

## Bioallethrinlerin Sağlık Üzerine Olumsuz Etkileri

Ufuk MERCAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji AD, Van

Makale Geliş ve Kabul T.:12.07.2007-17.09.2007, Sorumlu Araştırmacı: e-mail:umercan2003@yahoo.com

**Öz:** Bu makalede, bioallethrinler hakkında genel bilgi verilerek bunların sağlık üzerindeki istenmeyen etkileri değişik yayınlar taranıp toplu olarak sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Bioallethrin, Sağlık, İstenmeyen etkiler

### *Adverse Effects of Bioallethrins on Health*

**Abstract:** In this article, general information about bioallethrins was given and their adverse effects were reviewed by surveying different publications.

**Key Words:** Bioallethrin, Health, Adverse effects

### GİRİŞ

Sivrisineklerle mücadele insan ve hayvan sağlığı açısından büyük önem arz eder. Hastalık taşıyıcı sivrisineklerden korunmada başarılı olan piretroid insektisitler 40 yıldan fazladır kullanılmaktadır ve dünya çapında insektisit piyasasının %25'inden sorumludur. Sentetik piretroidler, tarımsal kullanımlarının yanında aerosol, mat, spiral ve sıvı buhar halinde sivrisinek kovucu olarak evlerimizde yaygın şekilde kullanılırlar. Aynı zamanda bu piretroidler değişik sivrisinek kovucu formülasyonlarda çoğu kez etki, stabilite ve çevredeki sürekliliğini arttırmak için sinerjistler olarak bilinen piperonil butoksit gibi kimyasallarla birleştirilirler. Piperonil butoksit gibi sinerjistler, memelilerde orta derecede aktif hepatik enzim azaltıcı ve sitokrom P450 inhibitörü olduğu için piretroidlerin etkisini potansiyalize ederler.

DDT gibi kalıcı insektisitlerle karşılaştırıldığında, güçlü etkisi, yüksek böcek/memeli toksisite oranı, memelilerde hızlı şekilde detoksifiye olma metabolizması ve kümülatif toksisitenin yokluğu gibi bir çok avantajlara sahiptirler. Bu nedenle daha önce kullanılan birçok insektisite tercih edilmektedirler. Binlerce ton allethrin, d-allethrin, bioallethrin, esbiothrin ve S-bioallethrin, ev haşerelerinin kontrolü için üretilmekte ve kullanılmaktadır (40).

Etkili ve güvenli olduğu için uzun yıllar kullanılan bioallethrin ve diğer allethrin türevi sivrisinek kovucuların, ne kadar güvenli olduğu tartışmalıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, bunların güvenilirliğini kanıtlamak için yeterli değildir. Hatta son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, bunların önemli yan etkileri olabileceği gösterilmiştir. Bu derlemede, başta bioallethrin olmak üzere allethrin türevi piretroidlerin şimdiye kadar ortaya konan sağlık üzerindeki olumsuz etkileri toplu olarak sunulmaktadır.

### **Bioallethrinin özellikleri**

Piretroidler düşük dozda etkiyen ve etki spektrumları geniş olan kontakt insektisitlerdir.

Piperum türü bitkilerden elde edilen doğal piretrinlerin sentetik türevleri, kimyasal yapı yönünden siklopropanik asitlerin lipofil esterleridir. Bioallethrin, evdeki zararlı böceklere karşı hızlı yere serici etkisi olan Tip I sentetik piretroiddir. Bioallethrin gibi ilk sentezlenen piretroidler, ışık ve ısıya duyarlı, kolaylıkla degrade olabilen moleküllerdir.

Sivrisinekler, sinekler ve hamam böceklerine karşı halk sağlığında kullanılan, pratik uygulamalarla keşfedilen ilk sentetik piretroid allethrin'dir. Allethrin sekiz stereozomerin karışımıdır. Bioallethrin ise iki allethrin izomerinin karışımıdır ve rasemik karışımlardan daha etkindir. Bioallethrin, yaklaşık 1/1 oranındaki (1R, trans; 1R) + (1R, trans; 1S)'den oluşmuştur. Molekül formülü C<sub>2</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>'tür. Esas itibariyle kokusuz ve kehribar rengi yapışkan bir sıvıdır. 25 °C'de 0.044 pa olan buhar basıncı, birçok sentetik piretroidlere göre daha yüksektir. Bioallethrin düşük su çözünürlüğüne sahiptir ve yağda çözünen bir bileşiktir. Nötral ve hafif asit koşullarda hidrolize dayanıklıdır. Fakat normal koşullarda altıncı kolayca hidrolize olur. Güneş ışığına karşı dayanıksızdır (41).

Bioallethrin, Dünya Sağlık Örgütü tehlike sınıflandırılmasında sınıf II, yani orta dereceli tehlikeli gruba dahil edilmiştir.

Bioallethrinin sinonimleri: Allethrin I, Allylcinerin I, Binamin forte, Bioaltrina, d- trans- allethrin, Depallethrin, Exthrin, Necoxylic acid, Pallethrin, Pynamin Forte, Pyresyn, Wasp stoper CF (27) .

