

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Farmakoloji-Toksikoloji Ana Bilim Dalı**

**ETÇİ PİLİÇLERDE DELTAMETRİNİN
TOKSİKOKİNETİĞİ**

**Hazırlayan
Ramazan HÜYÜK**

**Danışman
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2015
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**ETÇİ PİLİÇLERDE DELTAMETRİNİN
TOKSİKOKİNETİĞİ**

**Hazırlayan
Ramazan HÜYÜK**

**Danışman
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN**

**Farmakoloji-Toksikoloji Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSY-11-3819 no'lu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2015
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: Ramazan HÜYÜK

İmza:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ramazan Hüyük', written in a cursive style.

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

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

Tezi Hazırlayan
Ramazan HÜYÜK



Danışman
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN



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

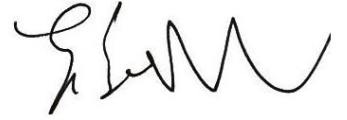
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN danışmanlığında **Ramazan HÜYÜK** tarafından hazırlanan “**Etçi Piliçlerde Deltametrinin Toksikokinetiği**” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

10/08/2015

JÜRİ**İmza**

Üye : Prof. Dr. Gökhan ERASLAN (Danışman)

(Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD)



Üye : Prof. Dr. Murat KANBUR

(Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD)



Üye : Doç. Dr. Dinç EŞSİZ

(Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD)

**ONAY**

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

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

Enstitü Müdürü**Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR**

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi sırasında desteğini, bilgi ve ilgisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Gökhan ERASLAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmalarım sırasında deneyimlerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Murat KANBUR'a teşekkür ederim. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN'a; Yrd. Doç. Dr. Mürsel KARABACAK, Araş. Gör. Muhammet Yasin TEKELİ'ye yakın alaka ve yardımları için teşekkür ederim. Ayrıca, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne bu tez çalışmasının yürütülmesi için vermiş olduğu maddi destek için teşekkür ederim.

Ramazan HÜYÜK
Kayseri-Ağustos-2015

ETÇİ PİLİÇLERDE DELTAMETRİNİN TOKSİKOKİNETİĞİ

Ramazan HÜYÜK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2015

Danışman: Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

KISA ÖZET

Bu çalışma kapsamında etçi piliçlerde deltametrinin toksikokinetiği araştırılmıştır. Bu amaçla 20 adet erkek Ross ırkı etçi piliç kullanılmıştır. Hayvanlar her bir grupta 10 adet olacak şekilde iki eşit gruba ayrılmıştır. Deltametrin ilk gruba 0,75 mg/kg.ca dozunda damar içi olarak verilirken ikinci gruba aynı dozda kursak içi uygulanmıştır. Ardından 0,083, 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 ve 36. saatlerde kanat altı venasından kan alınmıştır. Serum deltametrin düzeyleri gaz kromatografide elektron tutucu dedektör aracılığı ile ölçülmüştür. Serum deltametrin-zaman eğrisine göre yapılan toksikokinetik hesaplamalar sonucunda, deltametrinin iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım eğilimi gösterdiği anlaşılmıştır. Deltametrinin damar içi uygulanmasını takiben $t_{1/2\beta}$, MRT and $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri $4,00 \pm 0,76$ saat, $4,65 \pm 0,75$ saat ve $702,27 \pm 236,07$ ng/saat/ml hesaplanmıştır. Ayrıca kursak içi verilme durumunda $t_{1/2a}$, Y_{dorum} , t_{dorum} , $t_{1/2\beta}$, MRT ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri sırasıyla $0,18 \pm 0,06$ saat, $19,65 \pm 4,58$ ng/ml, $0,70 \pm 0,10$ saat, $7,27 \pm 1,36$ saat, $10,46 \pm 1,84$ saat ve $153,33 \pm 30,83$ ng/saat/ml çıkmıştır. Deltametrinin biyoyararlanımı % 21,83 olmuştur. Sonuç olarak, kursak içi verildikten sonra bileşiğin emilimi hızlı fakat tam değildir. Kursak içi uygulamada biyoyararlanımı düşük düzeydedir. Deltametrinin $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerleri hem kursak içi uygulamada hemde damar içi verilmede çok kısa bulunmamıştır. Bu hususların deltametrinin zehirli etkisi ve kalıntı riski açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Deltametrin, toksikokinetik, etçi piliç.

TOXICOKINETIC OF DELTAMETHRIN IN BROILER CHICKENS**Ramazan HÜYÜK****Erciyes University, Health Science Institute****MsD Thesis, August 2015****Supervisor: Prof. Dr. Gökhan ERASLAN****ABSTRACT**

In this study, toxicokinetics of deltamethrin was investigated in broiler chickens. For this aim, 20 male broiler chickens were used. Animals were separated into two groups of 10 each, evenly. While 0.75 mg/kg.bw of deltamethrin was intravenously given to the first group, the second group the same dose was administered by intra-crop. Then, blood samples were also collected at 0.083, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 and 36nd hours from wing vein. Serum deltamethrin levels were measured via electron capture detector in gas chromatography equipment. In consequence of the toxicokinetic calculations made according to the serum deltamethrin level-time curve, deltamethrin tends to distribute by a two-compartment open model. The $t_{1/2\beta}$, MRT and $AUC_{0\rightarrow\infty}$ values after intravenous application of deltamethrin were respectively found out to be 4.00 ± 0.76 h, 4.65 ± 0.75 h and 702.27 ± 236.07 ng/h/ml. Furthermore, the $t_{1/2a}$, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2\beta}$, MRT and $AUC_{0\rightarrow\infty}$ values after intra-crop application of deltamethrin were determined to be 0.18 ± 0.06 h, 19.65 ± 4.58 ng/ml, 0.70 ± 0.10 h, 7.27 ± 1.36 h, 10.46 ± 1.84 h and 153.33 ± 30.83 ng/h/ml, respectively. Bioavailability of deltamethrin was found 21.83%. In conclusion, deltamethrin was fastly but partially absorbed after intra-crop administration. Bioavailability was a low level by intra-crop application. The $t_{1/2\beta}$ and MRT of the deltamethrin was not found too short for both intra-crop route and intravenously application. These points were considered to be important in case of the toxic effects and residue risk of deltamethrin.

Key words: Deltamethrin, toxicokinetic, broiler chickens.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
KISA ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	x
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PİRETROİDLER	3
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	4
2.1.2. Etki Şekli	6
2.1.3. Toksikokinetiği	7
2.1.4. Dirençlilik	8
2.1.5. Kullanımı	8
2.1.6. Zehirliliği	9
2.1.7. Tedavi	11
2.2. DELTAMETRİN	12
2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	12
2.2.2. Etki Şekli.....	13
2.2.3. Toksikokinetiği	13
2.2.4. Zehirliliği	14
2.2.5. Kullanımı	15
2.3. TOKSİKOKİNETİK.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. CİHAZ, MALZEME VE KİMYASALLAR	22
3.1.1. Cihazlar ve Malzemeler	22
3.1.2. Kimyasallar	23
3.2. YÖNTEM	23
3.2.1. Hayvan Materyali.....	23

3.2.2. Gruplar	24
3.2.3. Serum Deltametrin Analizi	24
3.2.4. Standart Eğrisinin Hazırlanması	26
3.2.5. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti	27
3.2.6. Yöntemin Duyarlılığının (Tanımlama Sınırı ve Ölçüm Sınırı) Tespiti	27
3.2.7. Kesinlik Tespiti	27
3.3. FARMAKOKİNETİK HESAPLAMALAR	27
3.4. İSTATİSTİK ANALİZ	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. SERUM DELTAMETRİN STANDART EĞRİSİ	29
4.2. SERUM DELTAMETRİN GERİ KAZANIMI	30
4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)	30
4.4. KESİNLİK TESPİTİ.....	30
4.5. KLİNİK BULGULAR	30
4.6. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
5.1. SERUM DELTAMETRİN STANDART EĞRİSİ	36
5.2. SERUM DELTAMETRİN GERİ KAZANIMI	36
5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)	37
5.4. YÖNTEMİN KESİNLİĞİ.....	37
5.5. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER	37
6. KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ.....	49

KISALTMALAR

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

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Piretrin ve tip I-II piretroidlerin sınıflandırılması.....	5
Tablo 2.2. Farelerde beyin içi zehirliliği üzerine piretroidlerin yapısının ve sterokimyasının etkisi.....	5
Tablo 2.3. Ratlara ağızdan tek doz verilen permetrin, deltametrin ve lambda-siyalotrinin toksikokinetik parametereleri.....	8
Tablo 2.4. Bazı alfa-siyano grubu içeren piretroidlerle zehirlenmelerde gözlenen belirtiler.....	10
Tablo 2.5. Bazı alfa-siyano grubu içermeyen piretroidlerle zehirlenmelerde gözlenen belirtiler.....	10
Tablo 2.6. Piretroid grubu insektisitlerin ratlarda ağızdan $ÖD_{50}$ değerleri.....	11
Tablo 2.7. Deltametrinin köpek sığır, koyun, tavuk ve balıkta kullanımı.....	15
Tablo 2.8. Farmakokinetik/toksikokinetik çalışmalarda yer alan bazı önemli terimler ve anlamları .	19
Tablo 3.1. Etçi piliçlerde gerçekleştirilen toksikokinetik çalışmada deltametrin uygulama çizelgesi.....	24
Tablo 3.2. Deltametrin analizi için kullanılan gaz kromatografisinin koşulları.	25
Tablo 3.3. Deltametrin standardı hazırlanmasında kullanılan serum deltametrin düzeyleri.....	26
Tablo 4.1. Gaz kromatografide tespit edilen serum deltametrin yoğunluğuna denk gelen pik alanları.....	29
Tablo 4.2. Kan alma dönemleri ve bu dönemlerde serum deltametrin düzeyleri (ng/ml) (aritmetik ortalama±standart sapma).....	32
Tablo 4.3. Etçi piliçlere damar içi ve kursak içi verilen deltametrinin bazı farmakokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart sapma).....	34
Tablo 4.4. Etçi piliçlere damar içi ve kursak içi verilen deltametrinin bazı farmakokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart sapma) (Devam).....	35
Şekil 2.1. Piretroidlerin genel formülü	5
Şekil 2.2. Deltametrinin kimyasal formülü.....	12
Şekil 2.3. Deltametrinin biyotransformasyon yolları.....	14
Şekil 3.1. Gaz kromatografi-ECD aracılığı ile alınmış flumetrin ve deltametrin pikleri.....	26
Şekil 4.1. Serum deltametrin standart eğrisi ve formülü.....	33
Şekil 4.2. Deltametrinin serum yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart sapma).....	33
Şekil 4.3. Deltametrinin yarı-logaritmik serum yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart sapma).....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Piretroidler, nörotoksik insektisitler arasında yer alır. Bu bileşikler, *Chrysanthemum cinerifolius*'in çiçeklerinde bulunan krisantemik asit (piretrin) ve piretrik asitin (piretrin II) insektisidal özellikte esterlerinden oluşan sentetik yapılardır. Piretrinler piretrin I-II, jasmolin I-II ve sinerin I-II'den ibarettir. Çevresel ortamda dayanıklılığının düşük ve üretiminin pahalı olması sebebiyle tarımsal alanda kullanımları oldukça sınırlıdır. İlerleyen dönemlerde dayaklı bileşiklerin keşfi ile birlikte kullanımları artmıştır. Bunların içinde deltametrin üçüncü sırada üretilmiştir ve piretroidlerin keşfinden bu yana en etkin insektisitlerden biri olarak bilinir. Piretroidlerin birincil etkileri sinir sistemi üzerinedir. Bu bileşikler alkol ve asit kalıntısı içermekte olup esterazlar aracılığı ile biyolojik yollarla parçalanabilme özelliklerine sahiptirler (1-5). Tip I ve tip II piretroidlerin sergiledikleri belirtilere göre aralarında bazı farklılıklar söz konusudur. Piretroid insektisitler haşerelerin hem çevresel hem de merkezi sinir sistemine etkilidir. Tip II piretroidlerden deltametrinin, alfa benzilik durumunda siyano grubu bulunur ve öldürücü etkileri vardır. Tip II piretroidlerin soydum kanallarına olan duyarlılığı daha fazladır ve düşük ısılarında etkinlikleri daha güçlüdür (1, 6).

Deltametrin, S-siyanohidrinle iki bromlu 1R-sis-asitin esteridir. Renksiz, kristalize, ergime noktası 98-101 °C olan pratikte suda çözünmeyen çevresel koşullara dayanıklı (toprakta 1-2 hafta, bitkilerde 10 gün) ve oda koşullarında yaklaşık iki yıl kalan bir bileşiktir. Haşarelerde oldukça etkilidir; memelilerde orta derece, su ürünleri ve arılar için ise oldukça zehirlidir (7). Deltametrinin toksikokinetik seyri iki bölmeli dışarıya

açık modele uyar. Lipofilik bileşikler olması sebebiyle yağca zengin dokularda birikme eğilimi gösterse de hidrolazlar ve sitokrom P450 bağımlı monooksijenazlar tarafından hızla metabolize edilirler. Deltametrin kanatlılarda akarisit olarak kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır (8-11). Çevre sağlığı ilacı olarak kapalı ortam ilaçlamasında da sıkça kullanılan pestisitlerdendir (12-14). Kanatlı akarlarına karşı da yaygın olarak tercih edilen bir bileşiktir (9-11, 15). Barınakların ilaçlanması ve akarisit olarak kullanımı sırasında söz konusu pestisite, kanatlıların doğrudan veya dolaylı olarak maruziyeti mümkün olabilmektedir. Deltametrinin kanatlılarda toksikokinetik seyrinin incelendiği ayrıntılı bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle bu tez çalışması özgünlük arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PİRETROİDLER

Piretrinler, *Chrysanthemum cinerifolius* bitkisinin çiçeklerinden özütlenerek geliştirilen insektisitlerdendir. Işıktaki hızla parçalanmaları sebebiyle ardından sentetik analogları olan piretroidler sentezlenmiştir. İnsektlerde yüksek oysa memelilerde düşük zehirliliği vardır. İnsektlerde dirençlilik sıklığının düşük ve çevresel ortamda kalıcılığının sınırlı olması nedeniyle, son otuz yılda kullanımı giderek artmış ve dünyada kullanılan insektisitlerin % 20'sini oluşturmuştur. Piretroidler kapalı ortamlarda, tarımda ve veteriner hekimlikte geniş ölçekte tercih edilmektedir (3, 16, 17). Sentetik piretroidler arasında özellikle tip II piretroidler memeli ve kuşlarda kısmen düşük zehirlilikleri dolayısıyla dünyada haşerelerle mücadelede sıklıkla kullanılmaktadır. Diğer taraftan arılarda, balıklarda ve diğer sucul canlılarda ise son derece zehirlidir (18, 19). *Chrysanthemum* çiçeklerinden piretrin ticari üretimi 19. yüzyılın ortalarında başlamıştır. Ekstraktın asıl içeriği olan piretrin I ve II günümüzde hala kapalı ortam ilacı olarak kullanılmaktadır. Fakat bunların tarımda kullanımı maliyetli olması ve çevresel ortama duyarlılığı nedeniyle sınırlıdır. 1924 ve 1970 yılları arasında piretrinlerin yapısal modifikasyonu ile ilk sentetik piretroidler üretilmiştir. Ardından düşük memeli zehirliliğine, topraktaki sınırlı kalıcılığa ve yüksek insektisidal etkinliğe sahip ışığa dayanıklı türevleri keşfedilmiştir. Bu bileşiklerin ilki permetrin diğerleri ise sipermetrin ve deltametrindir. O dönemde deltametrin bilinen en etkili insektisittir. 1975 ve 1983 yılları arasında ise daha geniş spektrumlu fluvalinat ve flumetrin sentezlenmiştir. Günümüzde söz konusu bileşikler tarımsal alanda, hayvan sağlığında, insan sağlığını

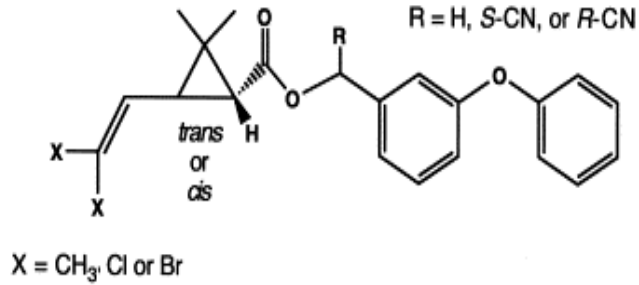
tehdit eden haşerelerin kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır ve yıllık satışı 1,5 milyon doları geçmektedir (1).

