml, 1000 ml)

14. Balon joje (25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 1000 ml)
15. Erlenmayer (250 ml, 500 ml)
16. Beher (25 ml, 50 ml)
17. Cam pipet (1 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml)
18. Cam Tüp (5 ml, 10 ml)
19. Vial (Agilent AGT-5182-0714)
20. Ependorf tüp (1,5 ml)
21. Tüp tutucu
22. Kanül
23. Pipet ucu (100 µl, 1000 µl)
24. Tartım çubuğu

3.1.2. Kimyasallar

1. Flumetrin standardı (Dr. Ehrenstorfer GmbH C 13719000)
2. Siflutrin standardı (Dr. Ehrenstorfer GmbH C 11850000)
3. n-Hekzan (Merck 1.04368.2500)
4. Aseton (Merck 1.00014.2500)
5. Dimetil sülfoksit (Merck 8.02912.1000)
6. Azot gazı (% 99,9999 saflıkta)
7. Helyum gazı (% 99,9999 saflıkta)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada, 14 adet 6 aylık 2-2,5 kg ağırlığında Yeni Zelanda ırkı erkek tavşan kullanılmıştır.

3.2.2. Gruplar

Flumetrin, birinci gruba 10 mg/kg.ca dozunda damar içi, ikinci gruba ise aynı dozda sonda ile ağızdan doğrudan mideye tek sefer verilmiştir. Flumetrin standardı dimetilsülfoksit içinde 10 mg/0,4 ml yoğunluğunda çözündürülmüştür ve hayvanın canlı ağırlığına göre hesaplanarak uygulanmıştır (Tablo 3.1). Verilmeyi takiben, damar içi uygulamada 0,083., 0,25., 0,50., 0,75., 1., 1,5., 2., 3., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 48, 72. saatlerde; ağızdan uygulamada 0,25., 0,50., 0,75., 1., 1,5., 2., 3., 4., 6., 8., 12., 24., 48, 72. saatlerde hayvanın kulak venasına girilerek kan alınmıştır. Kanlar santrifüj edilerek (3000 rpm 10 dakika +4 °C’de) serumları çıkarılmıştır. Serumlar analiz edilinceye kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklanmıştır.

Tablo 3.1. Tavşanlara flumetrin uygulama çizelgesi.

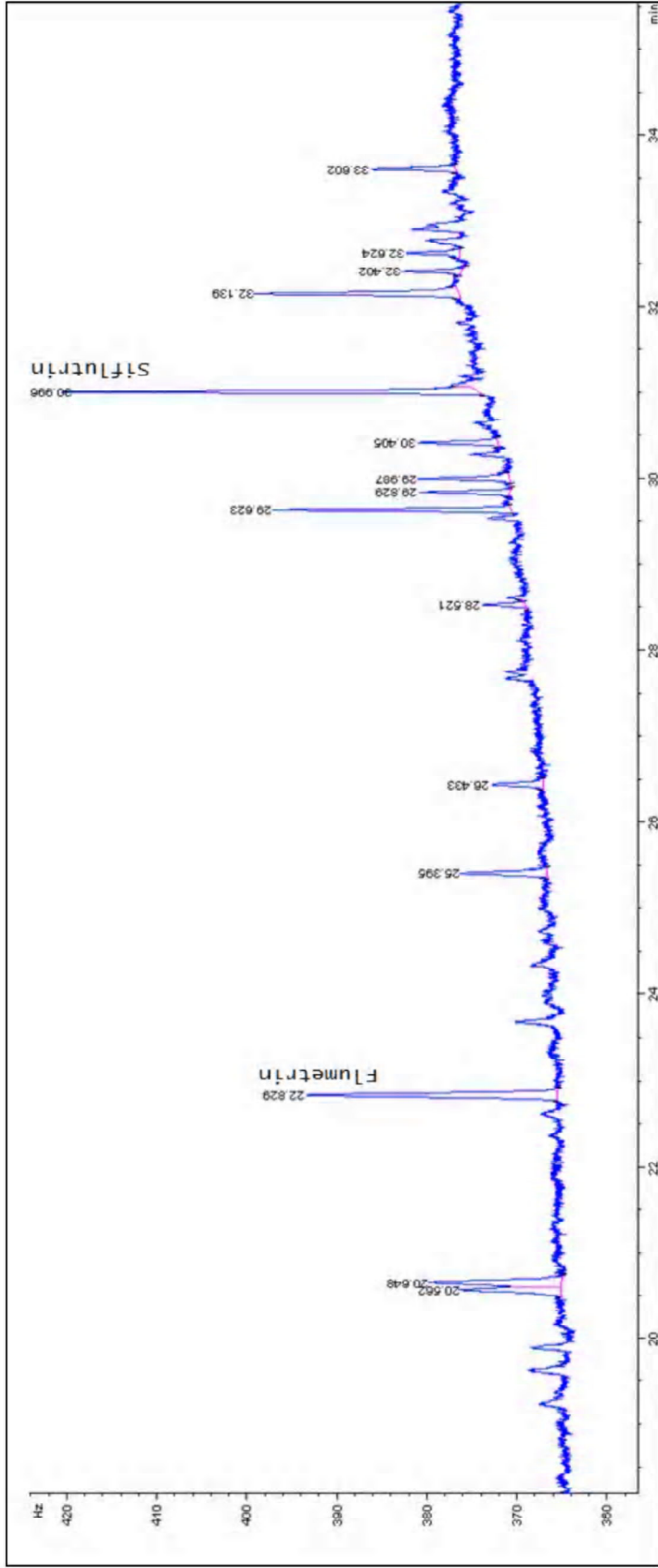
Grup	Uygulanan Madde	Uygulama Doz	Uygulama Şekli	Uygulama Süresi	Taşıt Madde-Hacmi
Grup 1 (n: 7)	Flumetrin	10 mg/kg.ca	Damar içi	Tek sefer	DMSO- 0,4 ml/kg.ca
Grup 2 (n: 7)	Flumetrin	10 mg/kg.ca	Ağız	Tek sefer	DMSO- 0,4 ml/kg.ca

3.2.3. Serum Flumetrin Analizi

0,5 ml serum alınmış ve üzerine 2,5 ml hekzan/aseton (8:2, v/v) ilave edilmiştir. Ardından 3 dakika vortekslenmiş ve 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjü takiben üstteki kısımdan 1,5 ml alınarak başka bir tüpe aktarılmış ve ardından uçurulmuştur. Daha sonra tüp içerisine 1 ml n-hekzan ilave edilerek vorteks yardımıyla çözünmesi sağlanmış ve viallere aktarılmıştır. Takiben GC cihazında ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Numunelerin ekstraksiyon aşamasında Yavuz ve ark. (55)’nin bildirdiği yöntem esas alınırken; gaz kromatografide ölçümler için şartların oluşturulmasında ise Wang et al. (56), Hunter et al. (57) ile Mekebri et al. (58)’ın tanımladıkları yöntemler göz önünde bulundurulmuş fakat hem ekstraksiyon aşaması hem de analiz aşamasında bazı uyarlamalar yapılmıştır. Ölçümlerde internal standart olarak siflutrin kullanılmıştır. Flumetrin analizinde kullanılan gaz kromatografisinin koşulları ve belirtilen koşullarda alınan flumetrin ve siflutrin pikleri aşağıda verilmiştir (Tablo 3.2; Şekil 3.1).

