



Sentetik Piretroidlere Genel Bakış

Onur GÜNTAY^{1,*}, Hürsel ÇAY², Burçin DURUSEL², Yiğit TERZİ³

¹Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
Türkiye

³Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Sorumlu yazar e-mail: onurrguntay@gmail.com

doi: 10.17097/ataunizfd.691417

Geliş Tarihi (Received): 19.02.2020 Kabul Tarihi (Accepted): 03.04.2021 Yayın Tarihi (Published): 29.05.2021

ÖZ: Zararlılar ile mücadelede yenilikçi, etkili ve çevre dostu yöntemlerin geliştirilmesine karşı duyulan ihtiyaç, artan nüfus ve yetersiz altyapı nedeniyle gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde zararlı mücadelesinde kullanılan en yaygın insektisit gruplarından biri piretroidlerdir. Hızlı etki göstermesi, diğer insektisit gruplarına göre nispeten düşük memeli toksisitesi gibi birçok nedenden ötürü tüm dünyada yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu derlemede; piretroidlerin genel özellikleri, kimyasal yapıları, kullanım alanları, etki mekanizmaları ile dikkatsiz ve sık kullanım sonucu ortaya çıkan direnç sorunlarına değinilmiştir. Ayrıca bütün olumlu yönlerine rağmen, piretroidlerin kullanımı sonucu ortaya çıkan ekolojik zararlardan bahsedilmektedir. Piretroidlerin dikkatsizce ve bilinçsizce kullanımı, birçok ekolojik problemi de beraberinde getirmektedir. Doğada biriken bu toksik maddelerin kısa sürede, çevreci ve ekonomik olarak maliyeti düşük bir prosesle ortadan kaldırılması ülkelerin politikası haline gelmiştir. Biyodegradasyon bu alanda alternatif bir çözüm yoludur ve kontamine olmuş bölgelerin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Piretroid, Pestisit, Zararlılar, Biyodegradasyon, İnsektisit direnci

An Overview of Synthetic Pyrethroids

ABSTRACT: The need for developing innovative, effective and environmentally friendly methods of pest management is increasing day by day due to the overpopulation and insufficient infrastructure. One of the most common insecticide groups used in pest control is pyrethroids. It is widely preferred all over the world for many reasons such as its rapid effect and relatively low mammalian toxicity compared to other insecticide groups. In this review, we discussed the general properties of pyrethroids, their chemical structures, application areas, mode of actions and resistance problems caused by careless and frequent use. Despite all its positive aspects, ecological damage caused by the use of pyrethroids is mentioned. Due to the careless use of pyrethroids that are seen as harmless, it brings with it many environmental problems. It is the policy of many countries to eliminate these toxic substances in the environment in a short time, environmentally friendly and economically low-cost process. Biodegradation is an alternative solution and is used to improve contaminated areas.

Keywords: Pyrethroid, Pesticide, Pest, Biodegradation, Insecticide resistance

GİRİŞ

Popülasyonları belli bir seviyenin üzerine çıkan, mahsul/meyve/ürün verimlerinde ve depolanan ürünlerde ekonomik kayıplara neden olan, insan sağlığını tehdit eden veya bazı alanlarda (ev, depo gibi) bulunmaları rahatsızlık yaratan organizmalara zararlı tür denilmektedir (Omkar, 2018). Zararlılar taksonomik olarak böcekler, yabancı otlar,

kemirgenler, nematodlar, akarlar gibi farklı gruplar altında toplanabilirler. İnsan aktiviteleri, bu zararlı türlerin çoğalmasında ve istilasında büyük rol oynamaktadır. Bugün, dünya nüfusunun %55'inden fazlası şehirlerde yaşamaktadır ve bu oranın 2050 yılına kadar %68'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (United Nations, 2019). Entomologlar, insanlar ve

Bu makaleye atıfta bulunmak için / To cite this article: Güntay, O., Çay, H., Durusel, B., Terzi, Y., 2021. Sentetik Piretroidlere Genel Bakış. Atatürk Univ. Ziraat Fak. Derg., 52 (2): 201-223. doi: 10.17097/ataunizfd.691417

^aORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1318-633X> ^bORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2842-1611>

^cORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4537-5327> ^dORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-7508>



evcil hayvanlar için yaşam ve sağlık kalitesiyle yakından ilişkili olan zararlıları etkin bir şekilde kontrol etmek için sürdürülebilir uygulamalar geliştirmektedir (Zhu et al., 2016). Bu nedenle zararlı kontrolü insanlar, kurumlar ve ülkeler için zorunlu hale gelmektedir.

Zararlı türler ile mücadelede kullanılan birçok farklı savaşım yöntemi vardır. Fiziksel ve mekanik savaşım, kültürel savaşım, biyolojik savaşım ve kimyasal savaşım bunlara örnek olarak verilebilir. Zararlı türlerin mücadelesinde uzun vadeli başarı sağlanması için, ekonomik ve çevresel kaygıları gidermeye yönelik sürdürülebilir savaşım yöntemleri kullanılmalıdır. Bu nedenle en etkili savaşım yöntemlerinin seçildiği entegre mücadele yaklaşımları geliştirilmektedir. Entegre mücadele yaklaşımı, önleyici ve iyileştirici savaşım yöntemlerinin önce kullanılmasını ve yalnızca acil bir ihtiyaç olduğunda sentetik ilaçların uygulanmasını benimsemektedir (Green et al., 2020). Zararlı mücadelesinin başarısı, popülasyonları ve süreci sürekli izleyerek durumu takip etmeye dayanmaktadır (Dhang, 2014). Zararlı mücadelesinde amaç, popülasyonları ya da türleri yok etmek değil, kontrol altında tutmaktır.

Günümüzde zararlı türlerin mücadelesinde kimyasal mücadele yöntemleri daha çok tercih edilmektedir. Tarım ürünlerinde ekonomik kayıp oluşturan organizmalar ile mücadelede de kullanılan ve onları öldüren/kaçıran kimyasal ürünlere genel olarak pestisit adı verilir. Pestisitler, hedef organizmanın taksonomisine göre farklı isimlendirmelere sahiptir. Örneğin böceklere karşı kullanılan pestisitler insektisit, kemirgenlere karşı kullanılanlar rodentisit, yabancı otlar için olanlar ise herbisit olarak isimlendirilmektedir.

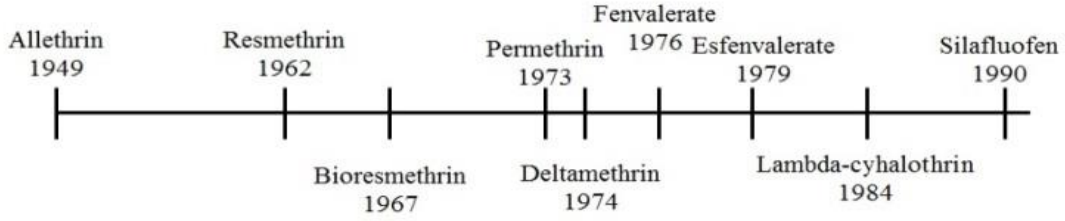
Insektisitler; halk sağlığında, tarımda ve veterinerlikte sıklıkla kullanılan kimyasal pestisitlerdir. Genellikle kimyasal yapılarına veya etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. IRAC (Insecticide Resistance Action Committee), insektisitleri etki mekanizmalarına göre 32 farklı grupta sınıflandırmaktadır. Etki mekanizması hala net olarak bilinmeyen birçok insektisit ise sınıflandırılmamış olarak bu listede yer almaktadır. Listede yer alan bazı insektisitler farklı ülkelerde farklı kullanım alanlarına sahiptir. İnsektisitlerin bir kısmının kullanımı, zararlı yan etkilerinden dolayı birçok ülkede yasaklanmıştır. İnsektisitler içerisinde sıklıkla kullanılan piretroidler, yıllarca dünya insektisit pazarının yaklaşık %20-25'ini oluşturmuştur ancak bu oran son yıllarda %17 seviyesine gerilemiştir (Khambay and Jewess, 2010).