### **Toksikokinetik**

Bioallethrin ve diğer allethrinlerin metabolizmaları hızlı olup, genellikle hepatik esterazlar tarafından hidrolizle ve monooksijenazlar (P450) tarafından da yine karaciğerde oksidasyonla metabolize edilirler. Metabolitleri inaktiftir ve metabolik proses komplekstir (34). Dokularda birikme eğilimleri yoktur. Toprak ve bitkilerde oldukça hızlı bir şekilde indirgenirler. Piretroidler, toprak ve sedimentlerde güçlü bir şekilde absorbe edilir ve suyla oldukça zor elimine edilirler. Organizmalarda çok fazla bioakümülyasyona yatkınlıkları vardır. Çevredeki düşük uygulama oranı ve hızlı indirgenme nedeniyle besinlerdeki kalıntıları

genellikle düşüktür. Bu insektisitler için genel arınma süreci sıfırdır.

### Toksistenin Mekanizması

Bioallethrin ve diğer allethrin grubundaki sentetik piretroidler, memeli ve böceklerde sodyum kanallarıyla etkileşime girerek periferik ve merkezi sinir sistemindeki aksionlar üzerinde sinir zehirleri olarak etki gösterirler. Bu grup piretroidlerin etkisi arka arkaya sinir hücresi boşalmasının ortaya çıkmasıyla özelleşir.

Piretroidler,  $\alpha$ -cyano grubundan yoksun olan Tip I bileşikler ve  $\alpha$ -cyanophenoxybenzyl grubu ihtiva eden Tip II bileşikler olarak ikiye ayrılırlar. Bioallethrin gibi Tip I piretroidlerin etki şeklinin mekanizması, sodyum akışının uzatılmasıyla sonuçlanan, sinir membranında sodyum kanallarıyla özel bir etkileşimdir. Sinir hücrelerinde membran depolarizasyonu ile bir aksiyon potansiyelinin oluşumu, hücre membranı sodyum kanallarının açılmasını ve sodyumun içeriye akışında hızlı bir artışı içerir. Sodyum kanallarının kapanması, aksiyon potansiyeli inaktivasyon sürecini başlatır. Bu yüzden piretroidler tarafından sodyum kanallarının kapanmasının gecikmesi hücre membranının uyarılabilirliğini artırır ( 25 ). Piretroidler, memeliler ve omurgalıların sinirsel membranlarında, onların kapanmasını geciktirmek için voltaj duyarlı sodyum kanallarının giriş niteliklerini değiştirirler ( 7, 22 ). Membranın lipid fazında çözünerek ( 23 ), sodyum kanalının alfa alt ünitesindeki bir reseptör bölgesine bağlanırlar ( 37 ). Bu bağlanma lokal anestezi, batrachotoksin, grayanotoksin ve tetradoksinin bağlandığı bölgeden farklı bir bölgededir ( 23 ). Ayrıca piretroidler, sinirlerde Ca, Mg-ATPaz ve Ca-ATPaz'ın etkinliğini güçlü biçimde engellerler. Bunlardan Ca-ATPaz Tip I piretroidlere daha duyarlıdır ( 12 ).

Sodyum kanallarıyla piretroidlerin etkileşimi, yarışmalı olarak bağlanan 1R ve 1S cis izomer ve başka bir yere yarışmasız olarak bağlanan 1R ve 1S trans izomer ile büyük ölçüde stereospesifikdir ( 31 ). 1S formları kanalın fonksiyonunu değiştirmezler; fakat 1R izomerleri kanalın etkisine bloke ederler ( 26 ). Piretroidlerin nörotoksik izomerleri tarafından sodyum kanallarının gecikmiş açılması, bir sodyum uç akımı olarak anılan, süresi uzatılan sodyum akışını ortaya çıkarır ( 20, 31,39).Yüksek piretroid konsantrasyonlarında fazla miktardaki sodyum "uç akımı", kolayca sinir membranını depolarize edebilir, daha fazla açık sodyum kanalı oluşturabilir ve sonuçta taşıma bloğuna sebep olabilir ( 7 ).

Bioallethrin gibi Tip I piretroidlerin etki şekli özetlenirse:

1-Sodyum kanallarını açık tutmak ( 22 ),

2-Duyusal sinir sonlarında tekrarlayan uyarıyı oluşturmak ( 31, 39 ),

3-Dinlenme durumundaki ya da kapalı durumdaki sodyum kanallarını modifiye etmek; böylece onları müteakiben daha yavaş açmak ( 6 ),

4-Gelişen tekrarlayıcı boşalmalar ( en yüksek sıcaklıklarda meydana gelmesi daha uygun ) için daha belirgin bir pozitif sıcaklığa bağlı kapasite ve siniri bloke eden eylem ( en düşük sıcaklıklarda meydana gelmesi daha uygun ) için negatif sıcaklığa bağımlılık göstermek ( 6, 22 ),

5-Piretroid içermeyen bir solüsyonla yıkanarak kolayca tersine çevrilen kültüre edilmiş sinirlerde etki üretmek ( 32 ).

Toksistenin mekanizmasıyla ilgili olarak piretrin ve piretroidlerin en önemli üstünlüklerinden biri, memelilerde böceklerden daha düşük toksik etkiye sebep olmalarıdır ki; böceklerde, memelilerden 2250 kez daha zehirlidir. Bu, sinirsel zehirler olarak onların gücündeki farklılıklar ve omurgalı ile omurgasızlar arasındaki detoksifikasyon oranındaki farklılıkların ifadesi olarak açıklanabilir ( 23, 24,33 ). Üstelik omurgasızların sinirsel sodyum kanallarının piretroidlere duyarlılığı, memelilerden on kat daha fazladır. Böceklerde bu bileşikler, yeterli doz verildiği zaman "hızlı yere serici " ve öldürücü güçlü paralizan zehirlerdir. Memelilerdeki düşük toksisite; ester ayrılması yoluyla başlıca metabolik bozulmadan dolaydır. Ayrıca piretroidlerin karaciğer metabolizması, memelilerde daha hızlıdır. Sonuçta böceklerin boyutlarının küçük olması, detoksifikasyondan önce sinirsel toksisitesinin olasılığını artırır ( 33 ).