Tablo 3.2. Flumetrin analizi için 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
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
Fırın	
Başlangıç ısısı	70 °C
Maksimum fırın ısısı	300 °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
Dedektör	
Seçilen dedektör	µECD dedektör
Dedektör ısısı	325 °C
Yardımcı gaz	Azot
Gaz akış şekli	Sürekli
Gaz akış hızı	60 ml/dk
Sinyal	
Veri hızı	10 Hz
Minimum pik alma süresi	0.02 dk



Şekil 3.1. Gaz kromatografi cihazında belirtilen koşullarda alınmış serum flumetrin (0,25 µg/ml) ve siflutrin (0,25 µg/ml) pikleri.

3.2.4. Standart Eğrisinin Hazırlanması

Deneme öncesi bütün hayvanlardan kan örnekleri alınmış ve serumları çıkarılmıştır. Serumlar içerisine aşağıda belirtilen yoğunluklarda flumetrin ilave edilerek çalışma numunelerinde uygulanan ekstraksiyon ve analiz yöntemlerinin gerçekleştirilmesini takiben standart eğrisi hazırlanmıştır (0,025-4,000 µg/ml serum). Bütün işlemler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Standart eğrisinin çizilmesi için denemeye başlamadan önce gruplardaki hayvanlardan alınan kanlardan çıkarılan serumlarda aşağıda belirtilen yoğunluklarda üç tekrarlı örnekler hazırlanmıştır (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Flumetrin standart eğrisinin hazırlanmasında kullanılan yoğunluklar.

Standart	Yoğunluk (µg/ml serum)
1	0,025
2	0,050
3	0,100
4	0,250
5	0,500
6	1,000
7	2,000
8	4,000

3.2.5. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti

Geri kazanım hesaplamaları için üç farklı yoğunlukta (0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml, 2 µg/ml) flumetrin ilave edilen kör serum örnekleri (1'er ml) kullanılmıştır. Çalışmalar üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Flumetrinin çözündürülmesinde çözücü olarak hekzan kullanılmış ve her bir kör serumu 50'şer µl hacimde ilave edilmiştir. Otuz dakika oda ısısında bekletildikten sonra ekstraksiyon ve cihazda analiz işlemine geçilmiştir. Elde edilen pik alanları aynı yoğunluktaki standart pik alanlarına oranlanmıştır. Her bir yoğunluk için geri kazanım oranları belirlenmiş daha sonra üç yoğunluğun ortalamaları alınmıştır.

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

Gaz kromatografide cihazın şartlanması takiben, 4,00 µg/ml yoğunluktan başlayarak giderek seyreltmek suretiyle pik alanları (flumetrin piki/gürültü piki) arasındaki oran 3:1 (tanımlama sınırı) ve 10:1 (ölçüm sınırı) oluncaya kadar bu işleme devam edilmiştir.

3.2.7. Kesinlik Tespiti

Kör seruma (1 ml) önceden ilave edilmiş flumetrin (0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml ve 2 µg/ml) ekstraksiyonu takiben kullanılmıştır. Belirli aralıklarla günde 6 kez uygulanmış bu uygulama 4 gün süreyle devam etmiştir. Belirtilen yoğunluklar için gün içi ve günler arası elde edilen pik alanlarının bağıl standart sapmaları (% RSD) hesaplanmıştır.

3.3. FARMAKOKİNETİK HESAPLAMALAR

Serum flumetrin yoğunluğu-zaman eğrisinden yola çıkılarak farklı dağılım modelleri için r^2 değerleri çıkarılmıştır. Hesaplamalar uygun bulunan dağılım modeli esas alınarak yapılmıştır. Hesaplamalarda Shumaker (59) ve Wagner (60) tarafından bildirilen eşitlikleri içeren GW-BASIC ve PKCALC farmakokinetik programı kullanılmıştır.

3.4. İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistik analizler, SPSS 13,0 for Windows paket programında yapılmıştır. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Gruplar arası önemliliğin bulunmasında Student t testi kullanılmıştır.

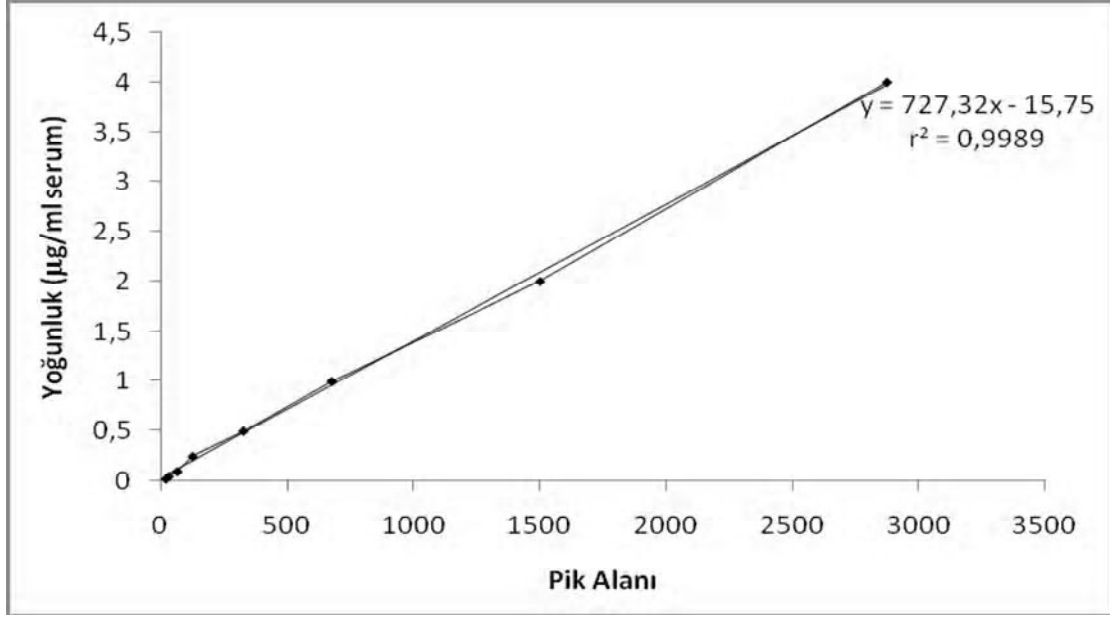
4. BULGULAR

4.1. SERUM FLUMETRİN STANDART EĞRİSİ

Standart eğrisinin belirtilen aralıkta (0,025 µg/ml-4,000 µg/ml) doğrusallık gösterdiği (r^2 : 0,9989) tespit edilmiştir (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Serum flumetrin yoğunluğuna denk gelen gaz kromatografide tespit edilen pik alanları.