Piretroidler Genel Özellikleri

Piretroidler, *Chrysanthemum* sp. (Asterales: Compositae) bitkilerinde bulunan insektisit özellikli 6 esterinin (piretrinler) moleküler yapılarının değiştirilmesiyle sentezlenmektedir. Bu bileşiklerin temel yapısal özellikleri iki İsviçreli kimyacı olan ve daha sonra kimya alanındaki öncü keşifleri için Nobel Ödülü'ne layık görülen Hermann Staudinger ve Leopold Ruzicka tarafından 1910-16 arasında aydınlatılmış ancak 1924'de rapor edilmiştir (Casida, 1980). Piretrum çiçekleri, vücut bitlerinin kontrolü için Kafkas kabileleri tarafından 1800'lerin başlarında kullanılmıştır (West, 1959). Çiçekler ticari olarak ilk kez 1828'de Ermenistan'da üretilmiştir. Daha sonra 1840'lı yıllarda Yugoslavya'da ve Japonya'da da üretime başlanmıştır. 1. ve 2. Dünya Savaşı sonrasında ise üretim Doğu Afrika'da merkezlenmiştir (West, 1959; Casida, 1980). İlk ticari piretrum bitkisi *C. cinerariifolium*, Compositae familyasından çok yıllık otsu bir bitkidir. Piretrinler, bu piretrum bitkilerinin aken salgı kanallarında yerleşirler, burada foto-kompozisyondan korunurlar ve çiçeklerle etkileşim içinde olup onlardan beslenen böcekler için toksik değildirler. Her bir çiçek yaklaşık 3-4 mg piretrin içermektedir (Casida, 1980).

Staudinger ve Ruzicka, 1910-16 yılları arasında, henüz insektisit etkisi olmayan yaklaşık 100 aday piretroid hazırlamıştır. Staudinger, Ruzicka, LaForge, Barthel ve Schechter, piretrin yapılarının bazı detaylarını düzelttikten sonra, bir allil grubunu, alkol kısmındaki pentadienil yan zinciri ile yer değiştirerek basit bir sentetik analog elde etmiştir. Keşfi 1949 yılında yapılan ve ilk ticari piretroid olan bu etken maddeye allethrin adı verilmiştir. Daha sonraki yıllarda yeni pek çok piretroid keşfedilmiştir (Casida, 1980). 1950'lerden bu yana zararlı türlerin kontrolü, entegre mücadele yöntemlerine piretroidler ve diğer birçok insektisitlerin dahil edilmesiyle hız kazanmıştır.

Sentetik piretroidler, 1940-1970 yılları arasında yoğun süren denemeler süresince test edilmiş ve tetramethrin, resmethrin gibi bileşikler geliştirilmiştir. Böcek öldürücü aktivitelerinin yüksek olmasından dolayı günümüzde dahi çeşitli alanlarda ticari böcek öldürücüler olarak kullanılmaktadırlar (Soderlund and Bloomquist, 1989). 1970'lerin ortasındaki permethrin ve deltamethrin keşfi (Şekil 1) ile, tarımsal alanlarda kullanıma elverişli fotostabilite özellikleri sayesinde piretroidler, bugünün baskın insektisit sınıflarından biri olarak kullanılmaktadır (Soderlund, 2008).

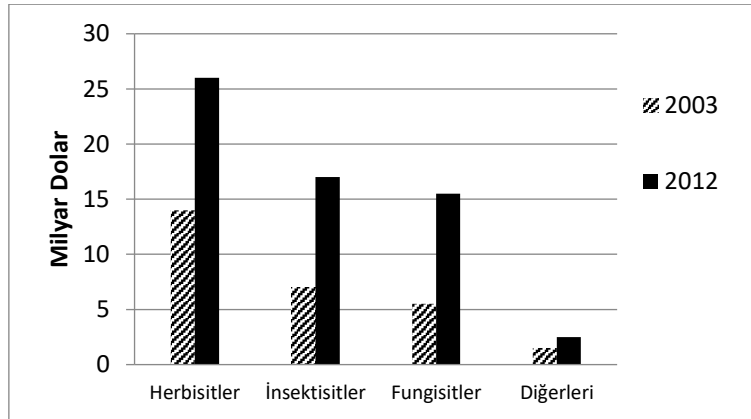


Şekil 1. Bazı piretroidlerin kronolojik keşfi
Figure 1. Chronological discovery of certain pyrethroids

Günümüzde piretroid grubu içerisinde 42 farklı etken madde bulunmaktadır, bunlar: Acrinathrin, allethrin, d-cis-trans allethrin, d-trans allethrin, bifenthrin, bioallethrin, bioallethrin s-cyclopentenyl, bioresmethrin, cycloprothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, gamma-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, beta-cypermethrin, theta-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyphenothrin [(1r)-trans-isomers], deltamethrin, empenthrin [(ez)-(1r)-isomers], esfenvalerate, etofenprox, fenpropathrin, fenvalerate, flucythrinate, flumethrin, tau-fluvalinate, kadathrin, pyrethrins (pyrethrum), halfenprox, phenothrin [(1r)-trans-isomer], prallethrin, resmethrin, silafluofen, tefluthrin, tetramethrin, tetramethrin [(1r)-isomers], tralomethrin, transfluthrin ve permethrin olarak sıralanabilir (IRAC, 2019).

1995 yılına kadarki verilere göre piretroid satış oranı, dünyadaki böcek ilacı pazarının ABD doları

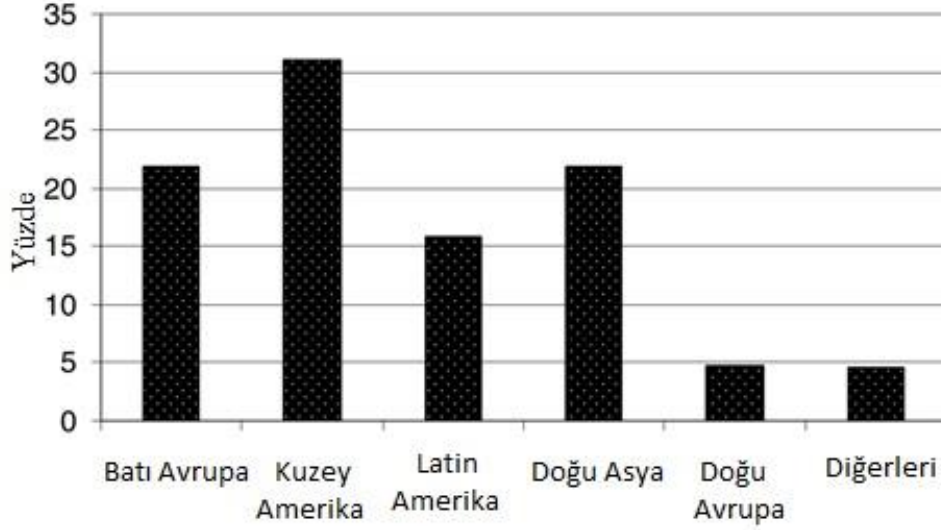
değerinin yaklaşık %23'ünü temsil edecek şekilde 2,1 milyar dolara yükselmiştir (Casida and Quistad, 1998) ancak 2005 yılına gelindiğinde bu satış oranı %17'ye gerilemiştir (Khambay and Jewess, 2010). Toplam küresel pestisit satışlarına bakıldığında 2002'de bir miktar düşerek yıllık yaklaşık 25 milyar dolara gerilemiş ancak 2003 yılında tekrar 26,7 milyar dolara yükselmiştir. Bu satışların neredeyse %50'sini herbisitler, %25'ini insektisitler ve %21,6'sını fungusitler ve diğer ürünler oluşturmaktadır (Şekil 2). Dünya pestisit harcamaları 2012'de yaklaşık 56 milyar dolar olarak gerçekleşmiştir (Atwood and Paisley-Jones, 2017). Dünya genelinde yıllık ortalama 3,3 milyon tondan fazla pestisit kullanılmaktadır (FAO, 2021). Ülkemizde ise 2001 yılında, 23 bin tona yakın pestisit üretilmiş, 2013 yılında ise bu rakam 35 bin tona yaklaşmıştır (Arslan ve Çiçekgil, 2018).