2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Doğal piretrinler piretrin I-II, jasmolin I-II ve sinerin I-II olarak sekiz bileşikten oluşur. Piretrinlerin çevresel etmenlere duyarlı ve zararlılarda etkilerinin zayıf olması dolayısıyla, yapılarında değişikliğe gidilerek sentetik piretroidler üretilmiştir. Sentetik piretroidler yapısal olarak doğal piretrinlere benzer ve veteriner hekimlikte kullanılanların çoğunun molekül ağırlığı 302,4-416,3 arasındadır. İki grup altında değerlendirilir; bunlardan birinci nesilde yer alanlar krisantemik asit esterleri olarak bilinir. Isıya ve ışığa duyarlıdır. Bundan dolayı kapalı ortamda daha etkilidirler. İkinci nesil piretroidler çoğunlukla veteriner hekimlikte kullanılanlardır ve 3 fenoksialkol grubu içerir. Bu sınıfta yer alanların insektisidal aktivitesi ve çevredeki dayanıklılığı oldukça yüksektir. Başka bir sınıflandırmada ise dört grupta incelenir. İlk nesildeki piretroidler (alletrin) doğal piretrine benzerlik gösterir ve çevredeki dayanıklılığı düşüktür. İkinci nesil piretroidler (resmetrin, tetrametrin) ilk nesilden daha dayanıklıdır ve doğal piretrinlerden daha fazla öldürücü etkinliğe sahiptir. Üçüncü nesil piretroidlerin en tanınmış fenvalerat ve permetrindir, ışığa daha dayanıklı ve güçlüdür. Permetrin özellikle veteriner hekimlikte dış parazitlerle mücadelede sıkça kullanılır. Dördüncü nesil piretroidler ise daha güçlü (sipermetrin, siflutrin) ve daha kalıcıdır. Kulak tasmaı olarak en fazla formüle edilenler bunlardır. Ayrıca tip I ve tip II şeklinde de sınıflandırılır. Tip I (permetrin) piretroidler alfa-siyano grubundan yoksunken tip II piretroidler (fenvalerat) alfa-siyano grubu içermektedir. Bu kimyasalların çoğu, zayıf asidik ortamda dayanıklı fakat alkali ortamda dayanıksızdır (8, 20, 21). Piretrin ve tip I-II piretroidlerin sınıflandırılması (Tablo 2.1) ile piretroidlerin genel formülü (Şekil 2.1) aşağıda verilmiştir. Ayrıca, farelerde beyin içi zehirliliği üzerine piretroidlerin yapısı ve sterokimyası arasındaki ilişki de sunulmuştur (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Piretrin ve tip I-II piretroidlerin sınıflandırılması (18).

Aktif İçerik			
Piretrinler Doğal Piretrum Ekstrakt İçeriği		Piretrinlerin Sentetik Bileşenleri Piretroidler	
		Tip I Alfa-siyano grubu içermeyen	Tip II Alfa-siyano grubu içeren
Piretrin I	Piretrin II	Alletrin (1. nesil)	Fenvalerat (3. nesil)
Sinerin I	Sinerin II	Resmetrin (2. nesil)	Siyalotrin (4. nesil)
Jasmolin I	Jasmolin II	Permetrin (3. nesil)	Simetrin (4. nesil)
		Bifentrin (4. nesil)	Deltametrin (4. nesil)

**Şekil 2.1.** Piretroidlerin genel formülü (8).**Tablo 2.2.** Farelerde beyin içi zehirliliği üzerine piretroidlerin yapısının ve stereokimyasının etkisi (8).

İsim	X	İzomer	R2	ÖD ₅₀ (µg/g beyin)
Fenotrin	CH ₃	trans	H	8600
Fenotrin	CH ₃	cis	H	4300
Permetrin	Cl	trans	H	860
Permetrin	Cl	cis	H	11
Sifenotrin	CH ₃	trans	S-CN	12
Sifenotrin	CH ₃	cis	S-CN	3,9
Sipermetrin	Cl	trans	S-CN	1,6
Sipermetrin	Cl	cis	S-CN	0,6
Deltametrin	Br	cis	S-CN	0,5-1,2

2.1.2. Etki Şekli

Piretroidler birincil olarak hücrelerin sodyum kanallarını etkiler fakat klor ve kalsiyum kanalları üzerine de etkilidir. Sodyum kanallarının açılıp kapanmasını yavaşlatır ve hücreye sodyum girişi hızlanır. Bu etki, tip I piretroidlerde tip II piretroidlere göre daha güçlüdür. Tip II piretroidlerin yüksek yoğunlukları, voltaj bağımlı klor kanalları ile GABA-klor kanalları üzerine de etkilidir ve bu kanallardan klor geçişini yavaşlatır. Piretroid duyarlı klor kanalları protein kinaz C fosforilasyonu ile aktive edilir. Sodyum kanallarına düşük ısıda yüksek ısıdan daha kuvvetli bağlanır. Piretroidlere insekt sodyum kanallarının duyarlılığı memeli sodyum kanallarından 1000 kat daha fazladır. Depolarizasyon sürecinin sona ermesi ise memeli sodyum kanallarında daha hızlıdır. Hedef yapıya ulaşmadan detoksifikasyon aşaması da yine memelilerde daha hızlı seyreder. Özel etkilerinden biride insektlerdeki yere serici etkidir. Bu etki ölüme sebep olmadan sinir hücrelerinin inhibisyonudur. Piretroidlerin sodyum kanallarına etkisi cis izomerlerinin trans izomerlerine göre daha güçlüdür dolayısıyla daha zehirlidir (3, 22, 23). Piretroidler aynı zamanda kalsiyum regulasyonundan sorumlu olan hem Ca-ATPaz hem de Ca-Mg ATPaz etkinliğini (öncelikle tip I daha sonra tip II) engeller (24). Sistemik etkilerinin yanı sıra aynı zamanda yerel temas durumunda da etki oluşturmaktadır. Bazı bileşikler için yaş ile zehirlilikleri arasında farklılıklar olup gençlerde zehirliliği daha fazladır. Piretroidler ile DDT arasında sinir sistemi üzerindeki etki mekanizmaları yönünden benzerlik söz konusudur (21, 24-26).

2.1.3. Toksikokinetiği

Deri yoluyla emilimi oldukça sınırlıdır (% 1). Lipofilik olması ve molekül ağırlığının yüksekliği dolayısıyla derinin en üst tabakasından (stratum korneum) emilim ve sistemik dolaşıma geçiş oldukça sınırlıdır. Bu bileşikler hızla zararsız alkol ve asit metabolitleri ile karaciğer ve kanda konjugatlara metabolize edilir. Yarılanma ömürleri birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişir. Trans izomerlerinin metabolizması cis izomerlerinden daha hızlıdır. Üçüncü ve dördüncü nesilde yapılarında alfa-siyano grubunun varlığı oksidasyon ve hidrolizi yavaşlatır (20).

Bu bileşikler ağızdan alınmasını takiben, sindirim sisteminden değişen oranda ve hızlıca emilirler. Kullanılan taşıt madde de bu insektisitlerin emilimini etkilemektedir. Solunum yoluyla da emilim söz konusudur. Ana bileşiğin biyotransformasyonu özellikle sitokrom P450 bağımlı monooksijenazlarca gerçekleşir. Piretroidlerin ana bileşiği kadar

metabolitleri de memeliler için zehirlidir. Lipofilik bileşikler olmasına rağmen yağca zengin dokularda uzun süreli birikim göstermezler ve hidrolazlar ile sitokrom P450 bağımlı monooksijenazlar tarafından hızla metabolize edilirler (8). Siyano-piretroidler sinir sisteminde yüksek oranda birikim gösterir. Piretrin ve piretroidler mide barsak sisteminde de hidrolize olabilir; emilince de metabolizma kalıbı metil gruplarının ve aromatik halkanın oksidasyonu ve ester bağlarının hidrolizi şeklinde gerçekleşir. Glukronit, glisin, taurin, sülfat ve glutamat ile metabolitlerin konjugasyonu sonucu idrarla atılır. Trans izomerler cis izomerlere göre daha hızlı metabolize edilir. Biyotransformasyon tepkimeleri öncelikle karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Ester bağlarındaki kopma, pestisit zehirliliklerinin azalmasıyla sonuçlanırken; alfa-siyano gruplarının bulunması ise ester bağlarının hidrolizini zayıflatır. Özellikle, ağızdan alınma durumunda kuşlarda piretroidlerin metabolizması ve atılımı memelilerden daha hızlıdır (3, 27). Hızlı metabolizması dolayısıyla piretroidlerin metabolitlerinin idrardaki düzeyi kandakinden oldukça yüksektir. Bu sebeple de piretroid maruziyetinin izlenmesinde idrar analizleri kan analizlerinden daha önemli bir yer tutar (28). Piretroid metabolizması organik fosforlu bileşikler tarafından engellenir ve böylece değişmemiş piretroidlerin idrarla atılım oranları artar. Bu durum, muhtemelen piretroid hidrolizinden sorumlu karboksiesterazların organik fosforlu bileşikler tarafından inhibe edilmesi ile açıklanabilir (3).

Piretroidlerin yıkımlanması temelde karbamat grubundakilere benzerlik gösterir. Asıl detoksifikasyon yolağı oksidasyon ve hidrolizdir. Piretroidler apolar bileşiklerdir ve yağ dokuda birikir. Bu bileşiklerin atılım oranları suda çözünabilir şekle dönüşme hızıyla doğrudan ilişkidir. Karboksil esterlerinin sudaki çözünürlüğünü artırmadaki en etkili yolak karboksilik asit ve alkol hidrolizidir. Sonuçta bu bileşikler suda daha fazla çözünabilir formdadır ve idrarla atılır. Piretroidlerin esas yapısında karboksilik asit bulunmaktadır ve bu bileşikler karboksiesterazlar tarafından hidrolize edilmektedir. Memelilerin serum ve karaciğer dokusunda bu enzimler yüksek oranda bulunmaktadır. Piretroidlerin trans formları, karboksiesterazlar tarafından cis formalarından daha hızlı hidrolize edilir. Cis izomerlerinin memelilerde yıkımlanmasının yavaş olmasının zehirliliğine katkısı vardır. Çünkü sodyum kanalları için bu izomerler trans izomerlerden daha duyarlıdır (4). Ratlara ağızdan tek doz verilen permetrin, deltametrin ve lambda-siyalotrinin toksikokinetik parametreleri Tablo 2.3’de verilmiştir.

Tablo 2.3. Ratlara ağızdan tek doz verilen permetrin, deltametrin ve lambda-siyalotrinin toksikokinetik parametereleri (3, 29-31).

Parametre	Lambda-siyalotrin (20 mg/kg.ca)	Deltametrin (26 mg/kg.ca)	Permetrin (46 mg/kg.ca)
A_1 (µg/ml)	20,34	0,98	20
A_2 (µg/ml)	16,00	0,087	51
A_3 (µg/ml)	38,45	1,26	66
α (saat ⁻¹)	0,37	0,33	0,14
β (saat ⁻¹)	0,07	0,018	0,056
k_a (saat ⁻¹)	0,78	1,14	0,76
k_{12} (saat ⁻¹)	0,09	0,18	0,011
k_{21} (saat ⁻¹)	0,24	0,05	0,12
k_{10} (saat ⁻¹)	0,11	0,12	0,66
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0,89	0,61	0,91
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	1,87	2,10	4,85
$t_{1/2\beta}$ (saat)	9,90	38,50	12,37
$V_{d\text{alan}}$ (l/kg)	1,22	6,22	1,70
C_{doruk} (µg/ml)	16,02	0,46	49,46
t_{doruk} (saat)	2,87	1,83	3,52
MRT (saat)	14,30	41,29	17,77
CL (l/saat)	0,06	0,11	0,05
EAA (mg/saat/l)	234,25	6,69	965
F (%)	71	14,43	60,69

2.1.4. Dirençlilik

Piretroidlere karşı dirençlilik (kdr), piretroidlere maruz kalan haşerelerde kaçırıcı, yere serici ve öldürücü etkinin zayıflaması anlamına gelir. Yere serici etkiye dirençlilik, hedef noktadaki duyarlılığın düşüşü veya metabolizmasının hızlanması ya da her iki mekanizma aracılığı ile olmaktadır. Bu olumsuzluk, piretroidlerin sinerjistleri veya diğer insektisitlerle birlikte kullanımları ile aşılabılır (32).

2.1.5. Kullanımı

Piretroidler, *Coleoptera*, *Diptera*, *Hemiptera* (Homoptera ve Heteroptera), *Hymenoptera*, *Lepidoptera*, *Orthoptera* ve *Thysanoptera* türü sinekler üzerinde geniş etkiye sahiptir. Hasattan önce haşere kontrolü için tarımsal ürünlere uygulanır. Hasat sonrası tahılları haşerelere karşı koruma amaçlı kullanılır. Evlerde çevre sağlığı ilacı

olarak tercih edilir. Veteriner hekimlikte hayvanlarda ve hayvan barınaklarının ilaçlanmasında başvurulur. Ayrıca yine bu alanda dış parazitlerle mücadele amacıyla tasma, sprey, dökme-damlatma çözeltileri, şampuan, toz ve kulak küpesi şeklinde sıklıkla kullanılır (3, 33).