Yoğunluk (µg/ml serum)	Pik Alanı
0,025	22,113
0,050	34,512
0,100	68,504
0,250	128,731
0,500	329,245
1,000	678,517
2,000	1502,125
4,000	2874,012



Şekil 4.1. Flumetrin standart eğrisi ve eğri denklemleri.

4.2. SERUM FLUMETRİN GERİ KAZANIMI

Kör serum örneklerinde üç farklı yoğunlukta (0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml, 2,0 µg/ml) flumetrin ilavesi ile gerçekleştirilen analizlerde geri kazanım oranları her bir flumetrin yoğunluğu için % 85,56, % 89,34 ve % 91,37 iken bunların ortalaması ise % 88,75 bulunmuştur.

4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)

Flumetrinin tanımlama sınırı (LOD) 0,011 µg/ml iken tespit sınırı (LOQ) ise 0,025 µg/ml olarak hesaplanmıştır.

4.4. KESİNLİK TESPİTİ

Üç farklı yoğunlukta (0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml ve 2,0 µg/ml) gün içi uygulamalar için bağıl standart sapma değerleri (% RSD) sırasıyla % 3,42, % 4,04 ve % 2,82 olarak belirlenmiştir. Günler arası uygulamada ise bu değerler % 3,16, % 3,78 ve % 2,52 şeklinde gerçekleşmiştir. Gün içi ve günler arası bağıl standart sapma değerleri ortalaması ise sırasıyla % 3,42 ve % 3,15 bulunmuştur.

4.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

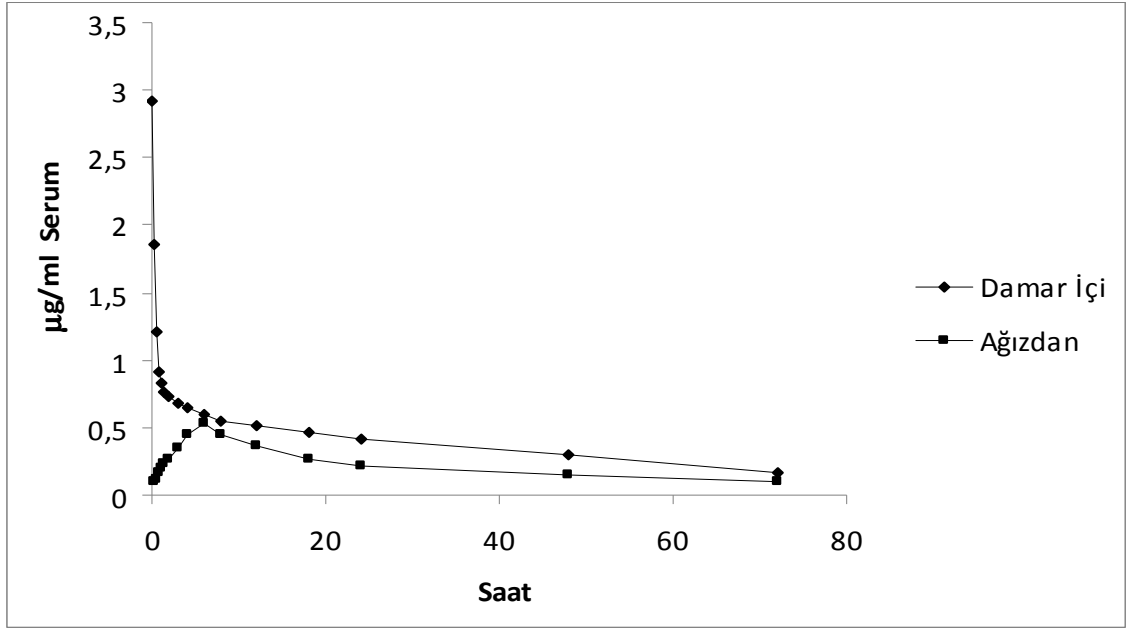
İlacın Dİ olarak verilmesini takiben 0.50, 1, 2, 4, 6, 12, 24 ve 72. saatlerde serum flumetrin düzeyi $1,21 \pm 0,05$ $\mu\text{g/ml}$, $0,82 \pm 0,11$ $\mu\text{g/ml}$, $0,72 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, $0,64 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, $0,59 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, $0,51 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$, $0,42 \pm 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ ve $0,16 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$ çıkmıştır. Ağızdan verilme durumunda ise aynı saatlerde sırasıyla bu değerler $0,11 \pm 0,06$ $\mu\text{g/ml}$, $0,20 \pm 0,11$ $\mu\text{g/ml}$, $0,27 \pm 0,12$ $\mu\text{g/ml}$, $0,44 \pm 0,11$ $\mu\text{g/ml}$, $0,52 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$, $0,36 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$, $0,22 \pm 0,03$ $\mu\text{g/ml}$ ve $0,10 \pm 0,01$ $\mu\text{g/ml}$ bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

Farmakokinetik değişkenlerin hesaplanmasında kullanılacak dağılım modelleri tek tek değerlendirilmiş ve her biri için r^2 değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen verilerden flumetrinin iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım eğilimi gösterdiği (r^2 : 0,9934) anlaşılmıştır.