Tip I piretroidlerle zehirlenme konvülsiyonlar, hiperaktivite, dış uyarılara karşı aşırı duyarlılık, bütün vücudu kaplayan güçlü tremorlar ve yere uzanma gibi toksik semptomlara neden olur. Tip I piretroidlerin bu etkileri " Tip I ya da T ( tremor ) sendrom " olarak isimlendirilir. Belirtiler oldukça hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve hayvanlar genellikle bir hafta içinde iyileşirler. Düşük ölümcül doz seviyelerinde, sinir sisteminde aksiyon şişme ya da kopma ve siyatik sinirlerde miyelin dejenerasyonu gibi geçici değişikliklere sebep olurlar.

### Sağlık Üzerine Olumsuz Etkileri:

**Solumun Sistemi üzerindeki etkileri:** İnsanların allethrinlere maruz kalması başlıca aerosol spreyler, elektrikli mat ve sivrisinek kovucu spiraller gibi ev uygulamalarının inhalasyonu yoluyla meydana gelir. Bioallethrin ve diğer içerikli sivrisinek kovucu matlar, sivrisinek saldırısından korunmak için çoğunlukla gece boyunca kullanılırlar. Bu kullanım esnasında direkt solumun yoluyla alınan piretroidler, öncelikle akciğerde bazı istenmeyen etkiler oluşturabilir. Aerosol şeklinde kullanıldığında, ev uygulamalarından ortaya çıkan hava seviyeleri 0,5 mg/cc.'yi aşmaması gerekir.

Inhalasyon yoluyla bioallethrin gibi piretroidlere maruz kalma, tipik olarak mesleki maruziyet şeklinde de olabilir ve bu maruziyet solumun yolunun irritasyonu ile ilgili belirti ve semptomlar meydana getirir. Semptomların sıklığı ve şiddeti, formülasyondaki farklı stereoizomerlerin oranıyla değişebilir.

Cheng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ( 3 ), bir hafta boyunca erkek sıçanlar sivrisinek kovucu spiraller vasıtasıyla d-allethrin inhalasyonuna maruz bırakılmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda akciğerlerde gözlemlenen morfolojik değişiklikler, silia kaybı ve alveolar numunelerde başkalaşımı kapsamaktadır. Ayrıca tip I ve tip

II hücrelerin hacim fraksiyonları, bu spiralleri solumayanlarınkine göre daha küçük bulunmuştur. Akciğerlerde damarların lümen fraksiyonları ve damar duvarı azalmıştır. Üstelik alveolar hava yüzeyinin fraksiyonu önemli ölçüde artmıştır. 3 ve 6 hafta boyunca d- allethrin içerikli sivrisinek kovucu spirallere maruziyetten sonra ise, trakeada gözlenen lezyonlar kalıcı olup, akciğerlerde interselüler fibrozis artmıştır. 12 haftalık maruziyetten sonra da, alveolar duvarının vaskülaritesinde bir artış gözlenmiş ve alveolar yüzeyde ince tanecikli yıkıntı saptanmıştır.

Fareler üzerinde S-bioallethrin içeren elektrikli sivrisinek kovucu tabletlerle yapılan çalışmada ( 38 ) hayvanlar 4 hafta boyunca, haftada altı gün ve her gün 8 saat normalde kullanılan konsantrasyonun 10 ya da 25 katına maruz bırakılmışlardır. Normal konsantrasyonun 25 katına maruz kalan hayvanların akciğerlerinde, hafif dolaşım bozukluğu ve yangı görülmüştür.

D-allethrin ( 2 saatlik maruziyet ) ve S-bioallethrinin ( 3 saatlik maruziyet ) duman formunda her bir bileşiğe maruz kalınmada, minimum toksik dozu: d-allethrin için ratlarda; 260 mg/m<sup>3</sup>, farelerde; 260 mg/m<sup>3</sup>, S-bioallethrin için ratlarda; 24 mg/m<sup>3</sup> ve farelerde 91 mg/m<sup>3</sup> 'dür ( 19 ).

Dört saat boyunca esbiothrinin solunabilir damlacıklarına maruz kalan erkek ve dişi Wistar ratlarının otopsisinde, akciğerlerde konjesyon görüldüğü bildirilmiştir ( 10 ).

Başka bir çalışmaya ( 15 ) göre ratların 60 gün boyunca sivrisinek kovucu spiral dumanına maruz kalması, trakeal epiteldeki fokal epitelyal hücrelerin metaplazisi ve alveolar makrofajların morfolojik değişimiyle sonuçlanmıştır.

#### **Dolaşım Sistemi üzerindeki etkileri:**

Bioallethrin ve diğer allethrinler yetişkinlerle karşılaştırıldığında, özellikle çocuklarda gelişmemiş beyin bariyeri ve metabolik yetersizlikten dolayı önem arz eder.