2.1.6. Zehirliliği

Tip I piretroid maruziyeti sonucu memelilerdeki karakteristik belirtiler titreme ve aşırı duyarlılıktır. Tip II piretroidlerde ise tükürük salgısında artış, aşırı duyarlılık ve tonik/klonik çarpınmalar mevcuttur. Genel anlamda ise piretroid zehirlenmelerinde aşırı duyarlılık, tükürük salgısında artış, deride duyarsızlaşma, titreme, solunum güçlüğü ve ölüm görülür. Büyük hayvanlarda piretroidlerin sebep olduğu zehirlenmelere ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu hayvanlarda aşırı sinirsel duyarlılık, boyun ve baş titremeleri, göz/göz kapağı kaslarında duyarlılık, konjunktivitis, gözyaşı akıntısı, ishal, duruş bozukluğu, tonik/klonik çarpınma ve ölüm gözlenir (3, 34-39). Ayrıca bu bileşikler nikotinik-kolinerjik geçişin düzenlenmesi ile noradrenalin salınmasında artışa sebep olur. Sistemik etkilerinin yanı sıra yerel belirtiler de oluşmaktadır. Deride duyarsızlaşma; sindirim sistemi ile alınma durumunda mide-barsakta; solunum yoluyla maruziyet durumunda ise solunum sisteminde hasara yol açabilmektedir. Sinir hücrelerinde ileri derecede kayıp ve ölüm ise tip I pretroidle zehirlenmelerde daha yaygın olarak gözlenir. Piretroidlerin kalp-damar sistemine önemli etkileri vardır. Kan basıncını ve kalp hızını artırır. Bu etkisini, adrenalin ve noradrenalinin kandaki düzeyini yükselterek gerçekleştirir. Kan glukoz ve laktat seviyesini yükseltir (1, 38). Bazı alfa-siyano grubu içeren ve içermeyen piretroidlerde gözlenen belirtiler (Tablo 2.4-5) ile piretroid grubu insektisitlerin ratlarda ağızdan $ÖD_{50}$ değerleri (Tablo 2.6) aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.4. Bazı alfa-siyano grubu içeren piretroidlerle zehirlenmelerde gözlenen belirtiler (8).

Bulgular	Beta-siflutrin	Lambda-siyalotrin	Sipermetrin	Zeta-sipermetrin	Deltametrin
Uyarımlara karşı duyarlılığın artması	-	-	-	-	+
Yüzeysel titreme	-	-	Kısmen	Kısmen	Kısmen
Isı artışı	-	-	-	-	-
Tükürük salgısı artışı	+	-	+	-	+
Belirgin titreme	-	-	Kısmen	Kısmen	Kısmen
Karın bölgesinde dalgalanma	+	-	-	-	+
Klonik titremeler	-	-	-	+	+
Vücut ısısı düşüşü	+	-	-	-	+
Anormal arka bacak hareketleri	-	-	+	+	+

Tablo 2.5. Bazı alfa-siyano grubu içermeyen piretroidlerle zehirlenmelerde gözlenen belirtiler (8).

Bulgular	Bifentrin	S-Bioalletrin	Permetrin	Piretrum
Uyarımlara karşı duyarlılığın artması	-	-	+	+
Yüzeysel titreme	Kısmen	Kısmen	Kısmen	Kısmen
Isı artışı	-	+	-	+
Tükürük salgısı artışı	-	-	+	+
Belirgin titreme	Kısmen	Kısmen	Kısmen	Kısmen
Karın bölgesinde dalgalanma	-	-	-	-
Klonik titremeler	+	-	+	-
Vücut ısısı düşüşü	+	-	-	-
Anormal arka bacak hareketleri	+	+	+	+

Tablo 2.6. Piretroid grubu insektisitlerin ratlarda ağızdan $ÖD_{50}$ değerleri (3).

Tip I piretroid		Type II piretroid	
Bileşik	Akut $ÖD_{50}$ (ağız) (mg/kg.ca) (rat)	Bileşik	Akut $ÖD_{50}$ (ağız) (mg/kg.ca) (rat)
d-alletrin	900-2150	Siflutrin	250 (mısır yağı)
Bioalletrin	709-1040	Siyalotrin	51-65 (mısır yağı)
Resmetrin-(trans:cis isomer oranı 4:1)	>5000 (mısır yağı)	Lambda-siyalotrin	144 (mısır yağı)
Bioresmetrin	>5000	Sipermetrin (cis:trans izomer oranı 90:10)	367 (mısır yağı)
d-fenotrin	>5000	– (cis:trans izomer oranı 40:60)	891 (mısır yağı)
Permetrin-(cis:trans izomer oranı 40:60)	400 (mısır yağı)	α -Sipermetrin	40-80 (mısır yağı)
Piretrin I	900	Deltametrin	30–50 (yerfıstığı yağı)
Tetrametrin	>5000	Fenpropatrin	48-54
		Fenvalerat	310–3200
		Esfenvalerat	458
		Flusitrat	67-81
		Flumetrin	41-3849
		Fluvalinat	261-281
		τ -Fluvalinat	100-300 (mısır yağı)

2.1.7. Tedavi

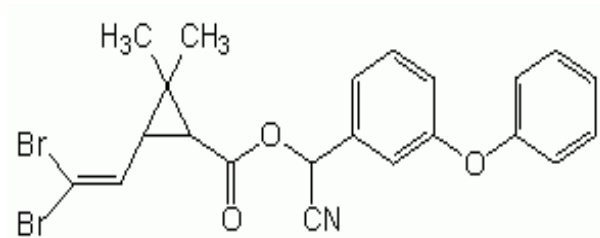
Tedavisinde başvuru yöntemleri arasında emilmesinin önüne geçmenin yanı sıra, belirtilere yönelik ve destekleyici tedavi uygulamaları da gelmektedir. Deri yoluyla maruziyette esas etki temas yerinde duyarsızlaşmadır. Bu bileşiklerin uçucu olmaları dolayısıyla solunum yoluyla alım da söz konusu olabilir. Bu durumda nazal irritasyona sebep olur. Hayvanlarda kronik zehirlenmelerde geçici titreme, zayıflık, deri hasarı ve kas ağrısı tespit edilmiştir. Deriden fenvalerat, flusitrat, permetrin ve sipermetrin maruziyetinde yerel vitamin E uygulamaları etkilidir. Göze temasta, gözlerde hasara sebep olur. Bu durumda gözler su veya serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Her iki gözde de göz bebeğinde daralmaya yol açar. Mide barsak yoluyla alımda ise kusturucu ilaçlar ve aktif kömür verilebilir. Bu amaçla apomorfın, ksilazin ve ipeka da kullanılabilir. Ağızdan alınmalarda en uygun yöntem aslında kusturmadan ziyade midenin

yıkanmasıdır. Yıkama sırasında aktif kömür, sodyum sülfat, magnezyum sülfat ve sorbitol kullanılabilir. Tedavide sinirsel belirtilere karşı diazepam, midazolam, zolazepam, barbiturat, propranolol, prokainamid, tetrakain ve lidokain uygulaması yapılır. Vücut ısısı, kan glikoz düzeyi, hidrasyon ve elektrolit düzeyindeki değişimler düzenlenir. Atropin sülfat verilerek aşırı tükürük salgısı kontrol altına alınır (3, 22).

2.2. DELTAMETRİN

2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Deltametrin S-siyanohidrinle iki bromlu 1R sis-asitin esteri olup teknik madde renksiz, kristalize, ergime noktası 98-101 °C, molekül ağırlığı 505,2 g/mol, suda pratik olarak çözünmeyen (0,002-0,0002 mg/L) (S)- α -siyano-3-fenoksibenzil (1R, 3R)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilsiklopropankarboksilat kimyasal isminde eskiden dekametrin olarak anılan asit, hava ve ışığa dayanıklı ve kalıcı etkinliği oda koşullarında oldukça uzun (yaklaşık iki yıl) bir bileşiktir. Toprakta 1-2 hafta içinde parçalanır ve bitkilere uygulandıktan 10 gün sonra kalıntısına rastlanmaz (7, 40). Isıya karşı da oldukça dayanıklıdır ve 190 °C'a kadar dayanıklılığını muhafaza eder. Asidik koşullardaki dayanıklılığı alkali ortama göre daha fazladır. Piretroidlerin genelde farklı 4 stereoizomerleri bulunmasına karşın deltametrinin yalnızca cis izomeri kullanıma sunulmuş durumdadır (41). Deltametrinin kimyasal formülü Şekil 2.2'de verilmiştir.



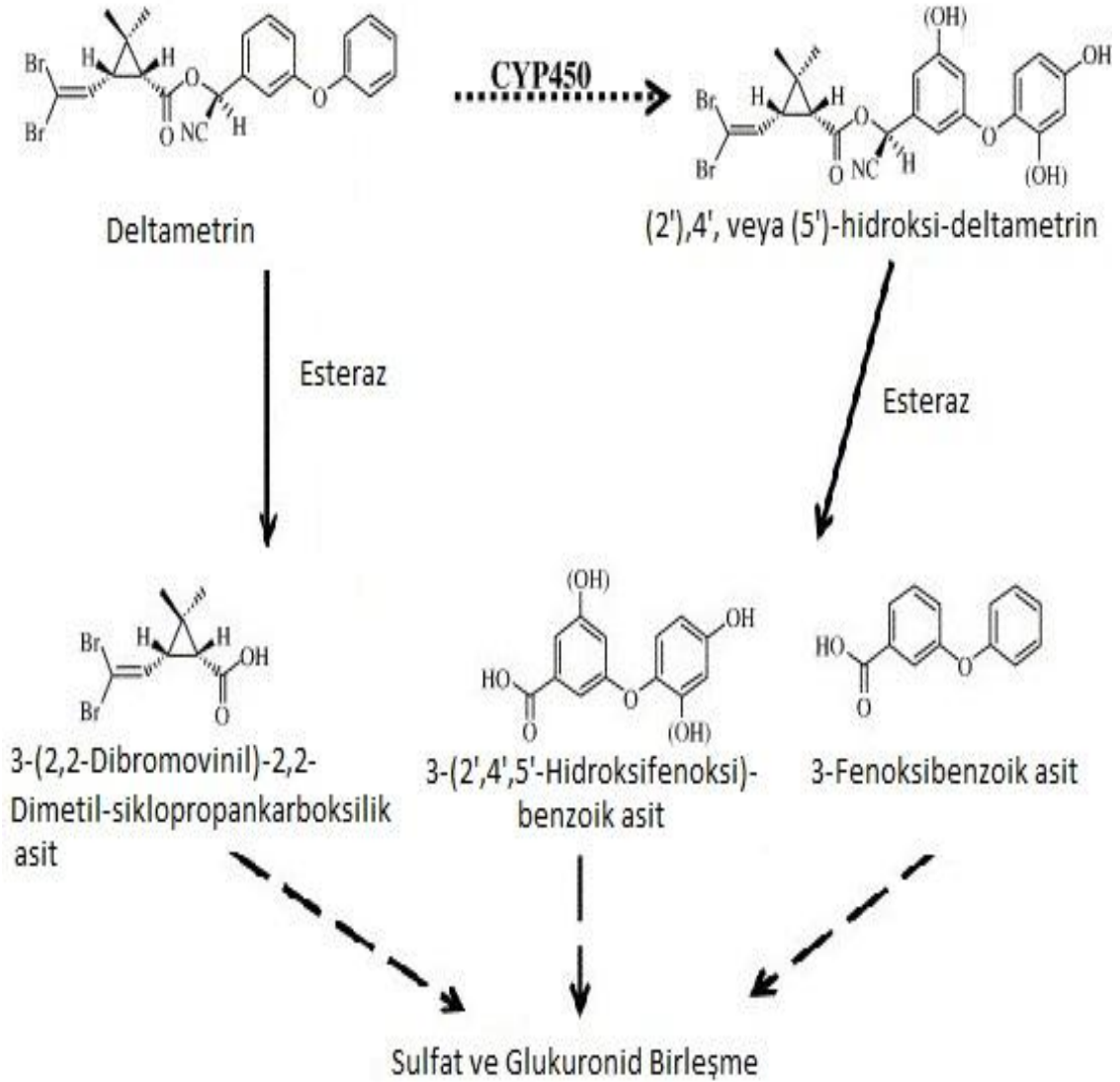
Şekil 2.2. Deltametrinin kimyasal formülü (1).

2.2.2. Etki Şekli

Deltametrin haşereler üzerinde sindirim sistemi ve temas zehiri olarak etkir. Piretroidler sodyum iyon kanallarının kapanmasında rol alan kapıların etkinleşmesini geciktirir. Tip II piretroidler içinde yer alan deltametrin söz konusu bu kapılarda uzun süreli inhibisyona yol açar. Böylece sinir hücresine sodyum girişi hızlanır ve ardından hedef yapılarda tekrarlanan sinir uyarıları söz konusu olur (40).

2.2.3. Toksikokinetiği

Deltametrinin dağılımı iki bölmeli dışarıya açık modele uymaktadır. Ağızdan alınması durumunda kolayca emilebilmektedir. Piretroidler lipofilik özellik gösterir. Sindirim sistemi ve solunum yoluyla emilim, deri yoluyla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Ratlarda deri yoluyla % 3,6'sı emilir ve 24 saat içinde hızla uzaklaştırılır. Sütçü sığırlarda sindirim sistemi ile emilim oldukça zayıftır. Deltametrin lipid içeriği yüksek olan tüm bölgelere (sinir sistemi ve beyin) dağılır. Memeliler, bu bileşiği genelde ester hidrolizi, oksidasyon ve birleşme tepkimeleri ile metabolize ederler. Tiyosiyanat ratlarda birincil metabolittir. Diğer metabolitler 3-fenoksibenzoik asit (PBA), 4'-hidroksi-3-fenoksibenzoik asit sülfat (4'-OH-PB asit sülfat), 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetilsiklopropan karboksilik asit (Br₂CA) ve bunların glukronit konjugatlarıdır. Toksikolojik açıdan önemi olan yalnızca ana bileşik deltametrindir. Deltametrinin atılımı, 48 saat içinde hemen hemen tama yakın bir şekilde idrar ve dışkıyla olur. Sütçü sığırlarda ise sütle düşük oranlarda (% 0,42-1,60) uzaklaştırılır. Yumurtacı tavuklarda yumurtadan da atılım söz konusu olmaktadır (30, 40).



Şekil 2.3. Deltametrinin biyotransformasyon yolları (42).