Şekil 2. 2003 ve 2012 yıllarındaki pestisit harcamaları
Figure 2. Pesticide sales in 2003 and 2012

Pestisit pazarında en büyük marketi Kuzey Amerika oluştururken, Doğu Asya, Batı Avrupa ve Latin Amerika kalan pazar payını yaklaşık oranlar (Şekil 3) ile bölüşmektedir (Matthews, 2016). 2002 yılında Türkiye'deki insektisit kullanımı 2,2 bin ton olarak belirlenmiştir (Delen ve ark., 2005). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) verilerine göre, 2018 yılında ise ülkemiz tarımsal alanlarında

60 bin tondan fazla pestisit kullanılmıştır ve bunların 16 bin tonunu insektisitler oluşturmuştur (FAO, 2021). 2015 yılı verilerine göre en yoğun ilaçlama yapılan tarımsal alanların olduğu bölgeler sırasıyla; Akdeniz, Ege, İç Anadolu, Marmara, Doğu Anadolu, Güney Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgeleridir (Arslan ve Çiçekgil, 2018).



Şekil 3. Bölgelere göre pestisit satışları (Matthews, 2016'dan değiştirilerek)
Figure 3. Pesticide sales by region (Modified from Matthews, 2016)

Piretroidler, hızlı etki gösteren, yüksek böcek öldürücü aktiviteye sahip ve düşük memeli toksisitesi nedeniyle birçok zararlı eklembecaklı türün mücadelesinde kullanılmaktadır (Rinkevich et al., 2013). Piretroidler çok başarılı pestisitlerdir, ancak kullanımıyla ilgili bazı problemler vardır. Doğal olarak oluşan esterler ışıkla kolayca bozulur ve bileşikler kararsızdır, bu da havaya ve güneş ışığına maruz kaldığında kolay ve hızlı oksidasyona yol açmaktadır. Bu durum yükseltgenme bileşiklerinin detoksifikasyonu sonucunu verir. Doğal piretroidler ayrıca onları hedef organizmada hızlı detoksifikasyona karşı savunmasız bırakan yapılar içerir. Bu özelliklerin bir sonucu olarak piretroidler, yağlı bir emülsiyon içinde stabilizatörler eklenerek kullanılmaktadır (Stenersen, 2004).

Piretroidlerin Kimyasal Yapıları

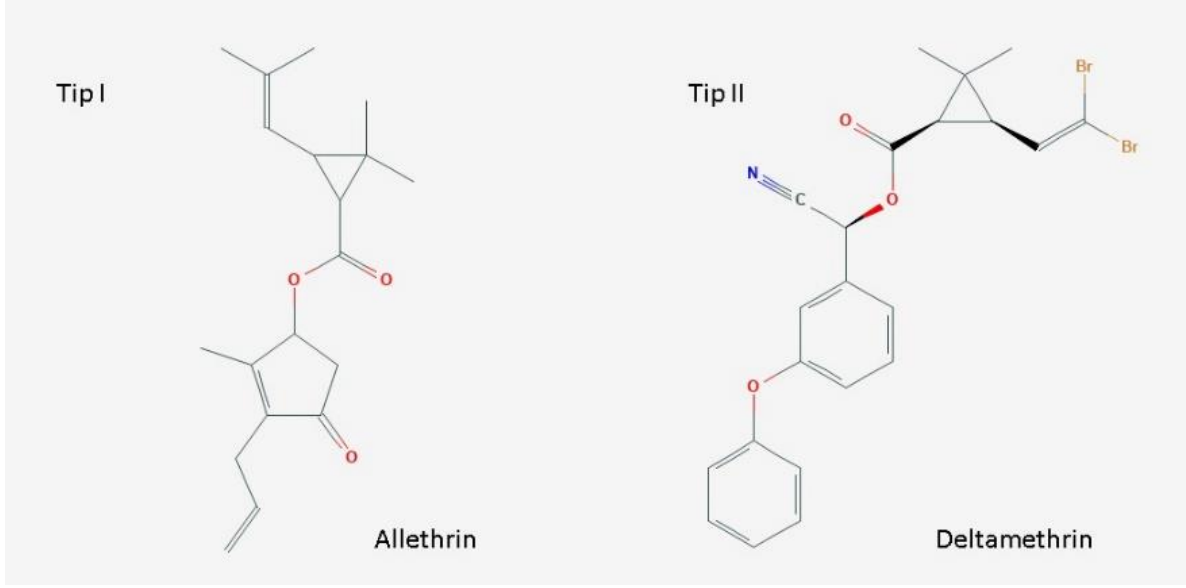
Bütün piretroidler, bir asit kısmı, bir merkezi ester bağı ve bir alkol kısmı içeren, suda neredeyse çözünmeyen, lipofilik bileşiklerdir (Perry et al., 1998). Bu bakımdan organoklorlu böcek öldürücülere benzerler, ancak çoğu organofosfatlı insektisitlerden farklıdır. Asit kısmı iki kiral karbona sahip olduğundan piretroidler tipik olarak stereoizomerik bileşikler (trans ve cis) olarak bulunur. Doğal piretrinlerin asit grupları 1R trans konfigürasyonundadır (Soderlund et al., 2002). Ek olarak, bazı piretroidler ayrıca alkol parçası üzerinde toplam sekiz farklı stereoenantiyomer sağlayan bir

kiral karbona sahiptir. Piretroidler stereo-spesifik olduğundan, sodyum kanalları üzerindeki etkileri, böcek öldürücü aktiviteleri ve memeli toksisiteleri bu kimyasal özelliklerine göre değişiklik gösterir. Trans izomerleri, genellikle cis izomerlerden daha az toksiktir, çünkü ester bağının hidrolizi yoluyla daha kolay metabolize edilebilirler (Costa, 2015; Smith et al., 2016).

Piretroidler, her biri farklı biyolojik aktiviteye sahip en az dört stereoizomer olarak bulunabilir. Rasemik karışımlar veya tek izomerler (örneğin deltamethrin) olarak pazarlanabilir ve farklı izomerler ticari önemlerini yansıtabilecek şekilde ayrı ortak isimlere sahip olabilir (Bradberry et al., 2005).