Bioallethrin, piretrin ve piperonil butoksit ihtiva eden ezalo mat'a haftada 6 gün (90 doz için) ve her gün 1 saat maruz kalan 2 sıçan grubundan toplanan kanın hematolojik incelemesi sonucunda, ezalo tabletlerinin 90 dozdan sonra sıçanların hemoglobin konsantrasyonunu ve total eritrosit miktarını düşürdüğü fark edilmiştir. Bu tabletler hematokrit (PCV) yüzdesini bütün dozlarda düşürmüştür ve total lökosit sayısında dalgalanmaya sebep olmuştur. PCV düşme yüzdesi nispeten % 24.41 olarak bulunmuştur ( 16 ). Ayrıca yiyeceklerine 6 hafta boyunca 200, 1000 ya da 5000 mg/kg bioallethrin katılan köpeklerde, en yüksek doz seviyesinde düzensiz kalp ritmi kaydedilmiştir ( 8 ).

#### **İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri ve Alerji**

**Yapıcı Etkileri:** Atopik bireylerde ve atopik olmayan kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada ( 4 ), insan kanındaki lenfosit ve bazofillerde S-bioallethrinin in vitro etkileri araştırılmıştır. S-bioallethrin, konsantrasyona bağlı olarak 72 saatlik kültür

periyodundan sonra lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmuştur. 6–5 µM konsantrasyonda S-bioallethrin tarafından lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu ile total serum IgE değeri ( r = -0.89, P< 0.001 ) arasında yakın bağlantı bulunmuştur. Bu inhibisyona atopik bireylerden alınan numuneler, atopik olmayan bireylerden alınan numunelere göre daha duyarlıdır. Düzenleyici interleukin-4/interferon- gamma ( JL-4/IFN-gamma ) dengesi, aynı konsantrasyondaki S-bioallethrinin varlığında atopik ve atopik olmayan bireylerden alınan numuneler arasında önemli farklılıklar göstermiştir. Ek olarak IFN-gamma sekresyonu, atopik vericilerden alınan hücrelerde daima daha düşüktür. S-bioallethrin, konsantrasyona bağlı olarak insan bazofillerinden salınan histaminin seviyesini azaltmıştır. Bu etki N- formyl- Met- Leu- Phe ve anti- IgE gibi histamin salınımını azaltıcılarla karşılaştırıldığında, küçük olmasına rağmen S-bioallethrine yanıt atopik vericilerde, atopik olmayan vericilerden daha farklı bulunmuştur. Bu bulgular, insan lenfosit ve bazofilleriyle kombine edilmiş in vitro yaklaşımlar yoluyla S-bioallethrinin immunotoksikolojik niteliklerinin ilk kanıtıdır. Özellikle piperonil butoksit katılan piretroid karışımlarının alerjik etkileri daha fazladır.

Çalıştığı iş yerinde besleme, hijyenik koşullar sağlama ve insektisit uygulamaları yapan ve 13 yıldan fazla bir süre boyunca piretroid insektisitlere maruz kalan 45 yaşındaki bayan hayvan bakıcısının durumu araştırılmıştır. Bu bayanın idrar testleri ve saç analizleri pozitif piretroid kontaminasyonuna işaret etmiştir. Cilt sıyrık testleri histamin, çimen ve kene allerjenlerine yanıt vermiş ve permethrine olduğu kadar S-bioallethrine de doza bağımlı yanıt göstermiştir. Kan lenfosit sayısı anormal yüksek ( <20 % ) bulunmuş ve lenfosit uyarıcı test üç günlük uygulama boyunca bir düzensizlik göstermiştir. Piretroidler, hücre proliferasyonunda önemli bir düşmeye sebep olsada, S-bioallethrin ve piperonil butoksit karışımında bu etki belirlenmemiştir. Aynı zamanda lenfosit uyarıcı test numunelerinin süpernatantlarında IL-4 ve IFN-gammanın belirlenmesi, anormal lenfokin kinetiğine işaret etmiştir. Ortaya konan piretroid intoksikasyonunun, alerji benzeri yanıtın artmasıyla sonuçlanan, immün sistemi düzenleyen faktörlerdeki değişime paralel olduğu sonucu çıkarılmıştır ( 18 ).

**Sinir Sistemi üzerindeki etkileri:** Birçok türde emme periyodu, hızlı beyin gelişimi periyoduyla aynı zamana rastlar. Bu periyot, aksonal ve dendritik fazla büyüme ve sinirsel bağlantıların ya da sinaptogenezisin kurulmasını kapsar; aynı zamanda çok sayıda değişikliklerle birliktedir. Bu periyot boyunca kolinerjik transmitter sistem, yeni doğanlarda hızlı gelişim gösterir. Bu yüzden bioallethrin gibi piretroidlerin zararları, özellikle bu dönemde daha fazladır.

Bilindiği gibi kolinerjik sistemdeki lezyonlar, öğrenme ve hafıza eksikliğine sebep olabilir. Gelişen kolinerjik sistem DDT, Piretroidler, PCB, DFP ve nikotin gibi çevresel zehirlerin düşük dozlarına duyarlı bulunmuştur. Çevresel zehirlerin birçoğunun, yetişkinlerde sinir sistemi üzerinde akut toksik etkiye sahip olduğu bilinir. Fakat düşük doz maruziyeti hakkında bilinen çok

azdır. Çevresel zehirlere düşük dozda maruz kalma, sinirsel hastalıklara katkıda bulunsa da bulunmasa da çok önemlidir. Muhtemelen çevre kirleticilerine maruz kalma, yaşlanmayı ve kolinerjik sistemde yaşa bağlı değişiklikleri hızlandırabilir. Ortaya çıkabilen bir maruz kalma durumu, çevresel kirleticilere hem neonatal, hem de yetişkin olarak maruz kalmanın kombinasyonudur.