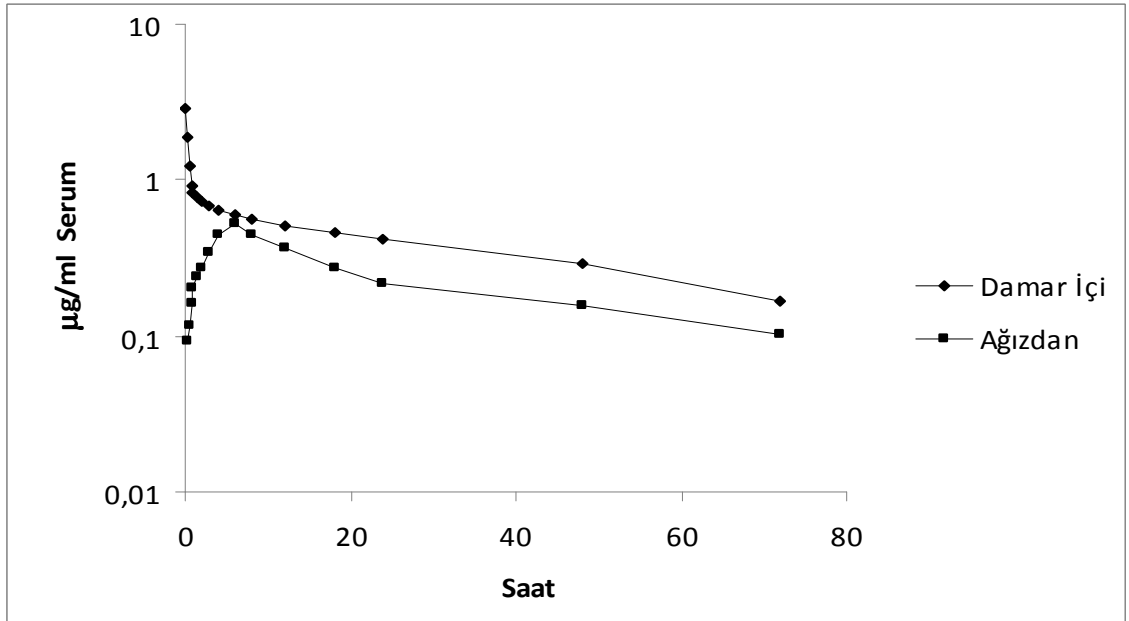
Bu dağılım modeli esas alınarak yapılan hesaplamalar sonucunda gruplar arasında önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıklar damar içi flumetrin uygulaması ile karşılaştırıldığında A_1 , A_2 , α , β , k_{12} , k_{21} , k_{10} , $EAA_{0 \rightarrow 72}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ 'da önemli bir düşüş $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, $V_{d\text{alan}}$, $V_{d\text{ss}}$, V_1 , V_2 ve Cl değerlerinde ise önemli bir artış gerçekleşmiştir. Damar içi verilme durumunda Y_p^0 değeri $3,69 \pm 0,62$ $\mu\text{g/ml}$ olmuştur. Ağızdan uygulanan grubun diğer değişkenleri arasında yer alan A_3 , k_a , $t_{1/2a}$, Y_{doruk} , t_{doruk} ve F değerleri sırasıyla $-0,99 \pm 0,28$ $\mu\text{g/ml}$, $0,37 \pm 0,06$ saat⁻¹, $1,89 \pm 0,33$ saat, $0,54 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$, $5,42 \pm 0,97$ saat ve % 60,92 bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Kan alma dönemleri ve bu dönemlerde ortalama serum flumetrin düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$).

Kan Alma Dönemi (Saat)	Damar İçi	Ağız
0,083	2,92 $\pm$ 0,35	-
0,25	1,85 $\pm$ 0,19	0,09 $\pm$ 0,05*
0,5	1,21 $\pm$ 0,05	0,11 $\pm$ 0,06*
0,75	0,90 $\pm$ 0,10	0,15 $\pm$ 0,08*
1	0,82 $\pm$ 0,11	0,20 $\pm$ 0,11*
1,5	0,76 $\pm$ 0,12	0,23 $\pm$ 0,12*
2	0,72 $\pm$ 0,13	0,27 $\pm$ 0,12*
3	0,68 $\pm$ 0,14	0,34 $\pm$ 0,11*
4	0,64 $\pm$ 0,15	0,44 $\pm$ 0,11*
6	0,59 $\pm$ 0,13	0,52 $\pm$ 0,10
8	0,55 $\pm$ 0,11	0,44 $\pm$ 0,09
12	0,51 $\pm$ 0,09	0,36 $\pm$ 0,07*
18	0,46 $\pm$ 0,07	0,27 $\pm$ 0,03*
24	0,42 $\pm$ 0,06	0,22 $\pm$ 0,03*
48	0,29 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,01*
72	0,16 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01*



Şekil 4.2. Flumetrin serum yoğunluğu-zaman eğrisi.



Şekil 4.3. Flumetrin yarı-logaritmik serum yoğunluğu-zaman eğrisi.

Tablo 4.3. Flumetrinin damar içi ve ağızdan verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri.

Değişken ^a	Damar İçi	Ağız
A₁ (µg/ml)	2,96±0,59	0,64±0,330*
A₂ (µg/ml)	0,73±0,15	0,34±0,075*
A₃ (µg/ml)	-	-0,99±0,28
k_a (saat⁻¹)	-	0,37±0,06
α (saat⁻¹)	3,86±1,14	0,16±0,06*
β (saat⁻¹)	0,02±0,002	0,016±0,003*
t_{1/2a} (saat)	-	1,89±0,33
t_{1/2α} (saat)	0,18±0,04	4,83±1,93*
t_{1/2β} (saat)	34,09±4,24	43,34±8,64*
MRT (saat)	48,05±5,85	59,75±10,53*
Y_{doruk} (µg/ml)	-	0,54±0,09
t_{doruk} (saat)	-	5,42±0,97

^a. A₁, A₂, A₃ matematiksel katsayılar; k_a, emilmeli verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi; α, serum ilaç yoğunluğu dağılma dönemi hız sabitesi; β, serum ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; t_{1/2a}, ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü; t_{1/2α}, α dönemi yarı ömrü; t_{1/2β}, β dönemi yarı ömrü; MRT, ilacın vücuttan %63,2'nin atılması için geçen süre; t_{doruk}, serum ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; Y_{doruk}, serum doruk ilaç yoğunluğu. *. p<0.05.

Tablo 4.3. Flumetrinin damar içi ve ağızdan verilmede bazı farmakokinetik değişkenleri (Devam).

Değişken ^b	Damar İçi	Ağız
V_d_{alan} (ml/kg)	13917,18±3053,32	17369,98±3514,71
V_d_{ss} (ml/kg)	13844,00±2844,39	23304,40±4229,99*
V₁ (ml/kg)	2768,10±419,27	9457,34±1982,67*
V₂ (ml/kg)	752,33±274,30	6338,28±3229,37*
Cl (ml/saat/kg)	284,46±39,43	458,14±44,25*
k₁₂ (saat⁻¹)	2,98±0,90	0,06±0,04*
k₂₁ (saat⁻¹)	0,79±0,29	0,08±0,03*
k₁₀ (saat⁻¹)	0,10±0,02	0,030±0,006*
Y_s⁰ (µg/ml)	3,69±0,62	-
EAA_{0→72} (mg/saat/L)	27,99±4,45	15,53±1,86*
EAA_{0→∞} (mg/saat/L)	36,14±5,34	22,02±2,01*
F (%)	-	60,92

^b. V_d_{alan}, görünür dağılım hacmi; V_d_{ss}, kararlı durumda görünür dağılım hacmi; V₁, merkezi bölme dağılım hacmi; V₂, çevresel bölme dağılım hacmi; Cl, toplam serum klirensi; k₁₂ ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi; k₂₁ ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi; k₁₀ ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi; Y_s⁰, t₀ anında serum ilaç yoğunluğu; EAA_{0→t}, t anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; EAA_{0→∞}, ∞ anına kadar serum ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; F, biyoyararlanım. *. p<0.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. SERUM FLUMETRİN STANDART EĞRİSİ

Çalışmada tanımlama ve ölçüm sınırları göz önüne alınarak sekiz farklı yoğunlukta flumetrin seçilmiş (0,025 µg/ml-4,000 µg/ml) ve serum flumetrin standart eğrisi çizilmiştir. Bu aralıkta lineer regresyon analizi ile eğrinin denklemi çıkarılmış ve denklem numunelerdeki serum flumetrin yoğunluğunun hesaplanmasında kullanılmıştır. Diğer taraftan eğrinin korelasyon katsayısından (r^2 : 0,9989) standart eğrisinin doğrusal karakter gösterdiği ve güvenilirliğinin de yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Piretroid grubu insektisitlerle gerçekleştirilen analitik çalışmalar için kullanılan standart eğrilerin de korelasyon katsayısının bulunan bu değere yakın seyrettiği tespit edilmiştir (61-63).