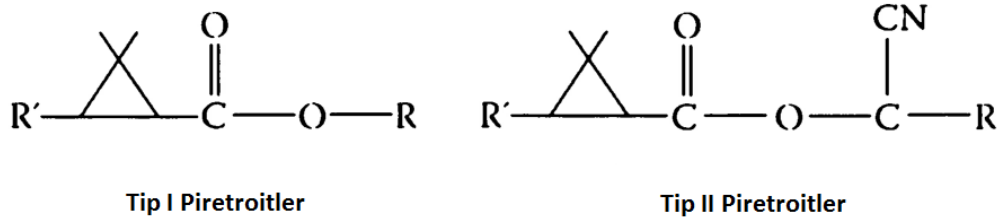
Ticari piretroid formülasyonlarının toksikolojisi, birlikte formüle edilen sinerjistler ile değerlendirilmelidir. Piperonil bütoksit (PBO), kullanılan en yaygın sinerjisttir. "Sinerjizm" terimi iki bileşimin birlikte, bireysel faaliyetlerinin toplamından daha uyumlu bir aktivite gösterdiği durumlar için kullanılır. Sıklıkla bu bileşenlerden biri ya daha az toksiktir ya da hiç toksik değildir ve diğer bileşen ile kullanıldığında aktiviteyi belirgin bir şekilde artırmaktadır (Perry et al., 1998).

Genel olarak, Tip I piretroidlerde bir α -siyano grubu bulunmazken (Şekil 4 ve 5), Tip II piretroidlerde α -siyano grubu bulunur (Scott and Matsumura, 1983; Soderlund, 2011; Yu, 2014; Costa, 2015).



Şekil 4. Tip I (solda) ve tip II (sağda) piretroid insektisitlerin yapısı. Gösterilen piretroidler allethrin ve deltamethrindir (National Center for Biotechnology Information, 2021)

Figure 4. Structure of type I (left) and type II (right) pyrethroid insecticides. The pyrethroids shown are allethrin and deltamethrin (National Center for Biotechnology Information, 2021)



Şekil 5. Tip I ve tip II piretroidlerin genel yapısı (Yu, 2014'den değiştirilerek)

Figure 5. General structure of type I and type II pyrethroids (Modified from Yu, 2014)

Metabolik stabilitenin artırılması için, birçok araştırmacının piretroidlerdeki ester bağlantısını değiştirmek temel amacı olmuştur. Nonester piretroidlerin önemli bir özelliği, balıklara karşı düşük toksisiteleleridir. Bununla birlikte, ester piretroidlerinin bile tarlalarda beklenenden daha düşük toksisite gösterdiği belirtilebilir. Nonester piretroidler henüz önemli bir ticari etki yapmamıştır (Khambay and Jewess, 2010). Permethrin, cypermethrin, deltamethrin gibi daha kararlı piretroidler, yapılarındaki düzeltmeler ile daha fotostabil hale getirilen bileşiklerdir (Perry et al., 1998).

Piretroidlerin Kullanım Alanları

Mevcut tahminler, gelecekteki nüfusun ve ekonomik büyümenin, yıllık 2 ila 4 milyar ton tahıl artışı da dahil olmak üzere mevcut gıda üretiminin iki katına çıkmasını gerektireceğini göstermektedir

(Tubiello et al., 2007). Hasat sonrası zararların ekonomik maliyeti, söz konusu zararlılardan kaynaklanan zararı tam olarak tahmin etmek zor olsa bile, her zaman bir risktir. Kullanılan tüm pestisitlere rağmen, böceklerin her yıl dünyanın gıda mahsulünün %45'inden fazlasını tahrip ettiği düşünülmektedir (Abhilash and Singh, 2009). Tropikal ülkelerde, yüksek sıcaklık ve nem nedeniyle zararlıların hızla çoğalması, mahsul kaybını daha da arttırmaktadır (Lakshmi, 1993).

Zararlı mücadelesinin insektisitler ile sürdürülebilirliği, direnç gelişimi ve sınırlı sayıda ticari insektisit çeşidi olmak üzere iki ana sınırlama ile karşı karşıyadır (Smith et al., 2016). Zararlı istilasını kontrol etmek için pestisitlerin vazgeçilmez kullanımı insan sağlığı ve çevre ile ilgili kaygıları ortaya çıkarmıştır. Bu endişeler, gelişmekte olan ülkelerde, tarım ilaçlarının bilinçsiz kullanılmasından

ve İyi Tarım Uygulamaları Mevzuatları'nı (İTU) benimsemekten dolayı daha belirgindir.

Pek çok piretroid, toprak zararlılarına [örneğin *Diabrotica balteata* (Coleoptera: Chrysomelidae)] karşı kontakt olarak yüksek aktivite sergilemesine rağmen, genellikle yüksek uçuculuğa sahip olmadıkları için (empenthrin hariç) geniş tarımsal alanlarda çok etki gösterememektedir (Elliott, 1977; Khambay et al., 1999). Buna rağmen tarımsal alan uygulamalarında diğer üç temel insektisit grubunun, yani organoklorluların, organofosfatların ve karbamatların en güçlü bileşiklerinden on kat daha etkilidirler (Elliott, 1977; Herve, 1985). Birçok üründe cıvz larvalara, özellikle pamuktaki *Heliothis* (Lepidoptera: Noctuidae) ile *Spodoptera* (Lepidoptera: Noctuidae) türlerine ve orman ağaçlarındaki bazı böceklere karşı oldukça etkililerdir. Ayrıca meyve, yağlı tohum, sebze gibi mahsullere zarar veren Coleoptera, Diptera ve Heteroptera türlerinin erginlerine, yumurtalarına ve larvalarına karşı da etkilidirler (Perry et al., 1998).

Insektisit emdirilmiş cibinlik uygulamaları (LLIN) için kullanılan tek insektisit sınıfı piretroidlerdir. Bu uygulama Afrika ülkelerindeki yerel halklar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca piretroidler, kapalı alan yüzey püskürtmede (IRS) kullanılan baskın insektisit sınıfıdır (Riveron et al., 2014). Günümüzde IRS, sıtma kontrolü gibi birçok uygulamada genellikle evlerin ve fabrikaların iç yüzeylerine (duvarlar, çatılar) püskürtülebilen

kararlı bir böcek öldürücü formülasyon ile uygulanmaktadır. Uygulamanın etkinliği sadece molekülün kimyasal yapısına ve özelliklerine bağlı değildir. Hedef türlerin ilaca karşı duyarlılığı, püskürtme malzemesinin kalitesi (doz dağıtımı ve kapsama alanı) ve kontakt alım gibi belirli faktörlere de bağlıdır. Bifenthrin, α -cypermethrin, deltamethrin, cyfluthrin ve etofenprox, Dünya Sağlık Örgütü'nün IRS için önerdiği piretroidlere örnek olarak gösterilebilir. Duman veya sise benzeyen çok ince damlacıklar oluşturmak için sıvı kimyasalın hızlı bir şekilde ısıtılmasıyla üretilen alan püskürtme/sisleme, bir diğer pestisit uygulama işlemidir. Sentetik piretroidlerin yanında doğal piretrum ekstraktları da bu işlem için kullanılmaktadır (Prato et al., 2011).

Ülkemizde çeşitli nedenlerden dolayı kullanımı yasaklanmış pek çok piretroid aktif maddesi bulunmaktadır. Bu nedenler arasında en önemlisi, hedef dışı organizmalar üzerindeki toksik etkileridir. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çevre Sağlığı Dairesi Başkanlığı tarafından yayımlanan, biyosidal ürünler içerisinde kullanımına izin verilen aktif maddeler listesi ile ülkemizde kullanılan aktif maddeler belirtilmektedir. Bu ürünler içerisinde bazı piretroidler de bulunmaktadır (Çizelge 1). Benzer şekilde, Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından, ülkemizde bitki koruma ürünü olarak kullanımı yasaklanmış aktif maddeler listesi de yayımlanmaktadır. Bu liste içerisinde pek çok piretroid yer almaktadır (Çizelge 2).