Per Eriksson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ( 1, 36 ), bioallethrine neonatal ve yetişkin olarak maruz kalındıktan sonraki davranışları ve muskarinik reseptör yoğunluğundaki değişiklikleri incelemişlerdir. On günlük erkek farelere oral yolla bioallethrin ( yedi gün boyunca, günde 0,7 mg/ kg ) verilmiş; daha sonra beş haftalık olduklarında da gavajla bioallethrinin aynı dozu tekrar verilmiştir. Son uygulamadan 24 saat sonra, spontan motor aktivitesinin önemli ölçüde arttığı; fareler yedi aylık oldukları zaman spontan davranış rahatsızlıkları ve muskarinik reseptör değişikliklerinin devam ettiği ve öğrenme ile hafıza eksikliğinin geliştiğini saptamışlardır. Bu sonuçlara göre bioallethrine neonatal olarak maruz kalma, yetişkin farelerde muskarinik kolinerjik reseptörlerde kalıcı değişiklikler ve spontan davranışlara yol açmaktadır.

DDT ile Tip I piretroidlerin etki şekli birbirine benzer. Bu yüzden Tip I piretroidler ve DDT türevleri arasında çapraz dirençlilik görülür. Her ikisinin etki şekli, sinirsel aktivitenin artmasına yol açan sinir membranındaki sodyum kanallarıyla özel bir etkileşmeyi kapsar. Fakat Tip I piretroidlerin etki süresi DDT'ye göre daha kısadır. Per Eriksson ve arkadaşlarının bioallethrin ile birlikte DDT kullanarak yaptıkları araştırmada ( 35 ), kalıcı çevresel zehir olan DDT'ye neonatal olarak maruz kalan ve müteakiben bioallethrin gibi kalıcı olmayan zehire yetişkin olarak maruz kalan farelerde, muskarinik kolinerjik reseptör yoğunluğunun arttığı kaydedilmiştir. On günlük farelere oral yolla tek bir doz DDT (0,5 mg/kg ) verildikten sonra, beş haftalık olduklarında bioallethrin ( yedi gün boyunca her gün 0,7 mg/kg ) uygulanmıştır. Muskarinik reseptör alt tipi m1, m3 ve m4'ün mRNA ifadesi yedi aylık hayvanlarda çalışılmıştır. DDT-Bioallethrinle muamele edilen farelerde tespit edilebilen değişiklikler sadece alt tip m4 ifadesinin korteks ve kaudata putamende yükseldiği ve hipokampusun piramidal hücre tabakasındaki hafif farklılıklar dışında, fare beyinlerindeki alt tip m1, m3 ve m4'ün ifade modelinin ratlarda görüleninkine çok benzer olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma neonatal olarak DDT'ye ve yetişkin olarak bioallethrine maruz kalan farelerde, muskarinik reseptör yoğunluğunda en erken gözlenen artışların, m4 ifadesindeki değişikliklere katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

Başka bir çalışmada 1-9 hafta süreyle bioallethrin içerikli piretroid insektisit ezalo-mat'ın gece boyunca inhalasyonu sonucu farelerde meydana gelen değişiklikler incelenmiş, klinik olarak kronik nörotoksosite, postmortem olarakta meningeslerde hemoraji gözlenmiştir ( 30 ).

**İrritasyon yapıcı etkileri:** Bioallethrine kısa süreli maruz kalmanın nörotoksik etkiler ile birlikte göz, cilt ve solunum yolu iritasyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Bioallethrin ve esbiothrin, Yeni Zelanda beyaz tavşanlarının cildinde hafif primer iritasyon ve gözlerde çok hafif iritasyon oluşturan bileşikler olarak sınıflandırılırlar. Bu amaçla bioallethrin ve esbiothrinin deriyi tahriş ediciliği, tavşanların zarar görmemiş ve yaralı ciltlerinde incelenmiş ve her iki bileşiğin hafif tahriş edici niteliğe sahip olduğu belirlenmiştir ( 2 ).

Esbiothrin, 2000 mg/kg dozda Yeni Zelanda erkek ve dişi tavşanlarının tıraş edilen derilerine uygulanmış ve bütün hayvanlarda eritem, bazı vakalarda ödemli reaksiyon gösterdiği saptanmıştır ( 13 ). S-bioallethrin de tavşanlarda zarar görmemiş ciltte ve yaralı cilt çevresinde hafif primer iritasyona neden olmuştur ( 40 ).

**Endokrin Sistem üzerindeki etkileri:** Piretroid insektisitler dünya çapında en yaygın kullanılan insektisit gruplarından. Fakat endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkileri açığa kavuşturulamamıştır. Bu yüzden piretroid insektisitlerin östrojenik aktivitesi incelenmiştir. Ayrıca östrojenik mekanizmayı açıklamak için insan göğüs kanseri hücrelerinde ( MCF-7 BUS ) östrojen reseptör proteini ve pS2 (östrojen ve östrojen benzeri kimyasalları güçlü şekilde indüklediğinden dolayı test bileşiklerinin östrojenik aktivitesini belirlemek için kullanılan bir gendir) mRNA seviyeleri ölçülmüştür. Yaygın kullanımlarından dolayı yedi piretroid insektisit ( bioallethrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerate, permethrin, sumithrin ve tetramethrin ) ve pozitif kontrol olarak da 17  $\beta$ -estradiol test edilmiştir. 17  $\beta$ -estradiol'un  $10^{-11}$  M ve daha yüksek konsantrasyonlarda, MCF-7 BUS hücre proliferasyonunu önemli ölçüde arttırdığı ve anti-östrojenik aktivite testinde bioallethrin, fenvalerate ve permethrinin  $10^{-6}$  M'da, 17  $\beta$ -estradiol'un teşvik ettiği MCF-7 BUS hücre proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlara göre, bioallethrinin anti-östrojenik etkiye sahip olduğu söylenebilir. Dolayısıyla bioallethrin, hormonal yolla reproduktif disfonksiyona, hasarlara ve kanser gelişmesine katkıda bulunabilir ( 14 ).