5.2. SERUM FLUMETRİN GERİ KAZANIMI

Yöntemin geri kazanımı % 88,75 bulunmuştur. Bu geri kazanım farklı ekstraksiyon modelleri kullanarak piretroid grubu insektisitlerde gerçekleştirilen bazı çalışmalarınkine benzerlik göstermiştir (64, 65).

5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)

Flumetrin analizinde kullanılan yöntemin tanımlama sınırı (LOD) 0,011 µg/ml iken tespit sınırı (LOQ) ise 0,025 µg/ml çıkmıştır. Bu değerlerin, piretroid grubu bazı insektisitlerle gerçekleştirilen diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında tespit edilen değerlerden yüksek olduğu anlaşılmıştır (66, 67). Bu durumun gaz

kromatografisi analiz koşulları ve flumetrinin fiziko-kimyasal yapısı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tavşanlarda gerçekleştirilen bu çalışmada ağızdan ve damar içi flumetrin uygulaması sonucunda 72. saatteki yoğunlukları sırasıyla $0,16 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$ ve $0,10 \pm 0,01$ $\mu\text{g/ml}$ bulunmuştur. Dolayısıyla da tespit edilen tanımlama ve ölçüm sınırının benzer toksikokinetik çalışmaların gerçekleşmesi için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

5.4. YÖNTEMİN KESİNLİĞİ

Gün içi ve günler arası uygulamalar sonucu hesaplanan bağıl standart sapmalar kabul edilebilir sınırlar içinde gerçekleşmiştir. Piretroidlerle gerçekleştirilen diğer çalışmalarda bulunan bağıl standart sapmaların bu çalışmada elde edilen değerlere yakın olduğu gözlenmiştir (68-70).

5.5. FARMAKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

Çeşitli deney hayvanlarında bazı piretroid grubu pestisitlerin toksikokinetik değişkenlerinin incelendiği araştırmalar mevcuttur (64, 71-75). Flumetrinin toksikokinetiğinin tavşanlarda ve diğer deney hayvanlarında değerlendirildiği bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bu yönüyle konu orijinallik arz etmekte olup elde edilen sonuçların değerlendirilmesi, daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından da önemli görülmektedir.

Ortaya çıkan serum flumetrin yoğunluğu-zaman eğrisinden ilacın iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer dağılım modellerinin r^2 değerleri ise daha düşük çıkmıştır. İki bölmeli dışarıya açık dağılım modelinde bileşikler fazlaca kanlanan merkezi bölmeye verilir ardından daha az kanlanan çevresel bölmelere geçiş gösterir. Bileşiğin vücuttan atılması yine merkezi bölme aracılığı ile olur. Bu iki bölme arasında zaman içinde bir denge oluşur. Bölmeler arasındaki geçiş ve atımda geçerli olan yoğunluk farkıdır yani birinci derece kinetiğidir (42, 44). Gerçekleştirilen kinetik çalışmalarda diğer bazı piretroid grubu insektisitlerin de iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım gösterdiği bildirilmiştir (64, 71, 72).

Damar içi belirtilen dozda tavşanlara verilen flumetrin için belirli dönemlerde (0,083-72 saat) alınan kanlardan yola çıkılarak çizilen kan serum flumetrin yoğunluğu-zaman grafiğinden ilacın hızlı bir dağılım periyodunun ardından atılım periyoduna girdiği gözlenmektedir. Ağızdan verildikten sonra ise ilk aşamada ağırlıklı olarak emilim ve dağılım periyodu gözlenmekte ardından belirgin bir şekilde atılım dönemi izlenmektedir. Eğrinin altında kalan alanlar karşılaştırıldığında flumetrinin ağızdan verildiği gruplarda ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$: $22,02 \pm 2,01$ mg/saat/L) emilimin tam olarak gerçekleşmediği damar içi verilen gruba ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$: $36,14 \pm 5,34$ mg/saat/L) göre küçük olmasından anlaşılmaktadır. Damar içi verilmiş olmasına rağmen 72. saatte dahi serum düzeyinin tespit edilebilir sınırlar içinde kalması (damar içi uygulama için $0,16 \pm 0,02$ µg/ml; ağızdan uygulamada ise $0,10 \pm 0,001$ µg/ml) flumetrinin vücutta ortalama kalış süresinin uzun olduğunu ortaya koymaktadır. Flumetrinin doruk yoğunluğa ulaşma süresi ($5,42 \pm 0,97$ saat) ise orta düzeyde seyretmiştir. Doruk yoğunluk ise $0,54 \pm 0,09$ µg/ml bulunmuştur. Bu durum aşağıda ayrıntısıyla belirtileceği gibi emilme yarı ömrünün uzun olması ile açıklanabilir. Dağılım yarı ömrünün uzun olması ise dokulara geçiş/atılım hızının yavaş olması ile ilişkilendirilebilir. Y_p^0 değeri ($3,69 \pm 0,62$ µg/ml) çizilen grafikte ilacın damar içi verilmesi durumunda ilk andaki ilaç miktarını gösterir ve serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden de bunu görmek mümkündür.