Çizelge 1. Türkiye'de Biyosidal Ürünlerde Kullanımı Onaylanan Piretroidlerin Listesi (Sağlık Bakanlığı, 2021)
Table 1. List of Pyrethroids Approved for use in Biocidal Products in Turkey (Ministry of Health, 2011)

Biyosidal Ürünlerde Kullanımı Onaylanan Piretroid Grubu Aktif Maddeler Listesi		
Aktif Madde İsmi	Onay Başlangıç Tarihi	Onay Bitiş Tarihi
Bifenthrin	01/02/2013	31/01/2023
Cyfluthrin	01/03/2018	28/02/2028
lambda-Cyhalothrin	01/10/2013	30/09/2023
Cypermethrin	01/06/2020	31/05/2030
alpha-Cypermethrin	01/07/2016	30/06/2026
Cyphenothrin	01/02/2020	31/01/2030
Deltamethrin	01/10/2013	30/09/2023
Etofenprox	01/07/2015	30/06/2025
Phenothrin	01/09/2015	31/08/2025
Transfluthrin	01/11/2015	31/10/2025
Permethrin	01/05/2016	30/04/2026

Bu listede yer almayan; tetramethrin, tetramethrin [(1R)- isomers], prallethrin, pyrethrin (pyrethrum) ve d-trans allethrin aktif maddeleri,

henüz değerlendirilmekte olduğundan ülkemizde kullanımlarına geçici olarak izin verilmektedir (Son Güncelleme: 28.05.2020).

Çizelge 2. Türkiye’de Bitki Koruma Ürünleri İçin Kullanımı Yasaklanan Piretroidler (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2021)**Table 2.** Pyrethroids Banned for Plant Protection Products in Turkey (Ministry of Agriculture and Forestry, 2021)

Bitki Koruma Ürünleri İçin Kullanımı Yasaklanan Piretroidler			
Aktif Madde İsmi	İthalatının Sonlandırılma Tarihi	İmalatının Sonlandırılma Tarihi	Kullanımının Sonlandırılma Tarihi
Bifenthrin	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
Bioallethrin	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
Cyfluthrin	31.08.2020	15.10.2020	30.09.2021
beta-Cypermethrin	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
Fenprothrin	30.06.2010	30.06.2010	31.08.2011
Fenvalerate	31.08.2009	31.08.2009	31.08.2011
Flucythrinate	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
Halfenprox	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
Resmethrin	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
Tralomethrin	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010
Permethrin	31.12.2008	31.12.2008	31.12.2010

Piretroidlerin Etki Mekanizmaları

Piretroid insektisitler, voltaj duyarlı sodyum kanalıyla (VSSC) etkileşime geçen nörotoksinlerdir (Ffrench-Constant and Benedict, 2000; Smith et al., 2016). Sodyum kanalları aktivasyona (açılış) ve ardından etkisizleştirme ve devre dışı bırakmaya (kapanmaya) maruz kalmaktadır. Kapalı ve açık durumlar arasındaki geçit geçişleri, elektrik uyarılarının üretilmesi ve yayılması ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Voltaj-duyarlı sodyum kanalları, her uyarılabilir hücre tipinde bulunan ve elektriksel aksiyon potansiyelini oluşturarak sodyum iyon geçirgenliğini arttıran kanal yapılarıdır (Hille, 2001). Voltaj kapılı sodyum kanalları, sinir sistemi ve diğer uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyellerinin başlatılması ve yayılması için gereklidir. Omurgalılarda sodyum kanalları nöron, glial, nöroendokrin, kalp ve iskelet kası hücrelerinde bulunurken, böceklerde sadece nöron hücrelerinde bulunmaktadır (Soderlund, 2005).

Böceklerde sodyum kanalları, yaklaşık 260 kDa’lık bir por yapısı olan α -alt birimine ve yardımcı tipE alt birimine sahiptir. Memeli sodyum kanallarında tipE alt birimi yerine, β -alt birimi yer almaktadır. α -alt birimi, her biri altı transmembran segmentten oluşan (S1-S6) dört homolog tekrar (I-IV) içerir (Şekil 6). Her tekrardaki S1-S4 segmentleri, voltaj sensörü olarak işlevsellik kazanmıştır. S5 ve S6 segmentleri ile S5 ve S6 segmentlerini birbirine bağlayarak halka oluşturan bölge ise (P bölgesi) por yapısını oluşturan alanları temsil etmektedir. Por yapısından sorumlu bu bölgelerde bulunan aminoasit dizilimi, seçici filtre (DEKA motifi) olarak isimlendirilir (Şekil 6) ve

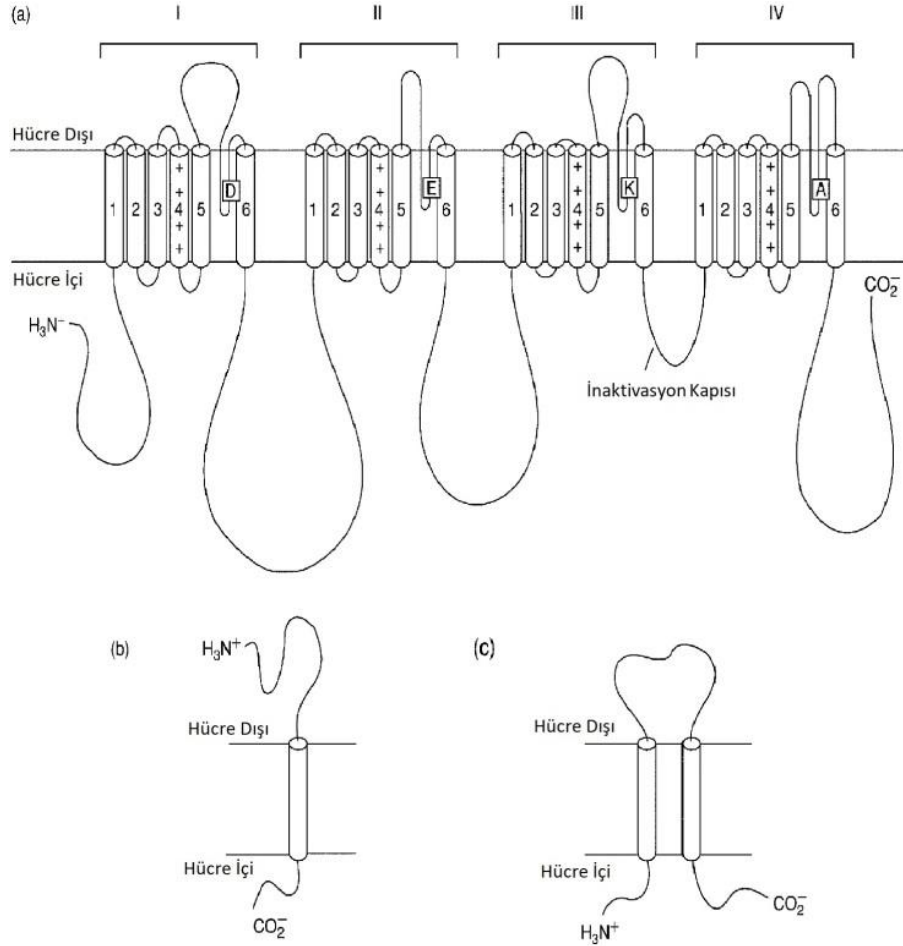
fonksiyonel sodyum kanal proteinine özgüdür. DEKA motifini oluşturan aminoasitlerden üçüncü ve dördüncü homolog domainler arasında ise inaktivasyon kapısı peptidi bulunmaktadır (Soderlund, 2005; Rinkevich et al., 2013).