**Karaciğer ve diğer organlar üzerindeki etkileri:** Karaciğer birçok zehirli maddenin metabolize edilmesinde görev yapan bir organ olduğu için, bioallethrin ve diğer allethrin türevlerinin olumsuz etkilerinden en fazla etkilenen organlardan biridir. Karaciğerde bu insektisitlerden ileri gelen en belirgin yan etki, karaciğer ağırlığının artmasıdır.

90 günlük bir toksisite çalışması ( 11 ) dişi ve erkek sıçanlar 0, 750, 2000 ya da 4000 mg/kg dozlarda d-allethrin ihtiva eden yemlerle beslenerek yürütülmüştür. 2000 mg/kg veya daha fazla d-allethrin alan hayvanlarda, karaciğer ağırlığında artma gözlenmiş ve 4000 mg/kg dozda alanlarda, glutamin-oksaloasetik ve glutamin-pyruvik asit transaminaz aktiviteleri yükseldiği belirlenmiştir.

D-allethrinle yapılan başka çalışmada ( 29 ) dişi ve erkek ratlar, 123 hafta boyunca 0, 125, 500 ya da 2000 mg/kg dozda d-allethrin ihtiva eden yemlerle beslenmişlerdir. 500 mg/kg'ı aşan seviyelerde azalmış

vücut ağırlığı, artmış karaciğer ve böbrek ağırlığı gözlenmiş ve bu seviyelerde glutamin-oksalasetik, glutamin-pyruvikasit transaminaz ve alkalın fosfataz aktivitesinin azaldığı bulunmuştur. Histopatolojik incelemede, 500 mg/kg ya da daha yüksek seviyelerde d-allethrin alan hayvanların karaciğerinde histositleri fagosite eden kristaller saptanmıştır.

Köpeklerin yiyeceklerine altı hafta boyunca 200, 1000 ya da 5000 mg/kg konsantrasyonda bioallethrin katılarak yapılan bir çalışmada ( 8 ), yüksek doz seviyelerinde genel vücut titremesi kaydedilmiştir. Vücut ağırlık kazancı 1000 mg/kg dozu alan erkeklerde ve 5000 mg/kg dozu alan her iki cinsiyette de azalmıştır. 1000 mg/kg ve 5000 mg/kg dozu alan erkeklerde ve 5000 mg/kg dozu alan dişilerde alkalın fosfatazın ortalama seviyelerinde devamlı bir yükselme kaydedilmiş ve 5000 mg/kg dozda hem dişi hem de erkeklerde SGPT'de yükselme gözlenmiştir. Histolojik inceleme, 1000 ve 5000 mg/kg dozda bioallethrin alan gruplardaki hem erkek hem de dişilerde hepatosellüler dejenerasyonu açığa çıkarmıştır. Bu, intrakanaliküler ve hepatosellüler pigmentasyonla ilişkili olup, benzer pigmentasyon renal korteksin tubular epitelyumunda da gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada ( 28 ) fare ve ratlar 6 gün boyunca, günde iki saat 20 mg/m<sup>3</sup>, 80 mg/m<sup>3</sup> ya da 160 mg/m<sup>3</sup> deotomisoldeki S-bioallethrin konsantrasyonlarına maruz bırakılmışlardır. En düşük konsantrasyonun iyi tolere edilmesine karşın, farelerde 80 mg/m<sup>3</sup> ya da 160 mg/m<sup>3</sup> dozlarda eksitasyon, kuyruk kaldırma, zıplama, salivasyon gibi toksik belirtiler, ratlarda da hafif salivasyon ve hemoraji meydana gelmiştir. Böylece S-bioallethrinin farelerde (80 mg/m<sup>3</sup>, 24 atmosferde 1 ölü ve 160mg/m<sup>3</sup>, 24 atmosferde 4 ölü), ratlardan daha toksik olduğu görülmüştür.

Başka bir çalışma da ( 21 ) 80 rat, 104 hafta boyunca 0, 100, 500, 1500 ya da 4500 ppm düzeyinde

## KAYNAKLAR

- 1- Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P (1994) : Neonatal exposure to a type-I pyrethroid ( bioallethrin ) induces dose-response changes in brain muscarinic receptors and behavior in neonatal and adult mice. Brain Res., 645: 318-324.
- 2- Audegond L, Collas E and Fournex R (1984a) : Esbiothrin. Primary dermal irritancy study in the male rabbit, Romainville, France, Roussel Uclaf, 12 pp ( Report No. RU-EBT-83315/A ) ( Unpublished proprietary data ).
- 3- Cheng V, Lee HR, Chen CS : Morphological changes in the respiratory system of mice inhalation of mosquito-coil smoke.
- 4- Diel F, Detscher M, Schock B, Enis M (1998) : In vitro effects of the S-bioallethrin on lymphocytes and bazofils from atopic and nonatopic subjects. Allergy, Nov; 53( 11 ) : 1052-9.
- 5- Diel F, Horr B, Borck H, Savtchenko H, Mitsche T, Diel E (1999) : Pyrethroids and piperonyl-butoxide affect human T-lymphocytes in vitro. Toxicology Letters, 107: 65-74.