2.1.3. Zehirliliği

Deltametrin suda, toprakta ve gıdalarda uzun süre kalıcılığını devam ettirir. Tarımla uğraşan çiftçiler deltametrine kronik olarak maruz kalabilir. Canlılar için en yaygın maruziyet kapalı ortamda gerçekleşir. Deltametrin içeren formülasyonlara marketlerde kolayca ulaşılabilir. Sineklerde oldukça etkin olup memeliler için orta derecede zehirlidir. Memelilerde zehirliliğinin düşük olması; vücut ısısının yüksekliği, anatomisi ve etki ettiği iyon kanallarının bu bileşiğe zayıf duyarlılığı ile ilişkilidir. Su ürünleri ve arılarda ise oldukça zehirlidir (7, 40, 43).

Deltametrin, diğer piretroidlerden farklı zehirlenme belirtileri ortaya koyar. Zehirlenmelerde ataksi, koordinasyon kaybı, aşırı uyarım, konvülsiyon ve felç gözlenir. Deltametrinin karaciğer, böbrek ve üreme sistemine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. İnsanlarda ataksi, felç, dermatit, ödem, giderek artan kasılmalar, ishal, nefes darlığı, baş ağrısı, karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu, sinirlilik, periferik vasküler şok, burun akıntısı, serum alkalın fosfataz yüksekliği, solunum yetmezliği, titreme, kusma ve ölüm gözlenir. Bağışıklık sistemini belirgin bir şekilde baskılar. Hayvanlarda gözlenen zehirlenme bulguları ise klonik ve tonik kasılmalar, titreme, gözyaşı akıntısı, karın kaslarının dalgasal hareketi, işitme duyusunda zayıflama, ön-arka ayak kaslarında duyarsızlaşma ve tükürük salgısında artıştır (8, 42, 43).

2.1.4. Kullanımı

Deltametrin geniş spektrumlu bir insektisittir. Zararlılara karşı kapalı ve açık ortam ilaçlamaları ile tarımsal alanların ilaçlanmasında kullanılmaktadır. Ayrıca veteriner hekimlikte de uygulama alanı bulmaktadır ve kanatlılarda akarisit olarak kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır (9-11, 40). Deltametrin dünya sağlık örgütünün tavsiye ettiği insektisitler arasındadır. Bu amaçla sıtma kontrolünde kapalı ortam ilaçlamalarında ve barınma yerlerinde kumaşlara emdirilmek suretiyle sıkça kullanılır. Çünkü bu ilaçların kalıcılıkları oldukça uzundur. Organik fosforlu insektisitlerin satışının sınırlandırılması ile antiparaziter formülasyon ve insektisit olarak kullanımı belirgin bir şekilde artış göstermiştir (32, 43). Deltametrinin köpek ve besi hayvanlarında kullanımı Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Deltametrinin köpek, sığır, koyun, tavuk ve balıkta kullanımı (3).

Formülasyon	Yoğunluk (%)/Doz	Hayvan Türlerinde Kullanımı
Tasma	4 mg/kg.ca	Köpek
Dökme, damlatma, sprej	0,25-1,5 mg/kg.ca (3-6 hafta arayla)	Sığır
	0,94-4,5 mg/kg.ca	Koyun
	0,08 mg/kg.ca	Tavuk
Banyo	2 µg/L, 30 dakika süreyle (kapalı kaplarda) yada 3 µg/L 40 dakika süreyle (kapalı kafeslerde)	Balık

2.3. TOKSİKOKİNETİK

Farmakokinetik/toksikokinetik modeller kan ve biyolojik ortamdaki kimyasallar ile bu kimyasalların metabolitlerinin zamana bağımlı değişimini tanımlamada oldukça önemlidir. Bu modeller aynı zamanda hedef dokulardaki kimyasal madde miktarı ve olumsuz etkileri arasındaki yakın bağıntıyı da ortaya koyar. Kimyasalların hedef yapıya etkilerini değiştiren fizyolojik ve biyokimyasal faktörler bulunmaktadır. Kanın dokulardaki dağılım hacmi, kan akım hızı ve metabolizması önemli unsurlar arasındadır. Özetle kimyasalların dokulardaki yoğunluğuna ilişkin muhtemel etkilerinin değerlendirildiği modeller farmakokinetik/toksikokinetik modeller olarak anılır (44).

Toksikokinetik çalışmalar ksenobiotiklerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını içine almaktadır. Bu çalışmalar diğer çalışmalarda esas alınacak doz ve maruziyet yolu seçimine yardımcı olur. Ayrıca maruziyet ile dokulardaki zamana bağlı değişim ve yan etkileri de ortaya koyar. Aslında doz, dağılım, metabolizma ve atılma parametreleri insanlarda risk değerlendirmelerine temel oluşturur. Söz konusu denemeler farklı tür, cinsiyet ve yaşların; emilim, dağılım, metabolizma ve atılım üzerine etkilerini belirler. Bu çalışmalar ile kimyasal ve metabolitin zamana göre kan ve dokulardaki seyri; emilim, metabolizma ve atılma aşamasında kan kimyasındaki değişiklikler ile biyoyararlanım ve ayrıca proteinlerine bağlanma oranları da saptanır. Maruziyet ve doku düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemede bir toksikokinetik çalışma, “emilen kimyasalın oranı ve derecesi; kimyasal ve metabolitin biyolojik sistemde dağılım ve birikme eğilimi; kimyasalların metabolize olma şekli (metabolize olduğu yer, oran ve metabolitlerinin tanımlanması); kimyasal ve metabolitlerinin atılma yolağı ve oranları ile emilme, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde dozun rolünün ne olduğu” sorularına cevap vermelidir. Toksikolojik çalışmalarda genelde aynı tür ve ırktan hayvanlar kullanılır. İlk denemelere her bir tür ve ırkı erkek hayvanları tercih edilir. Çalışmalarda birden fazla tür de kullanılabilir. Cinsiyetler arasında elde edilecek sonuçlarda fark söz konusuysa diğer cinsiyette de çalışma tekrarlanır. Denemelerde, sıkça kullanılan verilme yolu (besinlerle, içme suyu, doğrudan gavaj) çalışılır ve bu uygulama yolu damar içi uygulama ile karşılaştırılır. Dozlamalarda OD_{50} değerleri esas alınır ve genelde OD_{50} ’nin 1/10, 1/100 ve 1/1000’i hayvanlara verilir. Örneklemeler kan ve/veya dokularda gerçekleştirilir. Örnekleme zamanı, atılma ve metabolizma durumu göz önüne alınarak (10-12 nokta) belirlenir ve örnekleme süresi yarılanma ömrünün 4-5

katına kadar devam ettirilir. Damar içi verildikten sonra EAA'nı hesaplamak için atılım fazında en az 3 örnekleme zamanında numune toplanır. Ağızdan uygulamalarda emilme fazını, muhtemel t_{doruk} ve atılma fazını içine alacak şekilde biyolojik örnekler alınır (45-47).

Toksikokinetik, farmakokinetik ile yakından ilişkilidir ve aynı disiplinde değerlendirilir. Aralarındaki fark bileşiklerin biyolojik sistemdeki etkileri ve sınıfı (zehirli madde veya ilaç olarak kullanılan madde) ile ilişkilidir. İlaçlarla karşılaştırıldığında zehirli maddelere maruziyet genelde kontrol dışıdır, tahmin edilemez ve yüksek dozları içine alabilir. Ayrıca toksik düzeylerinin üstünde, söz konusu bileşiğin dispozisyonunu değiştiren doku ve organlarda lezyonlara ve anormal fizyolojik fonksiyonlara yol açar. Çok yüksek dozlarda verildiğinde ise kinetik süreç doyurulur ve dispozisyonu değiştirmede doruk noktaya ulaşılır. Zehirli bileşiğin dokudaki düzeyinin tespiti yan etkilerin tahmin edilmesi için esastır (48).

Klasik toksikokinetik modellerde merkezi bölmeleri, kan ve doku temsil ederken verilmesini takiben merkezi ve çevresel bölmeler arasında bir denge oluşur. Bileşik merkezi bölme verilir verilmez merkezi ve çevresel bölme arasında dağılır ve dengeye ulaşır. Atılım yine fazlaca kanlanan (böbrek, akciğer, karaciğer) çevresel bölmeyle gerçekleşir. Tek bölmeli modelde biyolojik sisteme giren bileşiğin biyolojik sistemde tek düze dağıldığı düşünülür. Hem metabolizma hem de atılım, yoğunluk bağımlı olan birinci derece kinetiğine göre gerçekleşir. Plazmadaki kimyasal madde yoğunluğu aynı zamanda organizmadaki ilaç yoğunluğunun da göstergesidir (7, 46, 49). İki bölmeli modelde kimyasal madde öncelikle fazlaca kanlanan merkezi bölme geçer (plazma veya karaciğer, akciğer, böbrek, kalp, beyin ve iç salgı bezleri gibi fazlaca kanlanan doku). Ardından daha az kanlanan çevresel bölmelere (deri, kas, yağ doku, kemik, diş, kıkırdak dokusu ve kıl gibi) dağılım eğilimi gösterir. Biyolojik ortamdan bileşiğin uzaklaştırılması birinci bölmeden (merkezi bölme) olur. Bileşiğin bölmeler arası geçişinde iyonlaşma derecesi, yağ/su dağılım katsayısı ile plazma ve doku proteinlerine bağlanma önemli rol oynar. Bileşiklerin bölmelere dağılımları ve merkezi bölmeden uzaklaştırılması yine birinci derece kinetiğine göre gerçekleşir (46, 50). Üç bölmeli modelde, bileşik vücuda alındıktan sonra öncelikle fazla kanlanan dokularda dağılım eğilimi gösterir. İkinci aşamada daha az kanlanan dokulara geçer ve sonrada daha uzun süreli depolanacağı yağ ve kemik gibi dokularda birikme eğilimi gösterir.

Merkezi bölmeyi temelde plazma, akciğer, karaciğer, kalp, böbrek, bezler ve kan hücreleri oluşturur. İkinci bölme ise deri, kas ve yağ içeren kemik iliği ve yağ dokusundan ibarettir. Üçüncü bölme ise diş, kemik, kıkırdak ve kıllar gibi biyolojik oluşumları içine alır. Maddeler ilk aşamada merkezi bölmeye verilir buradan diğer bölmelere geçer ve fakat vücudu tekrar merkezi bölme aracılığı ile terk eder (7, 50). Toksikokinetik modeller emilim, dağılım, metabolizma ve atılımın matematiksel olarak tanımlanmasıdır. Bu modeller biyolojik ortamda (kan, doku ve idrar gibi) kimyasalın ve onun metabolitinin yoğunluğundaki değişimleri ortaya koyar. Bu tanımlama, fizyolojik veya ampirik (klasik) olarak yapılır. Klasik modelleme deneysel verilerin uygunluk temeline dayanır. Bölmesel modelleme ile kimyasalın biyolojik sıvılarda (kan, idrar gibi) zamana göre değişimlerinin deneysel bir dağılım modeline uygunlukları (bir, iki bölme) değerlendirilir. Ksenobiotiklerin plazma düzeyi değişimlerini belirlemek için plazma yoğunluk-zaman eğrisini ortaya koyan uygun matematiksel modelleri tanımlama ihtiyacı bulunsa da bazı kinetik parametreler, bölmesel modeller kullanmaksızın da tespit edilebilir. Bu durumda bölmesel model kullanmadan emilim ve madde klirensleri doğrudan uygun analitik metotlarla değerlendirilir. Söz konusu değişkenler model bağımsız birimlerle ifade edilir (51, 52).

Geçen 15 yıllık süre içinde doz uygulamaları ve risk değerlendirmelerinde fizyoloji temelli farmakokinetik/fizyolojik toksikokinetik modellerin kullanımı önem arz etmiştir. Fizyoloji temelli modeller, tek bir dokuyu veya benzer yoğunluk-zaman profili gösteren birden fazla dokuyu içine alır. Bu dönemde, model geliştirilmesi ve uygulamasının yanı sıra bazı istatistiksel metotlar üzerinde çalışılmıştır (44, 53). Bazı önemli farmakokinetik/toksikokinetik terimler ve anlamları Tablo 2.8’de verilmiştir.

Tablo 2.8. Farmakokinetik/toksikokinetik çalışmalarda yer alan bazı önemli terimler ve anlamları (7, 50).

Terim	Anlamı
D	Normalde kullanılan dozudur.
D_e	İdame dozudur.
D* (D_c)	Başlangıç veya yükleme dozudur.
Y_p^o	Tek dozda Dİ yolla verilen bir ilacın/zehirin sıfır zamanda plazma yoğunluğudur.
Y_{p(sagl)}	Sağaltıcı plazma ilaç/zehir yoğunluğudur.
Y_p	t zamanında plazma ilaç/zehir yoğunluğudur; birimi ağırlık/hacimdir.
α, λ₁	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisi başlangıç (dağılma) döneminin eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
β, λ₂	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisi atılma döneminin eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
γ, λ₃	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisi atılma dönemi uç kısmının eğimi veya hız sabitesinin matematik olarak ifadesidir; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
V₁	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen merkezi bölmenin dağılım hacmidir.
V₂	İki bölmeli dağılım modelinde plazma düzeyi ile belirlenen çevresel bölmenin dağılım hacmidir.
V_d	Görünür dağılım hacmidir; birimi hacim/ağırlık olarak L/kg'dır.
V_{dβ} V_{dalan}	Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinde β-dönemiyle veya EAA'a göre elde edilen görünür dağılım hacmidir; birimi L/kg'dır.
V_{dss} V_{deq}	Plazmada kararlı durumda ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisine göre hesaplanan görünür dağılım hacmidir.
V_{dkt}	B dönemi eğrisinin geriye doğru uzatılması ile bulunan yoğunluğa göre hesaplanan dağılım hacmidir.
Cl_(m)	Metabolit klirensidir.
Cl_m	Metabolik klirensdir; birimi hacim/zaman.kg'dır.
Cl_β Cl	Vücudun tüm yollarla atılarak ilaçtan/zehirden temizlenmesidir; birimi ml/dk.kg veya L/saat.kg'dır.
Cl_r	Birim zamanda ilaçtan/zehirden temizlenen plazma hacmidir; birimi ml/dk.kg veya L/saat.kg'dır.
Cl_{nr}	Birim zamanda, başta BT olmak üzere, böbrekler dışında, ilaçtan temizlenen plazma hacmini ifade eder.

Tablo 2.8. Farmakokinetik/toksikokinetik çalışmalarda yer alan bazı önemli terimler ve anlamları (Devam) (7, 50).