Tip I piretroidlerin kullanımı, tüm vücudun titremesine, saldırgan davranışa, aşırı duyarlılığa ve ataksi ile karakterize edilen tremor tip sendromu (T) bandına neden olabilir. Kapalı durumdaki sodyum kanallarına bağlanmayı tercih ederler. Tip II piretroidler ise salivasyona, koreoatetoz salivasyon sendromuna (CS) ve memelilerde motor fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve genellikle açık durumdaki sodyum kanallarına bağlanmayı tercih etmektedir (Chrutek et al., 2018).

Böceklerde ilk defa sodyum kanalı α -alt birim geni olarak *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae) DNA kütüphanelerinden elde edilen dsscl geni öne sürülmüştür (Okamoto et al., 1987). dsscl lokusu, 2R kromozomu üzerindeki 60E5 sitogenetik bölgesinde bulunmaktadır (Adams, 2000). Özellikle pupa ve erginlerde dsscl kaynaklı transkriptler retina ve merkezi sinir sisteminde bol miktarda olmak üzere, neredeyse her nöronda gen ifadesi gerçekleşmektedir (Soderlund, 2005). Uzun bir süre dsscl sodyum kanalı geni olarak kabul edilmiştir, çünkü genel topolojisi ve dizisi bakımından omurgalı sodyum kanallarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak voltaj-duyarlı sodyum kanalları için iyon seçiciliğini belirleyen DEKA motifi (şekil 6), dsscl gen ailesinde korunmamıştır. Bunun yerine, dsscl ve ortologlarının tümü bir DEEA motifini içermektedir. *Xenopus* (Anura: Pipidae) oositlerinde yapılan dsscl kanallarının

fonksiyonel analizi, bu kanalların kalsiyuma karşı yüksek geçirgenliğe sahip yeni bir voltaj kapılı kation kanalını temsil ettiklerini ortaya koymuştur (Zhou et al., 2004; Zhang et al., 2011; Dong et al., 2014). Memeli sodyum kanallarının moleküler ve

fonksiyonel analizlerinden sonra elde edilen bilgiler ile günümüzde, böceklerdeki voltaj kapılı sodyum kanalı hakkında daha fazla bilgiye ulaşmak mümkündür (Catterall, 2000).



Şekil 6. Omurgalı ve böcek sodyum kanalı alt birimlerinin yapısının şematik gösterimleri. (a) Sodyum kanalı α -alt birimi, her biri altı hidrofobik transmembran segmenti içeren (1-6) dört dahili homolog domain (I-IV). Ayrıca, sodyum kanalı fonksiyonu ile ilgili diğer yapısal elemanlar da gösterilmiştir: voltaj sensörü oluşturan S4'deki çoklu pozitif yüklü tortular (+), por oluşturan bölgelerde bulunan seçici filtreyi (DEKA motifi) oluşturan dört amino asit ve üçüncü ile dördüncü homolog domainler arasındaki inaktivasyon kapısı peptidi. (b) Omurgalı sodyum kanalı yardımcı β -alt birimi. (c) Böcek sodyum kanalı yardımcı tipE alt birimi (Soderlund, 2005'den değiştirilerek)

Figure 6. Schematic representation of the structure of vertebrate and insect sodium channel subunits. (a) Sodium channel α -subunit, (1-6) four internal homologous domains (I-IV), each containing six hydrophobic transmembrane segments. Further structural elements related to sodium channel function are shown: multiple positively charged residues (+) in the voltage sensor-forming S4, four amino acids forming the selective filter (DEKA motif) in the pore-forming regions, and the inactivation gate between the third and fourth homologous domains peptide. (b) The vertebrate sodium channel auxiliary β -subunit. (c) Insect sodium channel auxiliary type E subunit (Modified from Soderlund, 2005)

İlk böcek sodyum kanalı geni (daha sonra DmNav olarak adlandırılan para geni) sıcaklığa duyarlı paralitik mutasyonlara dayanarak yine *D. melanogaster*'den klonlanmıştır. DmNav lokusu, *D. melanogaster*'in X kromozomu üzerindeki 14D'deki sitogenetik lokasyonda bulunmaktadır. DmNav lokusundan elde edilen genomik DNA ve cDNA klonlarının dizi analizleri, DmNav proteininin voltaj-duyarlı sodyum kanal proteini α -alt biriminin tüm yapısal özelliklerine sahip olduğunu ve omurgalılardaki ortoloğu ile %50'den fazla aminoasit dizisi benzerliği gösterdiğini ortaya koymuştur (Loughney et al., 1989; Soderlund, 2005).

Böcekler sadece tek bir işlevsel sodyum kanalı genine sahiptir (Soderlund, 2008). Bununla birlikte, böcek sodyum kanalı gen ifadesi gerçekleşirken, işlevsel ve farmakolojik olarak farklı özelliklerde birçok sodyum kanalı varyantları üretimine neden olan alternatif splicing ve RNA modifikasyon basamakları bulunmaktadır (Thackeray and Ganetzky, 1994; Thackeray and Ganetzky, 1995; Warmke et al., 1997).

Polimeraz zincir reaksiyonundaki (PCR) gelişmeler ve DmNav gen ürünlerinin voltaj-duyarlı sodyum kanal α -alt birim proteinleri olarak tanımlanması, birçok çalışma ve diğer eklem bacaklı türlerindeki para ortoloğu gen bölgelerinin araştırılması için bir fırsat sağlamıştır. Özellikle, piretroid grubu insektisitlere karşı dirence neden olan mutasyonların bu bölgelerde oluşması, para ortoloğu genler üzerinde yapılan çalışmalara da hız kazandırmıştır. Günümüzde, tam veya kısmi elde edilen genomik DNA veya cDNA dizileri ile en az 15 eklem bacaklı türünden para ortoloğu sodyum kanal genlerinin tanımlanması sağlanmıştır. Örneğin, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae)'da para ortoloğu olan Vssc1 (diğer adıyla Msc) geni, *Blattella germanica* (Blattaria: Blattellidae)'da para ortoloğu olan paraCSMA (diğer adıyla BgNav) geni ve *Periplaneta americana* (Blattaria: Blattidae)'da para ortoloğu olan PaNav1 geni tanımlanmıştır (Soderlund, 2005; Moignot et al., 2009; Dong et al., 2014).

Piretroid etki mekanizması, sodyum kanallarıyla etkileşim ve nöronlarda uzun süreli depolarizasyonun indüklenmesidir. Piretroidler, sodyum kanallarının açık durumda olduğu süreyi uzatır. Açma ve kapatma normalde bir impuls geçtiğinde milisaniyeden daha kısa sürede gerçekleşmelidir. Bununla birlikte, bir piretroid tarafından etkilendiğinde, kapanma geciktirilir ve kanalın kapatılması geciktiğinde sodyum sızmaktadır. Bu kuyruk akımı, tip 2 piretroidler için çok daha belirgindir ve dakikalarca sürebilir. Dinlenme potansiyeli elde edilemez ve impuls belirgin bir şekilde geçemez, ancak eylem potansiyeli eşliğine ulaşmak için daha düşük bir

potansiyel yükselişi gerekli olduğu için eylem potansiyelleri art arda gelmektedir (Stenersen, 2004).

Piretroid Direnci

Zararlılar ile mücadele sürecinde karşılaşılan en büyük sorunlardan birisi, kullanılan insektisitlere karşı gelişen direnç mekanizmalarıdır. Direnç "zararlı böcek popülasyonunun, ilaçla mücadele sırasında etiket tavsiyesine uygun olarak ve tekrarlı şekilde uygulanan ilaca karşı popülasyonun gösterdiği duyarlılıkta meydana gelen kalıtsal değişiklikler sebebiyle, popülasyon üzerinde beklenen kontrol seviyesine ulaşamaması" durumudur (Nauen, 2007). Tek tip insektisit uzun süreli ve sık kullanımı, dirençli bireylerin seçilimine neden olmakta ve zaman içerisinde popülasyonlardaki dirençli bireylerin frekanslarının artmasına neden olmaktadır (Rinkevich et al., 2013). Direnç mekanizmaları; davranışsal direnç, kütikula direnci, metabolik direnç ve hedef bölge duyarsızlığı olarak 4 ana başlık altında toplanabilir (Karaağaç, 2011).