esbiothrin içeren yemle beslenmiştir. 1500 ve 4500 ppm düzeyinde dişilerde, 4500 ppm düzeyinde ise erkeklerde vücut ağırlık kazancının düşmesi, 1500 ve 4500 ppm düzeyinde her iki cinsiyette serum aminotransferazlarda artma, 4500 ppm düzeyinde serum kolesterol seviyelerinde artma, 1500 ve 4500 ppm düzeyinde her iki cinsiyette karaciğer ağırlığında artma, karaciğer hücre hipertrofisi, fokal hücre dejenerasyonu ve nekrozis belirlenmiştir. Esbiothrin karışımının 4 yetişkin köpeğe, 52 hafta boyunca 0, 80, 400 ya da 2000 ppm düzeyinde yiyecekleriyle birlikte verilerek yapılan çalışmada, 2000 ppm düzeyinde her iki cinsiyette karaciğer ağırlığında artma, 80 ve 400 ppm düzeyinde erkeklerde, 2000 ppm düzeyinde her iki cinsiyette tiroid ağırlığında artma, 80, 400 ve 2000 ppm düzeyinde erkeklerde mandibular bezlerin genişlemesi, 2000 ppm düzeyinde her iki cinsiyette serum kolesterol seviyesinde artma ve 80 ile 400 ppm düzeyinde erkeklerde ve 2000 ppm düzeyinde her iki cinsiyette karaciğerde solgunluk ve kahverengi intrasellüler pigmentasyon bulunmuştur.

### Çevredeki organizmalara etkileri

Bioallethrin ve diğer allethrin türevleri balıklar için oldukça toksik olup, düşük sıcaklıklarda daha zehirlidir. Bundan dolayı soğuk su balıklarında, sıcak su balıklarından daha etkilidir ( 17 ). S-bioallethrin, allethrin türevleri içinde balıklar için en zehirli olanıdır. Bioallethrin ve S-bioallethrinin balıklar için genel olan LC<sub>50</sub> değeri 9 ile 90 µg/litre'dir.

Bioallethrin ve diğer allethrin türevlerinin ayrıca kurbağa yavruları, su artropodları, bal arıları (LD<sub>50</sub> 3-9 µ/arı ) ve birçok aquatik omurgasız için toksik olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bioallethrin türevi içeren sivrisinek kovucu elektrikli matların yaygın kullanımlarının, değişik vücut sistemlerinde istenmeyen etkilere neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

- 6- Dorman DC, Beasley VR (1991) : Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. Vet Hum Toxicol, 33: 238-43.
- 7- Eells JT, Bandettini PA, Holman PA, Propp JM (1992) : Pyrethroid insecticide-induced alterations in mammalian synaptic membrane potential. J Pharmacol Exp. Ther., 262: 1173-81.
- 8- Gupta A, Nigam D, Gupta AM, Shukla G S, Agarwal A K (1999) : Effect of Pyrethroid-based Liquid Mosquito Repellent Inhalation on the Blood-Brain Barrier Function and Oxidative Damage in Selected Organs of Developing Rats. J. Appl. Toxicol., 19: 67-72.
- 9- Griggs M P, Jefferson N D, Blair M and Spicer E J F (1982) : Bioallethrin. 6-month dietary toxicity study in dogs, IRDC Mattawan, Michigan, 69 pp ( Report No. IRDC-BA-406.034/A ) ( Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf ).
- 10- Hardy C J, Jackson G C, Lewis D J and Gopinath C (1984) : Esbiothrin (RU 27436). Acute inhalation toxicity in rats 4-hour exposure, Huntingdon, United Kingdom, Huntingdon Research Centre, 118 pp ( Report No. RSL-EBT-84.470/A ) ( Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf ).