Terim	Anlamı
k_0	Sabit (sıfır derece) infüzyon hızıdır.
$k_d (k_{15})$	Değişmemiş ilacın birinci derece atılma hız sabitesidir.
k_a	Emilmeli verilmede 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.
k_{13}	Merkezi bölmeden zor girilebilir çevresel bölme doğru geçiş hız sabitesi; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ dir.
k_{31}	Zor girilebilir çevresel bölmeden merkezi bölme doğru geçiş hız sabitesi; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ dir.
k_{20}	Kolay girilebilir çevresel bölmeden dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ dir.
k_{30}	Zor girilebilir çevresel bölmeden dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ dir.
k_m	Metabolit oluşum hız sabitesidir; birimi 1/zamandır.
$AB_{(t)}$	Bir t zamanında vücutta bulunan ilaç yoğunluğudur.
FD	Emilen ilaç/zehir miktarıdır.
F^*	Sistemik biyoyararlanımdır.
EAA	Plazma ilaç/zehir yoğunluğu-zaman eğrisinde t_0 'dan t_{∞} 'a kadar değişen zamanda eğrinin altındaki alandır; birimi $\mu\text{g.saat/ml}$ veya mg.saat/L dir.
$B (B_0)$	Beta-dönemi (atılma dönemi) sıfır zamanda (t_0) plazma ilaç/zehir yoğunluğudur; birimi $\mu\text{g/ml}$ veya mg/L dir.
$A1, A2$ ($Q1, Q2$)	İki-bölmeli dağılım profilinde sırasıyla merkezi ve çevresel bölme ilaç/zehir miktarıdır; birimi $\mu\text{g/kg}$ veya mg/kg dir.

Tablo 2.8. Farmakokinetik/toksikokinetik çalışmalarda yer alan bazı önemli terimler ve anlamları (7, 50) (Devam).

Terim	Anlamı
Y_{τ}	İnfüzyonun kesildiği anda V hacmindeki ilaç/zehir yoğunluğudur.
$Q_{u\infty}$	İdrarla atılan toplam miktardır.
$Q_u(m)$	Birim zamanda idrarla atılan metabolit miktardır.
Q_a	Uygulama yerinde bulunan emilecek ilaç/zehir miktardır.
$Q(A)$	Birim zamanda vücuda giren ilaç/zehir miktardır.
$Q_u(A_u)$	Birim zamanda idrarla atılan ilaç/zehir miktardır; birimi ağırlık/hacim esasına göre belirtilir.
$t_{1/2}$	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.
$t_{1/2k_e}$	Tüm atılma yolları ile atılma yarı ömrüdür ($0.693/k_e$); birimi zamandır.
MRT	Ortalama kalış süresini ifade eder. İlacın vücuttan yaklaşık % 63,2'sinin atılması için gereken süredir; birimi zamandır.
F_{el}	Dozaj aralığında vücuttan atılan ilaç/zehir miktardır.
T	Tek bölmeli modelde infüzyonun kesildiği zamandır.
t_d	Etki süresidir.
B, k_e, λ_z, k_{el}	Çeşitli yollarla atılan ilaç/zehir atılma hız sabitesidir; tek bölmeli modelde genellikle k_e , çok bölmeli modelde ise diğer terimler kullanılır; birimi 1/zaman veya zaman ⁻¹ 'dir.
$t_{1/2a}$	Tek bölmeli modele göre, uygulama yerinden emilme yarı ömrüdür ve $0.693/k_a$ eşitliğinde hesaplanır; birimi zamandır.
A (A₀)	Alfa-dönemi (dağılım dönemi) sıfır zamanda (t_0) plazma ilaç/zehir yoğunluğudur; birimi $\mu\text{g/ml}$ veya mg/L 'dir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. CİHAZ, MALZEME VE KİMYASALLAR

3.1.1. Cihaz ve Malzemeler

1. Gaz kromatografisi (Agilent 6890N)
2. Otomatik örnekleyici (Agilent 7683B)
3. Santrifüj (Sigma 3K30)
4. Vorteks (Heidolph Reax top)
5. Manyetik karıştırıcı (Heidolph MR Hei-Standart)
6. Hassas terazi (Sartorius BP121S)
7. Su banyosu (Nüve BM402)
8. pH metre (Mettler Toledo)
9. Deiyonize su cihazı (Millipore Milli-DI)
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. Cam pipet (1 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml)
14. Balon joje (25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 1000 ml)

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

3.1.2. Kimyasallar

1. Deltametrin standardı (Dr. Ehrenstorfer GmbH C12120000; % 99,5)
2. Flumetrin standardı (Dr. Ehrenstorfer GmbH C13719000; % 95,5)
3. Dimetil sülfoksit (Merck 8.02912.1000)
4. Aseton (Merck 1.00014.2500)
5. n-Hekzan (Merck 1.04368.2500)
6. Helyum gazı (% 99,9999 saflıkta)
7. Azot gazı (% 99,9999 saflıkta)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan deneyi materyalini, 20 adet Ross ırkı, 1,5-2 kg ağırlığında erkek etçi piliç oluşturmuştur. Hayvanlar iki gruba ayrılmış ve her bir grupta 10 hayvan yer almıştır. Hayvanlar günlük civciv olarak alınmış ve 30 gün boyunca aynı koşullarda beslenmiş/barındırılmıştır. Uygulamaya başlamadan önce ve uygulama süresince yem ve su hayvanların önlerinde sürekli bulundurulmuştur. Hayvanlara beslenme periyoduna uygun kanatlı yemi verilmiştir.

3.2.2. Gruplar

Birinci gruptaki her bir hayvana 0,75 mg/kg.ca dozunda deltametrin dimetil sülfoksit içinde (0,75 mg deltametrin/0,5 ml dimetil sülfoksit) kanat altı venası aracılığı ile damar içi olarak uygulanmıştır. İkinci gruptaki her bir hayvana yine 0,75 mg/kg.ca dozunda deltametrin aynı taşıt madde içinde kursak içine sondayla verilmiştir. Deltametrin uygulamadan önce ve uygulanmasını takiben her bir hayvandan 0,083, 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 ve 36. saatlerde kanat altı venasından kanülle kuru tüplere kan alınmış ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarılmıştır. Serum örnekleri analizleri gerçekleştirilene kadar derin dondurucuda (-80 °C) bekletilmiştir.

Tablo 3.1. Etçi piliçlerde gerçekleştirilen toksikokinetik çalışmada deltametrin uygulama çizelgesi.

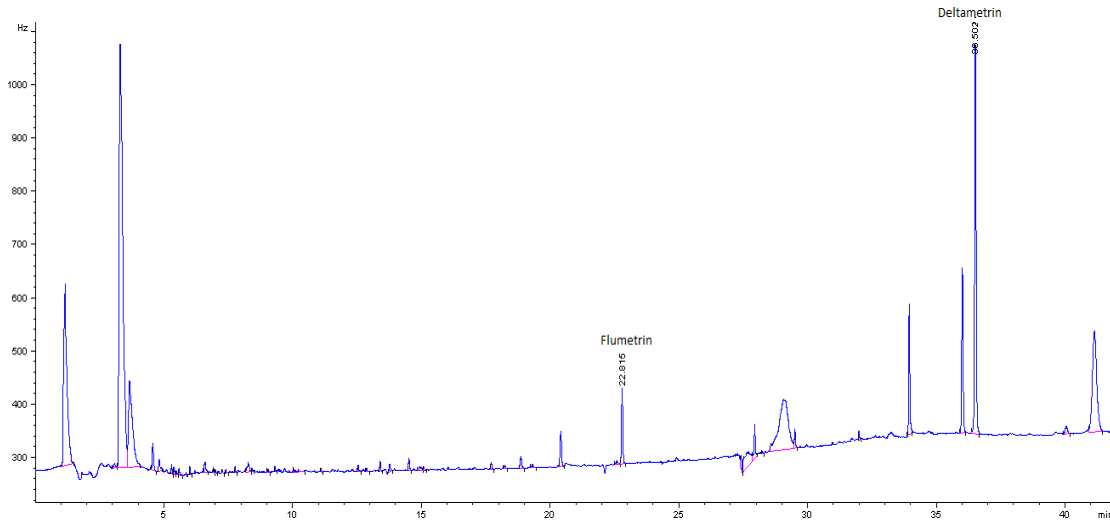
Grup	Uygulanan Bileşik	Uygulama Şekli	Uygulama Doz	Taşıt Madde-Hacmi	Uygulama Süresi
Grup 1 (n: 10)	Deltametrin	Damar içi	0,75 mg/kg.ca	Dimetil sülfoksit 0,5 ml/kg.ca	Tek sefer
Grup 2 (n: 10)	Deltametrin	Kursak İçi	0,75 mg/kg.ca	Dimetil sülfoksit 0,5 ml/kg.ca	Tek sefer

3.2.3. Serum Deltametrin Analizi

Serumlardan 0,5 ml alınmıştır. Takiben üzerine 2,5 ml hekzan/aseton (8:2, v/v) ilave edilmiş ve karışım 3 dakika vortekslenerek 3000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Üst fazda yer alan kısımdan 1,5 ml alınmıştır. Bu kısım ayrı bir tüpe aktarılmış ve uçurulmuştur. Ardından deney tüplerine 1 ml n-hekzan ilave edilmiş, vortekslenmiş ve viallere aktarılmıştır. Serumlardan deltametrinin ekstraksiyonu aşamasında Yavuz et al. (54)'nın bildirdiği yöntem esas alınırken; gaz kromatografide ölçümlerin gerçekleştirilmesinde Wang et al. (55), Hunter et al. (56) ile Mekebri et al. (57)'in bildirdikleri yöntemler göz önünde bulundurulmuştur. Deltametrin analizi için hem ekstraksiyon hem de analiz aşamasında kullanılan söz konusu yöntemlerde koşullara göre bazı uyarlamalar gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sırasında iç standart olarak flumetrin kullanılmıştır. Deltametrin analizinde kullanılan gaz kromatografi koşulları aşağıda verilmiştir (Tablo 3.2). Belirtilen koşullarda alınan flumetrin ve deltametrin pikleri ve piklerin tutulma zamanları Şekil 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Deltametrin analizi için kullanılan gaz kromatografisinin koşulları.

Cihaz Bölümü	Şartlar
Enjeksiyon Bölümü	
Enjeksiyon modu	Splitless
Taşıyıcı Gaz	Helyum
Gaz akış hızı	51.2 ml/dk
Gaz atılma hızı	45.5 ml/dk
Sıcaklık	260 °C
Basınç	27 psi
Cihaza verilen numune hacmi	2 µl
Dedektör	
Seçilen dedektör	µECD dedektör
Yardımcı gaz	Azot
Gaz akış şekli	Sürekli
Gaz akış hızı	60 ml/dk
Dedektör ısısı	325 °C
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	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
Sinyal	
Minimum pik alma süresi	0.02 dk
Veri hızı	10 Hz



Şekil 3.1. Gaz kromatografi-ECD aracılığı ile alınmış flumetrin ve deltametrin pikleri.

3.2.4. Standart Eğrisinin Hazırlanması

Denemeye alınan hayvanların her birinden toksikokinetik çalışmaya başlamadan önce kan örnekleri alınmış ve serumları çıkarılmıştır. Elde edilen serumlara belirlenen miktarlarda (1 ng deltametrin/ml serum-4000 ng deltametrin/ml serum) 12 farklı yoğunlukta deltametrin ilave edilerek ekstraksiyon ve ardından analiz işlemi gerçekleştirilmiştir. Bütün işlemler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sonuçların ortalamaları alınarak bulunan verilere göre standart eğrisi çizilmiştir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Deltametrin standardı hazırlanmasında kullanılan serum deltametrin düzeyleri.

Standart No	Yoğunluk (ng deltametrin/ml serum)
1	1
2	2
3	5
4	10
5	25
6	50
7	100
8	200
9	500
10	1000
11	2000
12	4000

3.2.5. Yöntemin Geri Kazanımının Tespiti

Standart eğrisini içine alan yoğunluklarda (1 ng deltametrin/ml serum-4000 ng deltametrin/ml serum) deltametrin, çalışmaya başlamadan önce gruptaki hayvanlardan elde edilen kör serum örneklerine (1'er ml) ilave edilmiş ve çalışmalar üç tekrarlı olarak yapılmıştır. n-hekzanda çözdürülen deltametrinin serumlara ilavesini takiben örnekler vortekslenerek oda ısısında otuz dakika bekletilmiştir. Örnekler için gerçekleştirilen ekstraksiyon işlemi bu aşamada da aynen gerçekleştirilmiş ve ardından gaz kromatografi cihazında yukarıda belirtilen cihaz koşulları altında analizleri yapılmıştır. Tespit edilen pik alanları, benzer şekilde gerçekleştirilen analizler sonucunda aynı yoğunluktaki standart pik alanları ile karşılaştırılmıştır. Böylece her yoğunluk için geri kazanım oranları hesaplanmış ve ortalaması alınmıştır.

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

Yöntemin duyarlılığının tespitinde, numune piki/gürültü piki oranını temel alan metot kullanılmıştır (58). Deltametrin piki/gürültü piki oranı; tanımlama sınırı ve ölçüm sınırının belirlenmesinde sırasıyla 3:1 ve 10:1 olarak alınmıştır.

3.2.7. Kesinlik Tespiti

Kör seruma (1 ml) üç farklı düzeyde (10 ng deltametrin /ml serum, 100 ng deltametrin /ml serum ve 1000 ng deltametrin/ml serum) deltametrin ilave edilmiş ardından ekstraksiyon yapılmıştır. Belirli zaman aralıklarında günde 4 kez uygulanmış bu işlem 4 gün devam etmiştir. Söz konusu yoğunluklar için gün içi ve günler arası pik alanlarının bağıl standart sapmaları (% RSD) tespit edilmiştir.

3.3. TOKSİKOKİNETİK HESAPLAMALAR

Damar içi verilmede her bir hayvan için serum deltametrin düzeyi-zaman eğrisi esas alınarak farklı dağılım modelleri PKCALC farmakokinetik programında en küçük kareler regresyon analizi sonucu elde edilen korrelasyon katsayıları (r^2) ve Akaike information kriterine (AIC) (59) göre değerlendirilmiştir. Ardından en uygun dağılım modeli belirlenmiştir. C_{doruk} ve t_{doruk} değerleri denemede kullanılan her bir hayvan için deltametrin serum yoğunluğu-zaman eğrisinden hesaplanmıştır. Diğer toksikokinetik değişkenlerin hesaplanmasında için Shumaker (60) ve Wagner (61) tarafından bildirilen eşitlikleri içeren PKCALC ve GW-BASIC farmakokinetik programı kullanılmıştır.

Biyoyararlanım (F), her iki yolla verilme durumunda elde edilen EAA değerleri birbirleri ile oranlanarak ($EAA_{\text{kursak içi}}/EAA_{\text{Di}}$) verilmiştir.

3.4. İSTATİSTİK ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizlerinde ‘‘SPSS 13,0 for Windows’’ paket programı kullanılmıştır. Veriler, aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Gruplar arasındaki önemliliğin tespiti için Student t testi kullanılmış ve nemliliklerin değerlendirilmesinde ise $p < 0,05$ esas alınmıştır.