Davranışsal direnç, böceklerin toksik bir maddeyi algılayarak o maddeden sakınmasıyla gerçekleşir. Böcekler, insektisitlerin uygulandığı alanlardan uzaklaşarak veya beslenmeyi bırakarak kendilerini bu kimyasallardan koruyabilirler. Oral yol ile alınan insektisit formülasyonları, böcek için çekici tat ve koku ile birlikte geliştirilmektedir. Aynı şekilde formülasyonlarda kullanılan bazı sinerjistler ile, böceğin kaçınma davranışlarının önüne geçilmektedir (Durmuşoğlu, 2013).

Kütikula direnci, böceklerin dış kısmında bulunan kütikülün, kimyasalların vücutlarına emilimi sırasında bir bariyer görevi görmesiyle gerçekleşir (Karaağaç, 2011). Kütikül tabakası daha kalın olan böcekler bu sayede özellikle kontakt etkili birçok insektisite karşı kütikula direnci kazanabilir.

Metabolik direnç, vücuda alınan insektisit böceklerdeki detoksifikasyon enzimleri yardımıyla biotransformasyona uğraması, toksik olmayan veya suda çözünen türevlerine indirgenip vücuttan dışarı atılması ile gerçekleşir (Hemingway and Ranson, 2000). Bu detoksifikasyon enzimleri 3 büyük aile altında toplanmaktadır. Bunlar sırasıyla, sitokrom P-450 sistemi (CYP-450/P450), esterazlar ve glutathion-S transferazlar (GST) olarak isimlendirilir (Yalçın, 2013). P450, esteraz ve GST enzimlerinin seviyelerindeki artışların özellikle sivrisineklerde piretroidlere karşı gelişen bir metabolik dirence neden olduğu bilinmektedir (Wondji et al., 2008; Sarkar et al., 2009; Gordon and Ottea, 2012; Yanola et al., 2015).

Metabolik dirence neden olan bu enzimlerin aktivitesi, hedef canlının gelişim safhasına bağlı olarak (larva, ergin gibi) değişebilir. Permethrin ile yapılan bir çalışmada, direnç durumlarının canlının

gelişim safhasına göre (larva, ergin) değişiklik gösterebileceği ortaya konmaktadır. Bu durumun, dirence neden olan bir genin ifadesinin canlıların sadece ergin öncesi döneminde gerçekleştiği için olduğu düşünülmektedir (Selvi et al., 2007). P450 genlerinin artan regülasyonu, ksenobiyotiklerin organizmalarda yer değiştirmesini önemli ölçüde etkileyebildiği için farmakolojik ve toksikolojik etkilerini değiştirebilir (Pavek and Dvorak, 2008).

Genellikle insan faktörüyle ortaya çıkan motorlu kara taşıtları, sanayi ve evsel atıklar tarafından oluşan sudaki ve havadaki kirletici ajanların, zararlı türlerdeki detoksifikasyon enzimlerini etkilediği ve bu durumun insektisitlere karşı metabolik dirence neden olduğu bilinmektedir (Kudom et al., 2015a). Bu durumda daha önce insektisit ile hiç yüzleşmeyen zararlı türlerinde bile metabolik direnç görülmesi mümkündür.

Sitokrom P450 genleri, çok çeşitli metabolik fonksiyonlara sahip olan geniş bir ailedir. Böceklerde bu enzimler konukçu bitki etkileşimlerinden ksenobiyotik dirence kadar birçok anahtar işlemde rol oynamaktadır (Feyereisen, 1999). İnsektisitlerin daha az zararlı maddelere dönüştürülmesinin ve sitokrom P450'lerin insektisit atılımının kolaylaştırılmasının, böceklerin kendilerini insektisitlere karşı savunmaları için kritik rol oynadığı bilinmektedir (Li et al., 2015). *D. melanogaster* ile yapılan çalışmada P450 geni olan CYP6G1'in tek bir haplotipinin, metabolik direnç ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Daborn, 2002). Bunun dışında yapılan birçok çalışmada her geçen gün yeni bir P450 geninin, direnç ile korelasyon gösterdiği keşfedilmektedir. CYP6A1, CYP12A1, CYP9A12, CYP9AQ, CYP4G7 ve CYP6B27 bu genlere örnek olarak gösterilebilir (Andersen et al., 1994; Guzov et al., 1998; Sabourault et al., 2001; Yang et al., 2008; Wen et al., 2009; Liang et al., 2015; Zhang et al., 2019).

Esterazların, piretroidlere karşı gelişen direnç ile ilişkili olduğu farklı zararlı türleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Hemingway and Ranson, 2000; Pavek and Dvorak, 2008). Dirençli böceklerdeki esterazlar insektisitlerle karşı, duyarlılara göre daha fazla etkileşime girmektedir (Karunaratne et al., 1995). Bu esterazlar, α/β hidrolaz üst ailesine ait altı protein ailesini içerir (Karaağaç, 2011). Esteraz ailesine ait genlerin çok fazla sayıda kopyalara sahip olduğu ve bu sayının dirençli bir böcek hücreye başına 20 olduğu tahmin edilmektedir (Hemingway et al., 1998).

Glutathion-S transferazlar, lipofilik bileşiklerin elektrofilik merkezlerine indirgenmiş glutatyonun nükleofilik bölgesine saldırarak geniş spektrumlu ksenobiyotik detoksifikasyonunda rol oynayan dimerik çok fonksiyonlu enzimlerdir. GST'lerin, piretroid metabolizmasında doğrudan bir rolü

olmamakla birlikte, oksidatif hasarı azaltarak ve piretroidler tarafından indüklenen lipit peroksidasyon ürünlerini detoksifiye ederek bu insektisit sınıfına direnç sağlamada bir rol oynadığı düşünülmektedir (Vontas, 2001). Dirençli sivrisineklerde, rodopsin benzeri (G protein-coupled receptors) GPCR geninin yıkılmasının, sivrisineklerin permethrin'e direncini azalttığını, ortaya çıkmıştır (Li et al., 2015). *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae) ile yapılan çalışmada glutathione-s-transferase epsilon 2 geninin (GSTe2) ifadesinin artması ile piretroidlere karşı çapraz direnç olduğu saptanmıştır (Riveron et al., 2014). Yine *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) ile yapılan bir çalışmada ise GSTe2 ortolojisindeki potansiyel bir allel varyasyonunun metabolik dirence neden olabileceği gösterilmiştir (Lumjuan et al., 2011).

Hedef bölge duyarsızlığı, normalde insektisitlere bağlanan proteinlerde doğrudan meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Hemingway et al., 2002). Hedef bölge duyarsızlığı (knockdown direnci – kdr), birçok canlı türde çalışılmış önemli bir piretroid direnç mekanizmasını temsil etmektedir (Miyazaki et al., 1996; Ingles et al., 1996; Daborn, 2002; Roditakis et al., 2006; Eleftherianos et al., 2007; Sonoda et al., 2008; Hopkins and Pietrantonio, 2010; Taskin et al., 2016). Piretroidlerin yaygın kullanımı, zararlı böcek türlerinde geniş ölçekte bir dirence sebep olmaktadır (Dong et al., 2014).