İlacın damar içi verilmesini takiben $t_{1/2\alpha}$ değeri $0,18 \pm 0,04$ saat bulunmuştur. Bu değer ağızdan verildiği grupta $4,83 \pm 1,93$ saat çıkmıştır. Her iki değişim arasında istatistiksel bir fark söz konusudur. Damar içi uygulamada hesaplanan değer ağızdan verilen gruba göre kısa bulunması ilacın bu yolla verilme durumunda dağılımın daha hızlı olduğunu ortaya koymaktadır. α değerinde her iki gruptaki değişimler de bu farkı göstermektedir. Damar içi verilen grupta $t_{1/2\beta}$ değeri $34,09 \pm 4,24$ saat iken ağızdan verilen grupta ise $43,34 \pm 8,64$ saat olmuştur. Her iki grup arasında bu veri yönünden istatistiksel anlamda önemli bir fark vardır ve flumetrinin ağızdan verilme durumunda yarılanma ömrünün daha uzun olduğunu ifade etmektedir. Yarılanma ömrünün uzun çıkmasını pestisit dokulara dağılımının daha geniş ve vücutta kalış süresinin daha uzun olması ile ilişkilendirmek mümkündür. İlacın vücutta kalış süresini gösteren MRT değeri damar içi uygulamada $48,05 \pm 5,85$ saat iken ağızdan uygulamada ise $59,75 \pm 10,53$ saat çıkmıştır ve her iki değer arasında önemli bir fark vardır. Bölmeler arası dağılımı yansıtan damar içi ve ağızdan verilmede V_1 değeri $2768,10 \pm 419,27$ ml/kg ve $9457,34 \pm 1982,67$ ml/kg iken V_2 değeri $752,33 \pm 274,30$ ml/kg ve $6338,28 \pm 3229,37$

ml/kg bulunmuştur. Her iki değişken için gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark söz konusudur. k_{10} ve Cl değerleri arasındaki değişimler her iki yolla verilme için birbiriyle uyumlu bulunmuştur (biri azalırken diğeri artmaktadır). Birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacminin (klirens) ağızdan verilen grupta ($458,14 \pm 44,25$ ml/saat/kg) damar içi ($284,46 \pm 39,43$ ml/saat/kg) verilen gruba göre daha yüksek çıkması; bileşiğin emilme katsayısının düşük ($0,37 \pm 0,06$ saat⁻¹) emilme yarı ömrünün uzun ($1,89 \pm 0,33$ saat) olması ile açıklanabilir. Böylece birim zamanda sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı düşük seyretmekte bununla orantılı olarak da klirens hızlanmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi ağızdan uygulamada tespit edilen merkezi bölme dağılım hacminin (V_1) damar içi flumetrin verilen gruba göre daha geniş bulunması; ağızdan verilme durumunda bileşiğin merkezi bölmeye yüksek oranda dağıldığını ifade etmektedir. V_2 , V_{dss} ve V_{dalan} değerlerinde iki grup arasında gözlenen değişimlerde bu durumu açıklar niteliktedir. Her iki uygulamada da kendi içinde V_1 değerinin yüksek V_2 değerinin ise düşük olmasından, flumetrinin merkezi bölmede daha fazla tutunduğu sonucu çıkarılabilir. Her bir grup için ve gruplar arasında flumetrinin bölmeler arası geçiş hızlarından yola çıkarak da (k_{12} 'nin damar içi verilen grupta yüksek k_{21} 'nin ise düşük çıkması) dağılım hacimlerindeki değişimlerin sebebi anlaşılabilir.

Damar içi verilme dışında ilacın emilimini ve emilme oranını ifade eden değişkenler arasında k_a , $t_{1/2a}$, $EAA_{0 \rightarrow 72}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ yer almaktadır. Yukarıda kısmen değinildiği gibi k_a değerinin düşük diğer taraftan $t_{1/2a}$ 'nın uzun olması bileşiğin emilme hızının yavaş olduğunu göstermektedir. Verilen doz esas alındığında Y_{doruk} 'un düşük ($0,54 \pm 0,09$ µg/ml) t_{doruk} 'un ise kısmen uzun ($5,42 \pm 0,97$ saat) çıkmış olması da emilme hızının yavaş olduğu hakkında fikir vermektedir. $EAA_{0 \rightarrow 72}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değeri ise her iki grup arasında karşılaştırıldığında flumetrinin biyoyaralanımının (% 60,92) çok da yüksek olmadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca gruplar arasında bu değer yönünden önemli fark da mevcuttur.

Konuyla ilgili olarak farklı hayvan türlerinde piretroid grubu insektisitler üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiş buna göre; Anadon et al. (71), ratlara damar içi 46 mg/kg.ca ve ağızdan 460 mg/kg.ca dozunda verdikleri permetrinin; damar içi ve ağızdan verilme durumunda $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerini 8,67 saat ve 11,19 saat ile 12,37 saat ve 17,77 saat bulmuşlardır. Ağızdan verilmede Y_{doruk} , 49,46 µg/ml iken t_{doruk} 3,52 saat çıkmıştır. Biyoyaralanım ise % 60,69 olmuştur. Yine Anadon et al. (72) ratlara deltametrini

ağızdan 26 mg/kg.ca ve damar içi 1,2 mg/kg.ca dozunda uygulamışlar $t_{1/2\beta}$ 'yı sırasıyla 38,50 saat ve 33,0 saat bulmuşlardır. Damar içi verilmede $V_{d_{ss}}$ ve $V_{d_{alan}}$ 2,04 L/kg ve 5,33 L hesaplanmıştır. Toplam plazma klirensi her iki yol içinde 0,11 L/saat çıkmıştır. Ağızdan verilmede Y_{doruk} ile t_{doruk} 0,46 µg/ml ve 1,83 saat olarak gerçekleşmiş; biyoyararlanım da % 14,43 şeklinde seyretmiştir. Anadon et al. (64) ratlarda gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada damar içi ve ağızdan 3 mg/kg.ca ve 20 mg/kg.ca dozunda verdikleri lamda-siyalotrinin $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerlerini sırayla 7,55 saat ve 8,55 saat ile 10,27 saat ve 14,43 saat bulmuşlardır. Toplam plazma klirensi doz ile verilme yolundan etkilenmemiş 0,06 L/saat/kg çıkmıştır. Damar içi verilmede $V_{d_{ss}}$ 0,53 L/kg; Y_{doruk} ve t_{doruk} 15,65 µg/ml ve 2,69 saat; k_a ve $t_{1/2a}$ 0,80 saat⁻¹ ve 0,87 saat olarak gerçekleşmiştir. k_{12} , k_{21} ve k_{10} değeri ağızdan ve damar içi verilmede 0,10 saat⁻¹, 0,22 saat⁻¹ ve 0,11 saat⁻¹ ile 4,75 saat⁻¹, 0,40 saat⁻¹ ve 1,50 saat⁻¹ tespit edilmiştir. Juliet et al. (73) siyah Bengal keçilerinde 0,2 mg/kg.ca dozunda damar içi verdikleri deltametrinin $V_{d_{alan}}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, k_{10} , EAA ve Cl değerlerini sırasıyla 0,14 L/kg, 0,22 dakika, 2,17 dakika, 1,05 dakika⁻¹, 4,30 µg.dakika/ml ve 0,05 L/kg/dakika bulmuşlardır. Farklı dozlarda diğer piretroid grubu insektisitlerle gerçekleştirilen bu çalışmalarda $t_{1/2\beta}$ ve MRT mevcut çalışmadakinden daha kısa çıkmışken; Y_{doruk} daha büyük t_{doruk} ve $t_{1/2a}$ daha kısa gerçekleşmiştir. $V_{d_{ss}}$ ve $V_{d_{alan}}$ bu çalışmada daha geniş olmuş; biyoyararlanım ise bazı çalışmalar için yakın seyretmiştir. Diğer parametreler ise değişkenlik göstermiştir.