- 11- Kadota T (1972) :** 90-day subacute toxicity study of Pynamin Forte on rats, Takarazuka, Research Department, Pesticide Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd ( Technical Report No. KT-70-0006 ) ( Proprietary data made available by Sumitomo Chemical Co., Ltd ).
- 12- Kaya S, Pirinçi İ, Bilgili A (1998) :** Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Medisan yayın serisi: 35, Ankara, s. 220.
- 13- Kaysen A and Sales A (1984) :** Esbiothrin. Acute dermal toxicity in male and female rabbits, Evreux, France, Centre International de Toxicologie, 36 pp ( Report No. CIT-EBT-430.84/A ) ( Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf ).
- 14- Kim IY, Shn JH, Kim HS, Lee SJ, Kang IH, Kim TS, Moon HJ, Chol KS, Moon A, Han SY (2004) :** Assessing Estrogenic Activity of Pyrethroid Insecticides Using In Vitro Combination Assays. Journal of Reproduction and Development, Vol. 50, No.2.
- 15- Liu WK and Sun SE (1988) :** Ultrastructural changes of tracheal epithelium and alveolar macrophages of rats exposed to mosquito coil smoke. Toxicol. lett. 41 (2): 145-57.
- 16- Mansee AH (2003) :** Long term effects of two smoke mosquito tablets on hematological and biochemical characteristics of rat blood. Alexandria Journal of Agricultural Reserch 48 (3) : 155-162.
- 17- Mauck WL, Olson LE, Marking LL (1976) :** Toxicity of natural pyrethrins and five pyrethroids to fish. Arch Environ Contam Toxicol., 4: 18-29.
- 18- Mitsche T, Borck H, Horr B, Bayas N, Hoppe HW, Diel F (2000) :** Pyretroid sendrom in an animal keper. Allergy (Copenhagen) 55(1):93-94.
- 19- Miyamoto J (1976) :** Degradation and metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. Environ. Health Perspect, 14: 15-28.
- 20- Miyamoto J, Kaneko H, Tsuji R, Okuno Y (1995) :** Pyrethroids, nerve poisons: How their risks to human health should be assessed. Toxicol Lett., 82-83: 933-40.
- 21- Morris S, (1997) :** Summary of Toxicology Data Esbiothrin. DPR Medical Toxicology.
- 22- Narahashi T (1989) :** The role of ion channels in insecticide action. In: Narahashi T, Chambers JE, eds. Insecticide action: from molecule to organism. Plenum Pres, 55-84.
- 23- Narahashi T (1996) :** Neuronal ion channels as the target sites of insecticides. Pharmacol Toxicol., 78:1-14.
- 24- Narahashi T, Carter DB, Frey J, Ginsburg K, Hamilton BJ, Nagata K, Roy ML, Song J-H, Tatebayashi H (1995) :** Sodium channels and GABA<sub>A</sub> receptor-channel complex as targets of environmental toxicants. Toxicol Let., 82-83: 239-45.
- 25- National Poisons Information Service (1998) :** Bioallethrin ( UKPID Monograph ), IPCSINTOX Databank.
- 26- Ray DE (1991) :** Pesticides derived from plants and other organisms. 13.2 Pyrethrum and related compounds. In: Hayes WJ, Jr., Laws ER, Jr. eds. Handbook of pesticide toxicology. Vol 2. San Diego, California: Academic Press ; 585-636.
- 27- RTECS. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1997) :** In: Tomes plus. Environmental Health and Safety Series I. CD-ROM. Vol 35. Washington DC: National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).
- 28- Sakamoto Y, Matsumoto K, Ogami H, Yoshimura M, Sano N and Shimada T (1975d):** Esbiol subacute inhalation toxicity tests in the mouse and rat (one-month), Osaka, Japan, Osaka University Medical School, 52 pp ( Report No. OU-SB-75.05.27/A ) ( Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf ).
- 29- Sato H, Arai M and Hagiwara A (1985) :** Chronic toxicity and oncogenicity study of Pynamin Forte in rats, Nagoya, Japan, Daiyu-kai Institute of Medical Sciences ( Technical Report No. KT-51-0058 ) ( Proprietary data made available by Sumitomo Chemical Co., Ltd ).
- 30- Shehata A, Taha M, İbrahim T, Seedeek A (1991) :** Toxopathological effects of Ezalo-mat on male albino mice. Egyptian Journal of Comparative Pathology and Clinical pathology 4 (1): 187-198.
- 31- Soderlund DM, Bloomquist JR (1989) :** Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides. Annu Rev Entomol, 34: 77-96.
- 32- Song J-H, Nagata K, Tatebayashi H, Narahashi T (1996) :** Interactions of tetramethrin, fenvalerate and DDT at the sodium channel in rat dorsal root ganglion neurons. Brain Res., 708: 29-37.
- 33- Song J-H, Narahashi T (1996) :** Modulation of sodium channels of rat cerebellar Purkinje neurons by the pyrethroid tetramethrin. J Pharmacol Exp Ther., 277: 445-53.
- 34- Şener S, Yıldırım M (2000) :** Veteriner Toksikoloji. Teknik yayıncılık, İstanbul, s. 163-164.
- 35- Talts U, Talts JF, Eriksson P (1998) :** Diferential Expression of Muscarinic Subtype mRNAs after Exposure to Neurotoxic Pesticides. Neurobiology of Aging, vol. 19, No. 6, pp. 553-559.
- 36- Talts U, Fredriksson A, Eriksson P (1998) :** Changes in Behavior and Muscarinic Receptor Density after Neonatal and Adult Exposure to Bioallethrin. Neurobiology of aging, Vol. 19, No.6, pp. 545-552.
- 37- Trainer VL, McPhee JC, Boutelet-Bochan H, Baker C, Scheuer T, Babin D, Demoute J-P, Guedin D, Catterall WA (1997) :** High affinity binding of pyrethroids to the alpha subunit of brain sodium channels. Mol Pharmacol., 51: 651-7.
- 38- Tsuchiyama H, Sugihara S, Kawai K, Itoh M, Meguro H, Hara N and Kubo T (1975) :** Electric mosquito mat, subacute inhalation toxicity tests in mice, Nagasaki, Japan, Nagasaki University Medical School, 77 pp ( Report No. NU-SB-75.08.24/A ) ( Unpublished proprietary data supplied by Roussel Uclaf ).
- 39- Vijverberg HPM, van den Bercken J (1982) :** Action of pyrethroid insecticides on the vertebrate nervous system. Neuropathol Appl Neurobiol., 8: 421-40.
- 40- WHO (1989) :** Environmental Health Criteria 87 ( International programme on chemical safety), IPCSINTOX Databank .
- 41- WHO ( 2003 ) :** Bioallethrin . FAO/WHO evaluation report 203 . World HealthOrganization, Geneva.