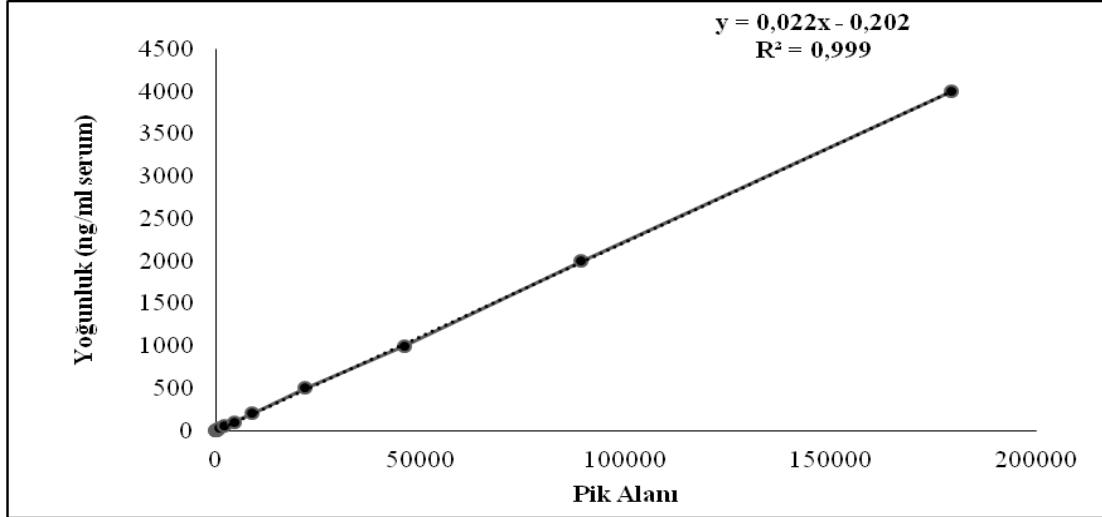
4. BULGULAR

4.1. SERUM DELTAMETRİN STANDART EĞRİSİ

Standart eğrisinin hazırlandığı aralıkta (1 ng deltametrin/ml serum-4000 ng deltametrin/ml serum) doğrusallık gösterdiği (r^2 : 0,999) anlaşılmıştır (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Gaz kromatografide tespit edilen serum deltametrin yoğunluğuna denk gelen pik alanları.

Yoğunluk (ng deltametrin/ml serum)	Pik Alanı
1	59,30
2	102,76
5	236,50
10	496,25
25	1041,49
50	2155,00
100	4488,42
200	8949,00
500	21872,50
1000	46060,00
2000	89184,64
4000	179369,28



Şekil 4.1. Serum deltametrin standart eğrisi ve formülü.

4.2. SERUM DELTAMETRİN GERİ KAZANIMI

Deltametrin standart eğrisinin hazırlanmasında kullanılan yoğunluklarda katılarak (1 ng deltametrin/ml serum-4000 ng deltametrin/ml serum) serumlarda gerçekleştirilen analizlerde geri kazanım oranları ayrı ayrı belirlenmiş ve bunların ortalamasının % 93,60 olduğu anlaşılmıştır.

4.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)

Yapılan analizler sonucunda deltametrinin, tanımlama sınırı (LOD) 0,40 ng/ml çıkmışken tespit sınırı (LOQ) ise 1 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

4.4. KESİNLİK TESPİTİ

Çalışmada kullanılan yöntemin gün içi uygulamalar için bağıl standart sapma değerlerinin (% RSD) ortalaması % 4,48 olarak tespit edilmiştir. Günler arası uygulamada ise bu değerlerin ortalamasının % 5,16 olduğu belirlenmiştir.

4.5. KLİNİK BULGULAR

Deltametrinin toksikokinetiğinin gerçekleştirildiği her iki grupta yer alan bütün hayvanlar çalışma sonuna kadar hayatta kalmıştır. Fakat hayvanlardan özellikle damar içi verilmelerde uygulamayı takiben ilk 2 saatlik sürede huzursuzluk, titreme ve tükürük salgısında artış gibi hafif düzeyde seyreden bazı merkezi sinir sistemi belirtileri ile tüylerde kabarma gözlenmiştir. Bu belirtilerden kursak içi uygulamada ise daha yüzeysel düzeyde seyreden tükürük salgısında artış ve durgunluk saptanmıştır. Diğer

belirtiler ise görülmemiştir. Görülen bu belirtiler 0,5-1 saatleri arasında gözlenmiştir. Her iki grupta da ortaya çıkan belirtiler ilerleyen saatlerde tamamen ortadan kalkmıştır.

4.6. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

Deltametrinin damar içi verilmesinin ardından, belirlenen zaman aralıklarında alınan kan örneklerinden çıkarılan serumlarda gerçekleştirilen analizlerde tespit edilen deltametrin miktarı esas alınarak hazırlanan serum deltametrin düzeyi-zaman eğrisinden pestisit hızla bir dağılım periyodu sergilediği ardından da atılım dönemine girdiği anlaşılmaktadır. Kursak içi verilmelerde ise ilk aşamada belirgin bir şekilde emilim ve dağılım periyodu gözlenmektedir. Bunu ağırlıklı olarak atılım dönemi izlemektedir. Y_s^0 değeri $1002,37 \pm 269,25$ ng/ml çıkmıştır ve serum ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden bunu tahmin etmek mümkündür.

Söz konusu grafik esas alınarak bazı kan alma dönemlerinde deltametrinin düzeyleri; Dİ uygulamanın ardından 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 18. saatlerde serum deltametrin düzeyi $604,11 \pm 169,42$ ng/ml, $259,05 \pm 93,63$ ng/ml, $170,29 \pm 63,40$ ng/ml, $120,61 \pm 52,42$ ng/ml, $80,89 \pm 40,95$ ng/ml, $58,63 \pm 30,68$ ng/ml, $40,25 \pm 28,03$ ng/ml, $26,36 \pm 13,14$ ng/ml, $18,68 \pm 5,87$ ng/ml, $12,20 \pm 4,09$ ng/ml ve $5,89 \pm 2,69$ ng/ml çıkmıştır. Kursak içi verilmede ise 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8 ve 12. saatlerde sırasıyla bu değerler $4,47 \pm 2,12$ ng/ml, $10,06 \pm 2,89$ ng/ml, $15,09 \pm 4,05$ ng/ml, $19,11 \pm 5,13$ ng/ml, $15,41 \pm 3,92$ ng/ml, $12,33 \pm 2,97$ ng/ml, $10,05 \pm 2,27$ ng/ml, $8,33 \pm 1,71$ ng/ml, $6,71 \pm 1,38$ ng/ml ve $5,12 \pm 0,76$ ng/ml olarak tespit edilmiştir. Her bir dönem için her iki grup arasında önemli farklılıklar söz konusudur (Tablo 4.2, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

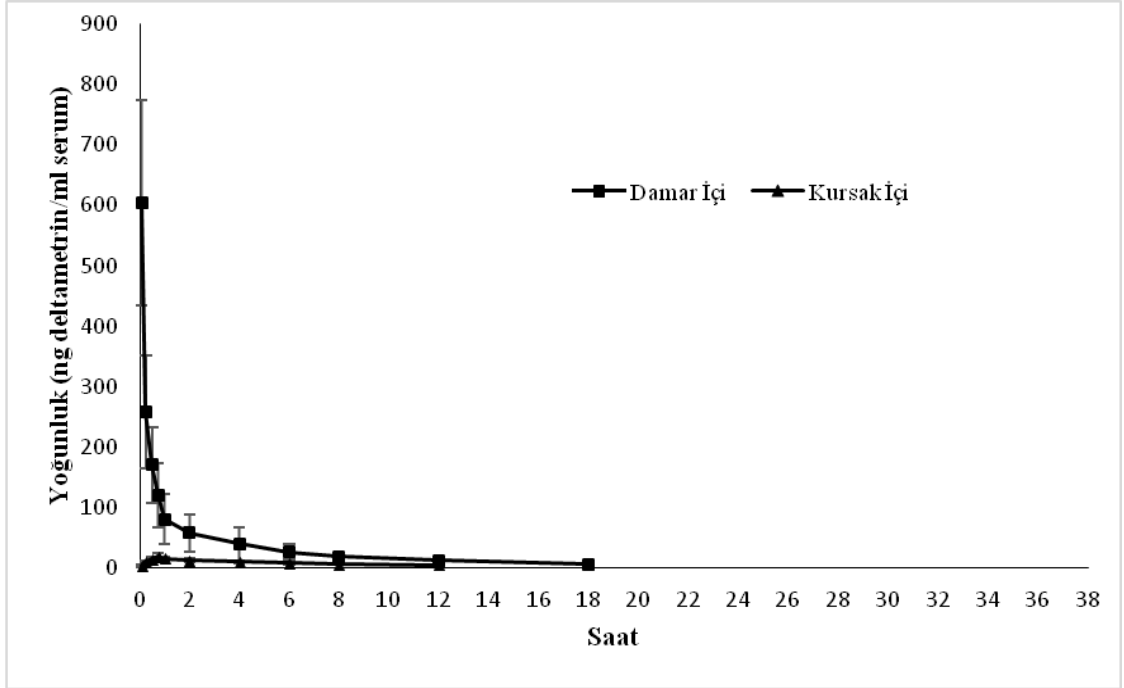
Çalışma ile ilişkili toksikokinetik değişkenlerin değerlendirilmesinde kullanılacak bütün dağılım modelleri göz önünde bulundurulmuş ve deltametrinin; toksikokinetik çalışmanın gerçekleştirildiği deney hayvanlarında iki bölmeli dışarıya açık modele daha uyumlu dağılım gösterdiği gözlenmiştir. Deltametrin kursak içi uygulandığında doruk yoğunluğa $0,70 \pm 0,10$ saatte ulaşmıştır. Doruk yoğunluk ise $19,65 \pm 4,58$ ng/ml çıkmıştır. Emilme yarı ömrü $0,18 \pm 0,06$ saattir. İlacın damar içi verilmesinin ardından $t_{1/2\alpha}$ değeri $0,10 \pm 0,42$ saattir. Bu değer kursak içi uygulamada $0,76 \pm 0,42$ saat olmuştur. Merkezi bölme dağılım hacmini yansıtan V_1 değeri damar içi uygulamada $802,87 \pm 235,26$ ml/kg bulunmuştur. V_2 , V_{dalan} ve V_{dss} değerleri damar içi ve kursak içi uygulama durumunda sırasıyla $4759,34 \pm 2040,34$ ml/kg, $92,13 \pm 35,74$ ml/kg ve $5562,22 \pm 2158,66$ ml/kg; $2211,73 \pm 1025,01$ ml/kg, $11206,81 \pm 2105,13$ ml/kg ve $259265,40 \pm 106403,26$ ml/kg'dir.

Damar içi verilen grupta $t_{1/2\beta}$ değeri $4,00 \pm 0,76$ saat iken kursak içi verilen grupta ise $7,27 \pm 1,36$ saat çıkmıştır. İlacın vücutta kalış süresini gösteren MRT değeri damar içi uygulamada $4,65 \pm 0,75$ saat, kursak içi uygulamada ise $10,46 \pm 1,84$ saattir. Klirens damar içi ve kursak içi deltametrin uygulanan grupta sırasıyla $1188,47 \pm 418,28$ ml/saat/kg ve $598,35 \pm 118,84$ ml/saat/kg olarak gerçekleşmiştir. Eğrinin altında kalan alanlar ($EAA_{0 \rightarrow 36}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$) damar içi uygulamada sırasıyla $579,19 \pm 227,33$ ng/saat/ml ile $702,27 \pm 236,07$ ng/saat/ml ve kursak içi uygulamada ise $96,04 \pm 30,85$ ng/saat/ml ile $153,33 \pm 30,83$ ng/saat/ml bulunmuştur. Deltametrinin kursak içi biyoyararlanımı (F) % 21,83'dür. Değinilmeyen diğer parametrelere ilişkin sonuçlar Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de görülmektedir. İncelenen farmakokinetik parametrelerden her iki grupta da yer alan değerler arasında k_{21} dışındakilerde önemli farklılıklar mevcuttur.

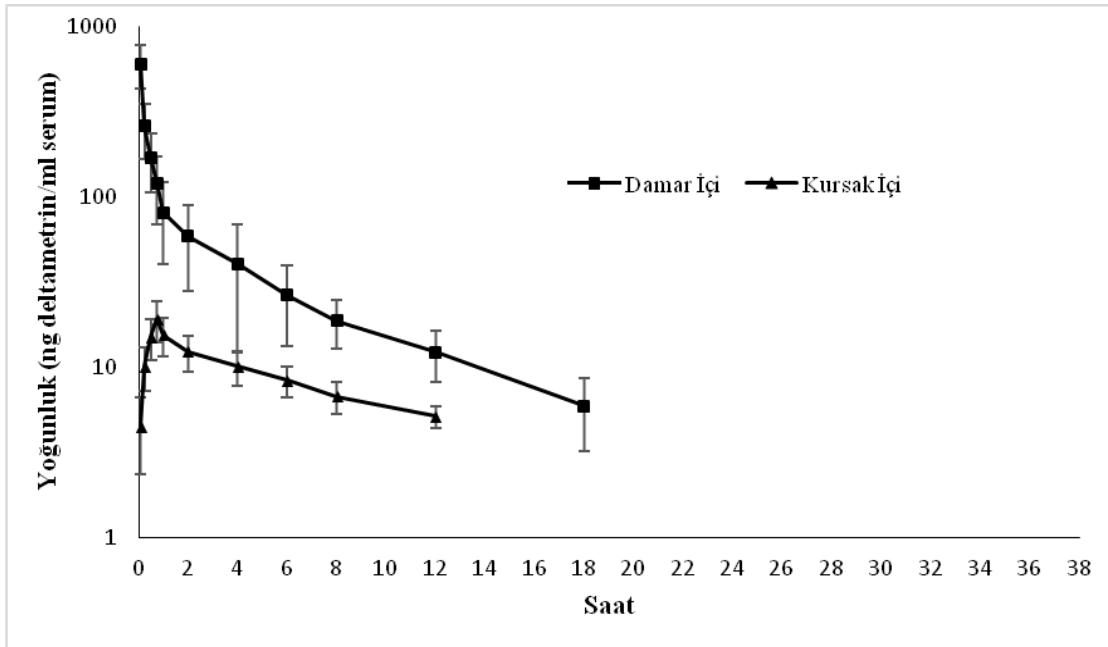
Tablo 4.2. Kan alma dönemleri ve bu dönemlerde serum deltametrin düzeyleri (ng/ml) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Kan Alma Dönemi (Saat)	Damar İçi	Kursak İçi
0,083	604,11 $\pm$ 169,42	4,47 $\pm$ 2,12*
0,25	259,05 $\pm$ 93,63	10,06 $\pm$ 2,89*
0,50	170,29 $\pm$ 63,40	15,09 $\pm$ 4,05*
0,75	120,61 $\pm$ 52,42	19,11 $\pm$ 5,13*
1	80,89 $\pm$ 40,95	15,41 $\pm$ 3,92*
2	58,63 $\pm$ 30,68	12,33 $\pm$ 2,97*
4	40,25 $\pm$ 28,03	10,05 $\pm$ 2,27*
6	26,36 $\pm$ 13,14	8,33 $\pm$ 1,71*
8	18,68 $\pm$ 5,87	6,71 $\pm$ 1,38*
12	12,20 $\pm$ 4,09	5,12 $\pm$ 0,76*
18	5,89 $\pm$ 2,69	-
24	-	-
36	-	-

*p<0,05.