Sonuç olarak elde edilen verilerden hareketle flumetrin vücutta kalış süresi uzun olan piretroid grubu bir pestisittir. Bu durum flumetrini incelenen diğer piretroid grubu pestisitlerden ayıran bir husus olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple de bahse konu pestisit farklı amaçlarla kullanımı durumunda canlı dokularında kalıntı bırakma riski oldukça yüksek görülmektedir. Zehirlenme oluşturma ve buna karşı sağaltım seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından da dikkat edilmesi gereken pestisitler arasında yer almaktadır. Dolayısıyla söz konusu pestisit kullanımı durumunda belirtilen hususların göz önünde bulundurulması oluşabilecek olumsuz etkilerin önceden kestirilmesi ve gerekli önlemlerin alınması yönünden önemlilik arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Yorulmaz S, Ay A. Akar ve böceklerde pestisitlerin detoksifikasyonunda rol oynayan enzimler. U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi 2010; 24: 137-148.
2. Arslan N, Yılmaz G. Pestisit kirliliğinin azaltılmasında bitkisel bir kaynak pireotu (*Pyrethrum Sp.*) türleri. Çevre Dergisi 1993; 6: 1-4.
3. 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.
4. 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.
5. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. Toxicology 2002; 171: 3-59.
6. Fourie LJ, Stanneck D, Horak IG. The efficacy of collars impregnated with flumethrin and propoxur against experimental infestations of adult *Rhipicephalus sanguineus* on dogs. J S Afr Vet Assoc 2003; 74: 123-126.
7. Mehlhorn H, Schumacher B, Jatzlau A, et al. The effects of flumethrin (Bayticol® pour-on) on European ticks exposed to treated hairs of cattle and sheep. Parasitol Res 2011; DOI: 10.1007/s00436-011-2745-1.

8. Fernández-Salas A, Rodríguez-Vivas RI, Alonso-Díaz MA. First report of a *Rhipicephalus microplus* tick population multi-resistant to acaricides and ivermectin in the Mexican tropics. *Vet Parasitol* 2012; 183: 338-342.
9. Caldas ED, Rebelo FM, Heliodoro VO, Magalhães AF, Rebelo RM. Poisonings with pesticides in the Federal District of Brazil. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 1058-1063.
10. Sutton NM, Bates N, Campbell A. Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 335-339.
11. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev* 2005; 24: 93-106.
12. Kolaczinski JH, Curtis CF. Chronic illness as a result of low-level exposure to synthetic pyrethroid insecticides: a review of the debate. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 697-706.
13. Bateman DN. Management of pyrethroid exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 107-119.
14. Davies TG, Field LM, Usherwood PN, Williamson MS. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. *IUBMB Life* 2007; 59: 151-162.
15. Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett* 2002; 128: 215-228.
16. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet J* 2009; 182: 7-20.
17. Laskowski DA. Physical and chemical properties of pyrethroids. *Rev Environ Contam Toxicol* 2002; 174: 49-170.
18. Coats JR. Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 255-262.
19. Clark JM, Symington SB. Advances in the mode of action of pyrethroids. *Top Curr Chem* 2012; 314: 49-72.
20. Soderlund DM. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch Toxicol* 2012; 86: 165-181.
21. Macan J, Varnai VM, Turk R. Health effects of pyrethrins and pyrethroids. *Arh Hig Rada Toksikol* 2006; 57: 237-243.

22. Ray DE, Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 95-101.
23. Ray DE, Fry JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 174-193.
24. Soderlund DM, Knipple DC. The molecular biology of knockdown resistance to pyrethroid insecticides. *Insect Biochem Molec* 2003; 33: 563-577
25. Soderlund DM. Pyrethroids, knockdown resistance and sodium channels. *Pest Manag Sci* 2008; 64: 610-616.
26. Volmer PA. Pyrethrins and Pyretroids. In: Plumblee KH (Ed), *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby, Missouri, 2004: p 188-192.
27. Lorgue G, Lechenet J, Riviere A. *Clinical Veterinary Toxicology*. Chapman A. (Ed) 1996; Blackwell Science, Massachusetts, p 163-164.
28. Mercan U. Bioalletrinlerin sağlık üzerine olumsuz etkileri. *YYÜ Vet Fak Derg* 2007; 18: 73-78.
29. Öcal N, Ergin Ş. Montafon melezi danalarda flumethrin uygulamaları. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2008; 14: 95-98.
30. Margariti MG, Tsakalof AK, Tsatsakis AM. Analytical methods of biological monitoring for exposure to pesticides: recent update. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 150-163.
31. Cynthia M, Kahn M. Ectoparasiticides. In: Cynthia M, Kahn BA (Eds), *The Merck Veterinary Manuel*. 50th Ed. Merck, Philadelphia, 2005: p 2158-2168.
32. Kaneko H, Miyamoto J. Pyrethroid Chemistry and Methabolism. In: Krieger R (Ed), *Handbook of Pesticide Toxicology: Agents*. Academic Press, New York, Vol 1, 2001: p 1263-1286.
33. Kaya S. İnsektisitler. İçinde: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Ed), *Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji*, Medisan Yayınları, 2002: s 401-454.
34. Tüzer E, Tınar R.. Flumetrin %1 dökme çözeltisinin meradaki sığırlarda ixodid kenelere etkisi. *Vet Hekim Der Derg* 2008; 79: 31-34.
35. Dumanlı N, Güler S, Yılmaz H. Linognathus Africanus'a (Anoplura) Karşı Fenvalerat, Flumethrin ve Amitraz'ın Etkisi Üzerine İn-Vitro Denemeler. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 1992; 39: 184-190.

36. Güleğen E, Girişgin A. O, Bakırcı S, Şenlik B, Aydın L. Sığırların doğal kene enfestasyonlarında bazı sentetik pyrethroid'lerin etkisi. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg* 2011; 22: 27-31.
37. Vural N. Toksikokinetik. İçinde: Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 2005: s 99-112.
38. Cayen MN. Considerations in the design of toxicokinetic programs. *Toxicol Pathol* 1995; 23: 148-157.
39. Morgan DG, Kelvin AS, Kinter LB, et al. The application of toxicokinetic data to dosage selection in toxicology studies. *Toxicol Pathol* 1994; 22: 112-123.
40. Andersen ME, Dennison JE. Toxicokinetic models: Where we've been and where we need to go. *Human Ecological Risk Assessment* 2002; 8: 1375-1395.
41. Dixit R, Riviere J, Krishnan K, Andersen ME. Toxicokinetics and physiologically based toxicokinetics in toxicology and risk assessment. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003; 6: 1-40.
42. Kaya S. Toksikokinetik. İçinde: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Ed), Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji, Medisan Yayınları, 2002: s 71-148.
43. Dülger GA, Baktır G. Farmakokinetik parametreler. İçinde: Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M (Ed), Farmakoloji Ders Kitabı, Gazi Kitabevi, Ankara, 2000: s 54-59.
44. Kaya S. Farmakokinetik. İçinde: Kaya S (Ed), Veteriner Farmakoloji, Medisan Yayınları, 2006: Cilt 1, 4. Baskı, s 21-88.
45. Holford NHG, Benet LZ. Farmakokinetik ve farmakodinami. İçinde: Katzung BG (Ed), Temel ve Klinik Farmakoloji, Lange Medical Book, Barış Kitabevi, İstanbul, 1994: s 45-65.
46. Olson J. Farmakolojinin esasları. İçinde: Klinik Farmakoloji, Deva, İstanbul. 2000, s 1-12.
47. Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 261-268.
48. Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug disposition. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress.* 507-524.
49. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 314-327.