Şekil 4.2. Deltametrinin serum yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart sapma).



Şekil 4.3. Deltametrinin yarı-logaritmik serum yoğunluğu-zaman eğrisi (aritmetik ortalama±standart sapma).

Tablo 4.3. Etçi piliçlere damar içi ve kursak içi verilen deltametrinin bazı toksikokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart sapma).

Değişken ^a	Damar İçi	Kursak İçi
A₁ (ng/ml)	897,01±264,10	7,34±5,12*
A₂ (ng/ml)	105,36±58,23	14,99±4,09*
A₃ (ng/ml)	-	-25,07±7,69
k_a (saat⁻¹)	-	4,17±1,56
α (saat⁻¹)	7,15±1,60	1,10±0,48*
β (saat⁻¹)	0,17±0,03	0,09±0,01*
t_{1/2α} (saat)	-	0,18±0,06
t_{1/2α} (saat)	0,10±0,42	0,76±0,42*
t_{1/2β} (saat)	4,00±0,76	7,27±1,36*
MRT (saat)	4,65±0,75	10,46±1,84*
Y_{doruk} (ng/ml)	-	19,65±4,58
t_{doruk} (saat)	-	0,70±0,10

^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_{1/2α}, 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; Y_{doruk}, serum doruk ilaç yoğunluğu; t_{doruk}, serum ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; *. p<0,05.

Tablo 4.4. Etçi piliçlere damar içi ve kursak içi verilen deltametrinin bazı toksikokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama±standart sapma) (Devam).

Değişken ^b	Damar İçi	Kursak İçi
V_d_{alan} (ml/kg)	92,13±35,74	11206,81±2105,13*
V_d_{ss} (ml/kg)	5562,22±2158,66	259265,40±106403,26*
V₁ (ml/kg)	802,87±235,26	8630,63±1808,30*
V₂ (ml/kg)	4759,34±2040,34	2211,73±1025,01*
Cl (ml/saat/kg)	1188,47±418,28	598,35±118,84*
k₁₂ (saat⁻¹)	4,90±1,32	0,23±0,16*
k₂₁ (saat⁻¹)	0,92±0,50	0,83±0,34
k₁₀ (saat⁻¹)	1,50±0,37	0,12±0,03*
Y_s⁰ (ng/ml)	1002,37±269,25	-
EAA_{0→36} (ng/saat/ml)	579,19±227,33	96,04±30,85*
EAA_{0→∞} (ng/saat/ml)	702,27±236,07	153,33±30,83*
F (%)	-	21,83

^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 bölmeğe geçiş hız sabitesi; k₂₁ ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeğe geçiş hız sabitesi; k₁₀ ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi; Y_s⁰, t₀ anında serum ilaç yoğunluğu; EAA_{0→36}, 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 DELTAMETRİN STANDART EĞRİSİ

Etçi piliçlerde gerçekleştirilen toksikokinetik çalışma sonucunda elde edilen kan örneklerinden çıkarılan serum numunelerindeki deltametrin düzeylerinin hesaplanması için gerekli olan standart eğrisinin hazırlanmasında alt sınır olarak ölçüm sınırı (1 ng deltametrin/ml serum) esas alınmıştır. Üst sınır ise yapılan çalışmada tespit edilen en yüksek deltametrin düzeyi göz önüne alınarak belirlenmiştir. Dolayısıyla 1 ng deltametrin/ml serum-4000 ng deltametrin/ml serum aralığında 12 farklı yoğunlukta standart eğrisi çizilmiş ve bu aralıkta eğrinin yüksek güvenilirlikte lineer karakter gösterdiği anlaşılmıştır. Deltametrinle geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda (62-64) esas alınan standart eğrilerinin korrelasyon katsayılarının çıkan bu değere yakın olduğu görülmüştür.

5.2. SERUM DELTAMETRİN GERİ KAZANIMI

Serum deltametrin düzeylerinin belirlenmesi için kullanılan ekstraksiyon metodunun geri kazanımının oldukça yüksek olduğu (% 93,60) anlaşılmıştır. Bu değer deltametrin ve diğer piretroid grubu insektisitlerle yapılan (65-68) çalışmalardaki geri kazanım oranlarına benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla bulunan bu geri kazanım oranından, mevcut ekstraksiyon modelinin daha sonra gerçekleştirilecek farmakokinetik/toksikokinetik çalışmalarda da kullanılabileceği söylenebilir.

5.3. YÖNTEMİN DUYARLILIĞI (TANIMLAMA SINIRI VE ÖLÇÜM SINIRI)

Deltametrin analizleri için kullanılan yöntemin tanımlama sınırı (LOD) 0,4 ng/ml'dir. Tespit sınırı (LOQ) ise 1 ng/ml çıkmıştır. Bu değerlerin oldukça düşük çıkması söz konusu analiz yönteminin deltametrinle gerçekleştirilecek ileriki analitik çalışmalarda da güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Bazı analitik çalışmalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, bulunan değerlerin daha önceki çalışmalardan elde edilen değerlere yakın veya altında (30, 55, 69) olduğu görülmüştür.

5.4. YÖNTEMİN KESİNLİĞİ

Deltametrin analiz metodunda hesaplanan gün içi ve günler arası bağıl standart sapmalar kabul edilebilir sınırlar içinde seyretmiştir. Bulunan sonuçların, deltametrin ve diğer piretroidlerle daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu anlaşılmaktadır (30, 67, 68, 70).

5.5. TOKSİKOKİNETİK DEĞİŞKENLER

Etçi piliçlerde gerçekleştirilen bu çalışmada deltametrin dozunun seçiminde, daha önce yapılmış toksikokinetik çalışmaların (30, 67, 71-73) yanı sıra deltametrinle kanatlılarda gerçekleştirilmiş diğer çalışmalar da (74, 75) göz önünde bulundurulmuştur. Çalışma sonuna kadar denemeye alınan bütün hayvanlar hayatta kalmıştır. Deneme sırasında gözlenen belirtiler piretroidlerle zehirlenme olgularında ortaya çıkan belirtilere benzerlik göstermektedir (3, 33). Çalışma sırasında gözlenen zehirlenme bulguları hayvanların kan deltametrin düzeyleri ve bu düzeylerde kalma süreleri ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bu durumu daha önce gerçekleştirilmiş bazı toksikokinetik çalışmalarda da görmek mümkündür (30, 76).

Deltametrin kanatlı akarlarına karşı ektoparaziter olarak kullanım alanı bulan bir pestisittir (9-11, 15). Kanatlıların bu dış parazitlere karşı savunma mekanizmalarından biri olan ayak ve gagalarıyla tüylerini kaşıma faaliyetleri (77) sırasında pestisitlere ağızdan maruz kalabilecekleri gibi; uygulama sırasında dikkatli davranılmadığı durumlarda çevresel ortamı, suyu ve yemi bulaştıran bileşiğin yine bu yolla alımı söz konusu olabilir. Toksikokinetik çalışmada bu amaçla kanatlı temsilcisi olarak etçi piliçler kullanılmıştır. Deltametrinin diğer hayvan türlerinde toksikokinetiğinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (30, 67, 69, 73). Fakat kanatlılarda gerçekleştirilmiş geniş ölçekte toksikokinetik bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Piretroidlerin kanatlılarda metabolizmasının hızlı olduğu bildirilmektedir (3, 72). Bu çalışmayla sadece metabolizma değil aynı zamanda emilim, dağılım ve atılım boyutunda söz konusu pestisit kinetik profili ayrıntılı bir şekilde ortaya konulmuştur.

Etlik piliçlerde gerçekleştirilen bu toksikokinetik çalışmada deltametrinin iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağılım eğilimi gösterdiği anlaşılmıştır. Hesaplamalar da bu model temel alınarak yapılmıştır. Bu modelde ilaç fazlaca kanlanan merkezi bölmeye verilirken ilerleyen dönemde daha az kanlanan bölmelere doğru geçiş gösterir. Vücuttan atılması yine merkezi bölme aracılığıyla birinci derece kinetiği ile olur (7, 50, 78). Deltametrinle daha önce gerçekleştirilen toksikokinetik çalışmalar değerlendirildiğinde onlarda da deltametrinin iki bölmeli dışarıya açık modele uygun dağıldığı gözlenmiştir (30). Diğer piretroidlerle gerçekleştirilen toksikokinetik/farmakokinetik çalışmalarda da aynı dağılım modeli esas alınarak toksikokinetik hesaplamalar yapılmıştır (29, 31).

Deltametrinin emilimini ve emilme oranını ortaya koyan değişkenler arasında k_a , $t_{1/2a}$, $EAA_{0 \rightarrow 36}$ ve $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ yer alır. Kursak içi uygulamayı takiben $t_{1/2a}$ değeri $0,18 \pm 0,06$ saat iken buna paralel olarak k_a değeri $4,17 \pm 1,56$ saat⁻¹ çıkmıştır. Elde edilen değerlerden k_a 'nın büyük diğer taraftan $t_{1/2a}$ 'nın kısa olması bu pestisit sindirim kanalından hızla emildiğini göstermektedir. Yine emilme hızını ortaya koyabilecek parametrelerden Y_{doruk} 'a ($19,65 \pm 4,58$ ng/ml) ulaşma süresi olan t_{doruk} 'un kısa ($0,70 \pm 0,10$ saat) çıkması da aynı görüşü desteklemektedir. Bu değerler daha önce farelerde deltametrinle yapılan çalışmada (30) bulunan $t_{1/2a}$ ($0,61$ saat) ve t_{doruk} ($1,83$ saat) değerinden daha kısadır. Y_{doruk} ile EAA değerleri doz farklılıkları dolayısıyla daha önceki çalışmalarla (29, 30) karşılaştırılmamıştır.

Deltametrinin uygulanmasını takiben dağılımı ortaya koyan parametrelerden $t_{1/2a}$ değeri damar içi uygulamada $0,10 \pm 0,42$ saat bulunmuştur. Bu değer kursak içi verilen grupta ise $0,76 \pm 0,42$ saat çıkmıştır. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Damar içi uygulamada bulunan değer kursak içi uygulamaya göre oldukça farklı olduğu gözlenmektedir ve bu değer damar içi uygulamada daha kısa çıkmıştır. Bu durumu α (damar içi: $7,15 \pm 1,60$ saat⁻¹ ve kursak içi: $1,10 \pm 0,48$ saat⁻¹) değerine bakarak da anlamak mümkündür. Bu farklılık, bileşiğin yağda çözünürlüğünün yüksek olması (3) dolayısıyla damar içi uygulamada yağ doku yönünden zengin bölmelere hızla geçiş göstermesi ile ilişkilendirilebilir. Diğer taraftan kursak içi verilmede deltametrinin doğrudan sistemik dolaşıma geçişi söz konusu olmadığı için (sindirim sistemindeki

mukozal membran engel teşkil etmektedir), bu sürenin daha uzun olmasında uygulama yolu, uygulama yerindeki kan akım hızı ve oranının önemli rol oynadığı (48, 78) düşünülmektedir. Merkezi bölme dağılım hacmini yansıtan V_1 değeri damar içi ve kursak içi verilmede $802,87 \pm 235,26$ ml/kg ve $8630,63 \pm 1808,30$ ml/kg iken çevresel bölme dağılım hacmini yansıtan V_2 değeri $4759,34 \pm 2040,34$ ml/kg ve $2211,73 \pm 1025,01$ ml/kg olmuştur. Her iki değişken için de gruplar arasında önemli bir fark mevcuttur. Dağılım hacmine yönelik bu verilerden de yukarıda bahsedildiği (fazlaca lipofilik olması) gibi söz konusu pestisitinin merkezi bölmede dağılımını takiben muhtemelen hızla yağ oranı yüksek çevresel bölmeye geçiş gösterdiği anlaşılmaktadır. Benzer bulgulara, deltametrinle gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da rastlanmaktadır (30, 67, 72). Grup içi ve gruplar arasında deltametrinin bölmeler arası geçiş hızlarından yola çıkarak da (k_{12} 'nin k_{21} 'den yüksek çıkması) dağılım hacimlerindeki değişimleri anlamak mümkündür. V_{dalan} değerlerinde iki grup arasında gözlenen değişimlerde bu durumu ifade eder niteliktedir. Söz konusu değişimler daha önce deney hayvanlarında bazı piretroidlerle gerçekleştirilen çalışmalarda da gözlenmiştir (29-31).

Deltametrinin metabolizmasını yansıtan parametrelerden $t_{1/2\beta}$ değeri damar içi verilen grupta $4,00 \pm 0,76$ saat iken kursak içi uygulama grubunda ise $7,27 \pm 1,36$ saat çıkmıştır. Gruplar arasında bu veri açısından önemli bir fark vardır. Bu sonuçlardan, uygulanan bileşiğin yarılanma ömrünün kurak içi uygulanan grupta daha uzun olduğunu kolayca anlamak mümkündür. Yine ilacın vücutta kalış süresini gösteren MRT değeri damar içi uygulamada $4,65 \pm 0,75$ saat iken kursak içi uygulamada ise $10,46 \pm 1,84$ saat çıkmıştır ve her iki değer arasında önemli bir fark vardır. Her ne kadar iki grup arasında bu iki değişken için anlamlı bir fark gözlenirse de deltametrinle diğer deney hayvanlarında gerçekleştirilen toksikokinetik çalışmalar incelendiğinde (30, 67) kanatlılarda bu sürenin oldukça kısa olduğu böylece kanatlılarda metabolizmasının hızla gerçekleştiği anlaşılabılır. Bu iki değişken için her iki grup arasında ortaya koyulan farkın, muhtemelen atılma fazı sırasında deltametrinin gastro-intestinal kanaldan emiliminin devam etmesi ile ilişkili olabilir. Daha önce deltametrinle farklı hayvan türlerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında (67, 69), bu çalışmalarda $t_{1/2\beta}$ ve MRT'nin oldukça uzun çıkması denemede kullanılan hayvan türü ve dolayısıyla da bu türün fizyolojisi ile ilişkilidir. Serum deltametrin düzeyi-zaman eğrisi değerlendirildiğinde damar içi verilen grupta sadece 18. saate ($5,89 \pm 2,69$ ng/ml) kadar serum deltametrin düzeyi ölçülebilir sınırlar içinde iken kursak içi verilmede bu düzeylerin 12. saatlere

kadar gerilemesi ($5,12 \pm 0,76$ ng/ml) de deltametinin metabolizmasının (yarılanma ömrünün ve ortalama vücutta kalış süresinin oldukça kısa olması) oldukça hızlı olduğunu göstermektedir.

Deltametinin atılımını yansıtan değişkenlerden Cl her iki uygulama durumunda da oldukça hızlı (damar içi: $1188,47 \pm 418,28$ ml/saat/kg; kursak içi: $598,35 \pm 118,84$ ml/saat/kg) bulunmuştur. Gruplar arası klirens farkı ise sistemik dolaşımda bulunan ilaç düzeylerinin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Yani emilme oranı ve dolaşımdaki metabolizma hızı sistemik dolaşımdaki deltametrin düzeyini etkiler. Birim zamanda sistemik dolaşıma geçen ve kanda seyreden ilaç miktarı kursak içi verilen grupta daha düşük seyretmekte bununla bağıntılı olarak da klirens hızlanabilmektedir. Ayrıca atılımın hızlı olduğunu, $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerlerine bakarak da anlamak mümkündür. Klirens değerlerinin deltametrimle yapılan diğer çalışma sonuçlarından yüksek (30, 67) çıktığı tespit edilmiştir. k_{10} (damar içi: $1,50 \pm 0,37$ saat⁻¹ ve kursak içi: $0,12 \pm 0,03$ saat⁻¹)'daki değişimler de klirens değerleri ile uyumlu bulunmuştur.

Eğrinin altında kalan alanlar karşılaştırıldığında, deltametinin kursak içi verildiği grupta ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$: $153,33 \pm 30,83$ ng/saat/ml; $EAA_{0 \rightarrow 36}$: $96,04 \pm 30,85$ ng/saat/ml) emilimin düşük düzeyde gerçekleştiği, damar içi uygulanan gruba göre ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$: $702,27 \pm 236,07$ ng/saat/ml; $EAA_{0 \rightarrow 36}$: $579,19 \pm 227,33$ ng/saat/ml) bu alanın oldukça dar olmasından anlaşılmaktadır. $EAA_{0 \rightarrow \infty}$ değerleri ise her iki grup arasında karşılaştırıldığında, deltametinin biyoyaralanımının (% 21,83) oldukça düşük olduğu gözlenmektedir. Deltametinin sistemik biyoyaralanımının düşük olması, yalnızca emilim oranının düşük olmasıyla değil aynı zamanda emilim yerinde deltametinin parçalanması veya yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğraması ile de ilişkilendirilebilir. Söz konusu biyoyaralanım, deltametrimle diğer deneme hayvanlarında gerçekleştirilen (30, 67) çalışmalardan ise yüksek çıkmıştır.

Sonuç olarak, deltametinin uygulama yerinden emilimi hızlıdır fakat emilim tam değildir. Bunda emilme yerinde yüksek oranda yıkımlanmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda sistemik biyoyaralanım da düşük çıkmıştır. İlk geçiş etkisinin bu bağlamda etkili olduğu kanaatine varılmıştır. Klinik bulgulardan zehirlenme belirtileri ile kan deltametrim düzeyi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Fakat bu belirtilerin kursak içi uygulanan grupta çok daha yüzeysel seyretmesi ilacın biyoyaralanımının düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Her iki grupta da zehirlenme

belirtilerinin kısa süre içinde ortadan kalkması, deltametrinin kanatlılarda metabolizmasının ve atılımının hızlı olması ile açıklanabilir. Dolayısıyla bazı toksikokinetik parametreler (C_{doruk} , t_{doruk} , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, Cl, F) ile zehirlenme belirtileri ve şiddeti arasında bağıntı olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda incelenen toksikokinetik değişkenler, deltametrinin kanatlılardaki zehirliliğinin daha iyi anlaşılması ve bu bağlamda güvenli kullanımı açısından da önemli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Davies TG, Field LM, Usherwood PN, Williamson MS. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. *IUBMB Life* 2007; 59: 151-162.
2. 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.
3. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet J* 2009; 182: 7-20.
4. Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett* 2002; 128: 215-228.
5. Wolansky MJ, Harrill JA. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol Teratol* 2008; 30: 55-78.
6. 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.
7. Kaya, S. Pestisitler. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Eds), *Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji*. 2. Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi, 2002: p 385-535.
8. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 2002; 171: 3-59.
9. Zeman P, Zelezný J. The susceptibility of the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae* (De Geer, 1778), to some acaricides under laboratory conditions. *Exp Appl Acarol* 1985; 1: 17-22.
10. Zeman P. Encounter the poultry red mite resistance to acaricides in Czechoslovak poultry-farming. *Folia Parasitol (Praha)* 1987; 34: 369-373.

11. D'Souza PE, Srinivasa Murthy KM, Jagannath MS. Feather mite infestation in a broiler breeder farm. *Vet Rec* 2001; 149: 777.
12. Hardt J, Angerer J. Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 492-8.
13. Leng G, Ranft U, Sugiri D, et al. Pyrethroids used indoors-biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *Int J Hyg Environ Health*. 2003; 206: 85-92.
14. Starr JM, Gemma AA, Graham SE, Stout DM. A test house study of pesticides and pesticide degradation products following an indoor application. *Indoor Air* 2014; 24: 390-402.
15. Khater HF, Seddiek SA, El-Shorbagy MM, Ali AM. The acaricidal efficacy of peracetic acid and deltamethrin against the fowl tick, *Argas persicus*, infesting laying hens. *Parasitol Res* 2013; 112: 259-269.
16. Costa LG. Toxic Effects of Pesticides. In: Klasssen CD (Ed), Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. 7th Ed. New York, McGraw Hill Medical, 2008: p 883-930.
17. Katsuda Y. Progress and future of pyrethroids. *Top Curr Chem* 2012; 314: 1-30.
18. Kaviraj A, Gupta A. Biomarkers of type II synthetic pyrethroid pesticides in freshwater fish. *Biomed Res Int* 2014; 928063. doi: 10.1155/2014/928063.
19. Maund SJ, Campbell PJ, Giddings JM, et al. Ecotoxicology of synthetic pyrethroids. *Top Curr Chem* 2012; 314: 137-165.
20. Baynes RE. Ectoparasitocides. In: Riviere JE, Papich MG. (Eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th edn. Wiley-Blackwell, Iowa, 2009: p 1181-1201.
21. Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: Critical review and future research needs. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 123-136.
22. Ensley SM. Pyrethrins and Pyrethroids. In: Gupta RC (Ed), *Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles*. 2nd Ed. San Diego, Academic Press, 2012: p 591-595.
23. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev* 2005; 24: 93-106.
24. Coats JR. Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 255-262.

25. Ray DE, Fry JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 174-193.
26. 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.
27. 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.
28. Margariti MG, Tsakalof AK, Tsatsakis AM. Analytical methods of biological monitoring for exposure to pesticides: recent update. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 150-163.
29. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P. Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 110: 1-8.
30. Anadón A, Martínez-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.
31. Anadón A, Martínez M, Martínez MA, Díaz MJ, Martínez-Larrañaga MR. Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicol Lett* 2006; 165: 47-56.
32. Jamali S. Role of pyrethroids in control of malaria amongst refugee population. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 486-490.
33. Thatheyus AJ, Deborah Gnana Selvam A. Synthetic Pyrethroids: Toxicity and Biodegradation. *Appl Ecol Env Sci* 2013; 1: 33-36.
34. Breckenridge CB, Stevens JT. Crop Protection Chemicals: Mechanism of Action and Hazard Profiles. In: Hayes AW (Ed), *Principles and Methods of Toxicology*. Informa Healthcare, New York, 2008: p 727-840.
35. Tsuji R, Yamada T, Kawamura S. Mammal toxicology of synthetic pyrethroids. *Top Curr Chem* 2012; 314: 83-111.
36. Slaninova A, Smutna M, Modra H, Svobodova Z. A review: oxidative stress in fish induced by pesticides. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 1: 2-12.
37. El-Sayed YS, Saad TT Subacute intoxication of a deltamethrin-based preparation (Butox) 5% EC) in monosex Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* L. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 293-299.
38. Yildirim MZ, Benli AC, Selvi M, et al. Acute toxicity, behavioral changes, and histopathological effects of deltamethrin on tissues (gills, liver, brain, spleen, kidney,

- muscle, skin) of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) fingerlings. *Environ Toxicol* 2006; 21: 614-620.
39. Velíšek J, Dobsíková R, Svobodová Z, Modrá H, Lusková V Effect of deltamethrin on the biochemical profile of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Bull Environ Contam Toxicol* 2006; 76: 992-998.
 40. Johnson M, Luukinen B, Buhl K, Stone D. 2010. Deltamethrin Technical Fact Sheet; National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services, 1-11, <http://npic.orst.edu/factsheets/Deltatech.pdf>.
 41. Sharma P, Jan M, Singh R. Deltamethrin Toxicity: A Review *Ind J Biol Stud Res* 2013; 2: 91-107.
 42. Anand SS, Bruckner JV, Haines WT, et al. Characterization of deltamethrin metabolism by rat plasma and liver microsomes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 212: 156-166.
 43. Kumar A, Bhaskar A, Chandra S, et al. Mechanism of Deltamethrin induced Immunotoxicity: Current and Future Perspectives *Receptors & Clinical Investigation* 2015; 2: e578. doi: 10.14800/rci.578.
 44. Krishnan K, Johanson G. Physiologically-based pharmacokinetic and toxicokinetic models in cancer risk assessment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2005; 23: 31-53.
 45. Buchanan JR, Burka LT, Melnick RL. Purpose and guidelines for toxicokinetic studies within the National Toxicology Program. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 468-471.
 46. Renwick AG. Toxicokinetics, In: Hayes AW (Ed), *Principles and Methods of Toxicology*. Informa Healthcare, New York, 2008: p 179-230.
 47. Schwartz S. Providing toxicokinetic support for reproductive toxicology studies in pharmaceutical development. *Arch Toxicol* 2001; 75: 381-387.
 48. Merwe DVM, Gehring R, Buur JL. Toxicokinetic. In: Gupta RC (Ed), *Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles*. 2nd Ed. San Diego, Academic Press, 2012: p 37-47.
 49. Shen DD. 2008. Toxicokinetics. In: Klaassen CD (Ed), *Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons*. 7th Ed, New York, McGraw Hill Medical, p 305-325.
 50. Kaya S. Farmakokinetik. In: Kaya S (Ed), *Veteriner Farmakoloji*. Cilt 1, 4. Baskı. Medisan Yayınları, Ankara, 2006: p 21-88.

51. De Vries J. Toxicokinetics: quantitative aspects. In: Niesink JM, de Vries J, Hollinger MA (Ed), *Toxicology: Principles and Applications*. CRC Press, New York, 1996: p 136-183.
52. Krishnan K, Peyret T. Physiologically Based Toxicokinetic (PBTK) Modeling in Ecotoxicology. J. Devillers (ed.), *Ecotoxicology Modeling, Emerging Topics in Ecotoxicology: Principles, Approaches and Perspectives 2*, 2009; Springer Science+Business Media, LLC pp. 145-171.
53. Andersen ME. Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment. *Toxicol Lett* 2003; 138: 9-27.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Shumaker RC. PKCALC a Basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabol Rev* 1986; 17: 331-348.
61. Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*, first ed. Drug Intelligence Pub. Inc, Hamilton Press, IL, USA. 1975: p 57-128.

62. Niewiadowska A, Kiljanek T, Semeniuk S, Żmudzki J. Determination of pyrethroid residues in meat by gas chromatography with electron capture detection. *Bull Vet Inst Pulawy* 2010; 54: 595-599.
63. 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.
64. Paramasivam M, Chandrasekaran S. Persistence behaviour of deltamethrin on tea and its transfer from processed tea to infusion. *Chemosphere* 2014; 111: 291-295.
65. Junting L, Chuichang F. Solid phase extraction method for rapid isolation and clean-up of some synthetic pyrethroid insecticides from human urine and plasma. *Forensic Sci Int* 1991; 51: 89-93.
66. Huang Y, Zhou Q, Xiao J. Establishment of trace determination method of pyrethroid pesticides with TiO₂ nanotube array micro-solid phase equilibrium extraction combined with GC-ECD. *Analyst* 2011; 136: 2741-2746.
67. 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.
68. Wu B, Yan P, Wei ZW, Wang YJ. Distribution of deltamethrin in acute poisoned rats. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2013; 29: 25-27.
69. Kim KB, Anand SS, Kim HJ, et al. Age, dose, and time-dependency of plasma and tissue distribution of deltamethrin in immature rats. *Toxicol Sci* 2010; 115: 354-368.
70. Ding Y, White CA, Bruckner JV, Bartlett MG. Determination of Deltamethrin and Its Metabolites, 3-Phenoxybenzoic Acid and 3-Phenoxybenzyl Alcohol, in Maternal Plasma, Amniotic Fluid, and Placental and Fetal Tissues by HPLC. *J Liq Chrom Rel Technol* 2004; 27: 1875-1892.
71. El-Maghraby S. Metabolism of deltamethrin in rats. *Biomed Environ Sci* 2007; 20: 212-216.
72. 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.
73. Akhtar MH, Mahadevan S, Paquet A. Comparative metabolism of deltamethrin and 3-phenoxybenzoic acid in chickens. *J Environ Sci Health B* 1994; 29: 369-394.

74. Chandra N, Jain NK, Sondhia S, Srivastava AB. Deltamethrin induced toxicity and ameliorative effect of alpha-tocopherol in broilers. *Bull Environ Contam Toxicol* 2013; 90: 673-678.
75. Jayasree U, Reddy AG, Reddy KS, Anjaneyulu Y, Kalakumar B. Evaluation of vitamin E against deltamethrin toxicity in broiler chicks. *Indian J Physiol Pharmacol* 2003; 47: 447-452.
76. Rickard J, Brodie M. Correlation of blood and brain levels of the neurotoxic pyrethroid deltamethrin with the onset of symptoms in rats. *Pestic Biochem Phys* 1985; 23: 143-156.
77. Jessica LW, Henry AR, Clayton DH. How effective is preening against mobile ectoparasites? An experimental test with pigeons and hippoboscids. *Int J Parasitol* 2012; 42: 463-467.
78. Riviere JE. Pharmacokinetic. In: Riviere JE, PapichMG. (Eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th edn. Iowa, Wiley-Blackwell, 2009: p 47-73.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Ramazan HÜYÜK

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: Boğazlıyan 15.11.1984

Medeni Durumu: Evli

Eposta: ramazanhuyuk1985@hotmail.com

Yazışma Adresi: Yamaçlı Kasabası Boğazlıyan, Yozgat

EGİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi		2009
Lise: Yamaçlı Lisesi Boğazlıyan		2003

YABANCI DİL

İngilizce