50. Bachmann K, Pardoe D, White D. Scaling basic toxicokinetic parameters from rat to man. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 400-407.
51. Andersen ME. Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment. *Toxicol Lett* 2003; 138: 9-27.
52. Kostrzewski P. Compartment simulation models and physiologic use in pharmaco- and toxicokinetics. *Med Pr* 1998; 49: 83-92.
53. Urso R, Bardi P, Giorgi G. A short introduction to pharmacokinetics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002; 6: 33-44.
54. Agoram B, Woltosz WS, Bolger MB. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 50: S41-67.
55. Yavuz O, Aksoy A, Das YK, Atmaca E. Evaluation of liquid-liquid and different solid phase extraction cartridges for determination of selected synthetic pyrethroid insecticides in whole blood. *Asian J Chem* 2010; 22: 4026-4032.
56. 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.
57. 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: 1396-402.
58. 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.
59. Shumaker RC. PKCALC a Basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabol Rev* 1986; 17, 331-348.
60. Wagner JG. Fundamentals of clinical pharmacokinetics, first ed. Drug Intelligence Pub. Inc., Hamilton Press, IL, USA. 1975; pp. 57-128.
61. Banerjee K, Savant RH, Dasgupta S, et al. Multiresidue analysis of synthetic pyrethroid pesticides in grapes by gas chromatography with programmed temperature vaporizing-large volume injection coupled with ion trap mass spectrometry. *J AOAC Int* 2010; 93: 368-379.

62. Yan H, Du J, Zhang X, et al. Ultrasound-assisted dispersive liquid liquid microextraction coupled with capillary gas chromatography for simultaneous analysis of nine pyrethroids in domestic wastewaters. *J Sep Sci* 2010; 33: 1829-1835.
63. Casas V, Llompart M, García-Jares C, Cela R, Dagnac T. Multivariate optimization of the factors influencing the solid-phase microextraction of pyrethroid pesticides in water. *J Chromatogr A* 2006; 1124: 148-156.
64. Anadón A, Martínez M, Martínez MA, Díaz MJ, Martínez-Larrañaga MR. Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicol Lett* 2006; 165: 47-56.
65. Khanna RN, Gupta GS, Anand M. Kinetics of distribution of cypermethrin in blood, brain, and spinal cord after a single administration to rabbits. *Bull Environ Contam Toxicol* 2002; 69: 749-755.
66. 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.
67. Li HP, Lin CH, Jen JF. Analysis of aqueous pyrethroid residuals by one-step microwave-assisted headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with electron capture detection. *Talanta* 2009; 79: 466-471.
68. Fan Y, Huang S, Yu X, et al. Determination of 28 organochlorine and synthetic pyrethroid pesticides in greasy wool using accelerated solvent extraction technique and gas chromatography. *Se Pu* 2008; 26: 583-589.
69. Matsadiq G, Hu HL, Ren HB, et al. Quantification of multi-residue levels in peach juices, pulps and peels using dispersive liquid-liquid microextraction based on floating organic droplet coupled with gas chromatography-electron capture detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 2113-2118.
70. Hu YY, Zheng P, He YZ, Sheng GP. Response surface optimization for determination of pesticide multiresidues by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography. *J Chromatogr A* 2005; 1098: 188-193.
71. Anadón A, Martinez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P. Toxicokinetic of permethrin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 110: 1-8.
72. Anadón A, Martinez-Larrañaga MR, Fernandez-Cruz ML, et al. Toxicokinetics of deltamethrin and its 4'-HO-metabolite in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 8-16

73. Juliet S, Chakraborty AK, Koley KM, Mandal TK, Bhattacharyya A. Toxicokinetics, recovery efficiency and microsomal changes following administration of deltamethrin to black Bengal goats. *Pest Manag Sci* 2001; 57: 311-319.
74. Tornero-Velez R, Mirfazaelian A, Kim KB, et al. Evaluation of deltamethrin kinetics and dosimetry in the maturing rat using a PBPK model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 15: 208-217.
75. Mirfazaelian A, Kim KB, Anand SS, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for deltamethrin in the adult male Sprague-Dawley rat. *Toxicol Sci* 2006; 93: 432-442.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 11/11/2009

Toplantı Sayısı: 11

Karar No: 09/58

Etik kurul toplantısı

11/11/2009

tarihinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik

Kurul Başkanlığı'nda

Doç. Dr. Harun ÜLGER

başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yard.Doç.Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun Tez	Doç.Dr.	Fen Edebiyat Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç.Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Ahmet Öztürk	Öğrt.Gör	Tıp Fakültesi Biyoistatistik	
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Halil Tekiner	Eczacı		

Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan Erarslan'ın "Tavşanlarda Flumetrinin Toksikokinetiği " adlı araştırması incelenerek, çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

Tarih : 11/11/2009

Doç. Dr. Harun ÜLGER

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı :

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Züleyha BAŞÇI
Uyruğu : Türkiye (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri : 02.02.1981, Sivas
Medeni Durumu : Bekar
Tel : 0531 790 3120
E-mail : zlyhbsc@hotmail.com
Yazışma Adresi : Yeni Doğan Mah. Girne Bul. No: 239/A (Ceyhan Yolu
Üzeri 5. Km) Yüreğir/ADANA

EĞİTİM

<u>Derece</u>	<u>Kurum</u>	<u>Mezuniyet Tarihi</u>
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2005
Lise	Şemsettin Mursaloğlu Lisesi/İskenderun	1999

İŞ DENEYİMLERİ

<u>Yıl</u>	<u>Kurum</u>	<u>Görev</u>
2012-Halen	Adana Et Kombinası Müdürlüğü	Şef
03.10.2011/01.03.2012	Sincan Et Sanay.İşl.ve Tavuk Kom. Müd. Veteriner Hekim	
21.12.2006/30.09.2011	Bingöl Et Kombinası Müdürlüğü	Veteriner Hekim

YABANCI DİL

İngilizce