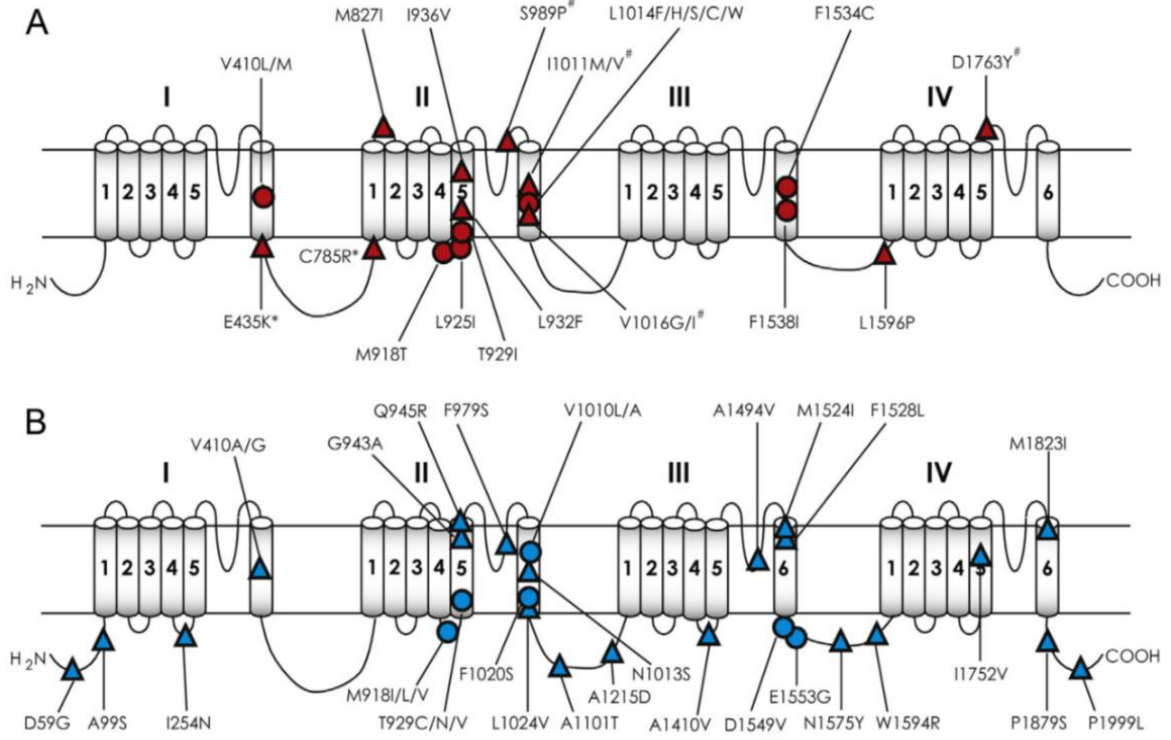
İlk defa kdr direnci, *M. domestica*'da tanımlansada, son yirmi yılda kdr mekanizması incelenerek, eklem bacaklı türlerinde 50'den fazla sodyum kanalı proteini ile ilişkili mutasyon ve piretroid direnci ile ilişkili çeşitli mutasyon kombinasyonları (Şekil 7) tanımlanmıştır (Martinez-Torres et al., 1999; Soderlund, 2008; Dong et al., 2014). Bu mutasyonların bazıları birden fazla türde tespit edilirken, bazıları sadece tek bir türde saptanmıştır.

1951 yılında Busvine tarafından yapılan çalışmada farklı *M. domestica* popülasyonlarında direnç durumları gözlemlenmiş ancak mekanizmaların net olarak bilinmemesinden ötürü bu duruma iyi bir açıklama getirilememiştir. 1965 yılında Tsukamoto ve çalışma arkadaşları, kdr direncinin, *M. domestica*'daki merkezi sinir sisteminin diklorodifeniltrikloroethan (DDT) duyarlılığını büyük ölçüde azalttığına dair deneysel kanıtlar sağlamıştır.

Farklı zararlı böcek türlerinde çok sayıda kdr direnç durumu bildirilmiştir. Ör: *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae) türünde giderek artan kdr direnci gözlemlenmiştir (Dong et al., 2014). Normalde öldüren bir insektisit dozunda hayatta kalan bir böcek için dirençli fenotipin doğrudan insektisit biyoassayleri ile izlenmesi

nispeten kolaydır. Bununla birlikte birçok durumda, dirençli fenotiplerden sorumlu olan gerçek moleküler

mekanizmalar ise hala bilinmemektedir (Hemingway et al., 2002).



Şekil 7. Eklem bacaklı türlerinde piretroid direnci ile ilişkili sodyum kanallarındaki mutasyonlar. *Xenopus* oositlerinde incelenmiş (A) ve incelenmemiş (B) mutasyonlar. Daireler birden fazla türde, üçgenler ise sadece tek bir türde tespit edilmiş mutasyonları göstermektedir. “#” ile gösterilen dört mutasyon, *Xenopus* ile incelenmiş ancak her türde dirence sebep olmamıştır. “*” ile gösterilen iki mutasyon, tek başına dirence neden olmazken L1014F veya V410M mutasyonları ile birlikte bulunduğu direnç oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Dong et al., 2014’den değiştirilerek)

Figure 7. Mutations in sodium channels associated with pyrethroid resistance in arthropod species. Examined (A) and unexamined (B) mutations in *Xenopus* oocytes. Circles indicate mutations identified in more than one species and triangles in only one species. The four mutations indicated by # incelen were examined by *Xenopus* but did not cause any resistance. The two mutations indicated by * do not cause resistance alone, but when combined with L1014F or V410M mutations, they contribute to resistance formation (Modified from Dong et al., 2014)

Eklem bacaklılardaki Vssc1, BgNav, DmNav gibi sodyum kanal α -alt birimi kodlayan genlerde gerçekleşen nokta mutasyonlarının, piretroidlere karşı direnç oluşturduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiş ve bu mutasyonlardan bazılarının *Xenopus* oositlerinde de ifadesi sağlanmıştır. Bunun yanında, tespit edilen birçok farklı nokta mutasyonunun da direnç ile ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir. Direnç ile ilişkisi gösterilen ilk nokta mutasyonu, IIS6 bölgesinde yer alan L1014F (1014. kodondaki lösin aminoasitinin fenilalanine dönüşmesi) mutasyonudur. *Xenopus* oositlerinde incelendiğinde, farklı varyasyonların farklı direnç seviyelerine neden oldukları görülmüştür. Örneğin

L1014F, L1014H ve L1014S mutasyonları Tip I ve Tip II piretroidlere karşı farklı şiddetlerde dirence sebep olmaktadır (Burton et al., 2011). Ayrıca, birden fazla kdr mutasyonunun bir arada görülmesi piretroidlere karşı gelişen direncin, bireysel mutasyonlara kıyasla daha etkili olduğu görülmektedir. Örneğin tek başına L1014F veya M918T mutasyonu, DmNav kanalının deltamethrine duyarlılığını 5-10 kat azaltırken, bu mutasyonların beraber olması durumunda duyarlılık neredeyse tamamen ortadan kalkmaktadır (Vais et al., 2000). Bu duruma super-kdr veya skdr adı verilmektedir.

Böcek sodyum kanalları piretroidlere karşı memeli sodyum kanallarından daha hassastır (Vais et

al., 2000). Hedef bölge duyarsızlığı PCR ile kolayca izlenebilirken, metabolik direnç karmaşık moleküler temelleri nedeniyle kolayca izlenememektedir (World Health Organization, 2012). Metabolik dirence neden olan aday genlerin, ayrıntılı moleküler ve yapısal temelleri ve direnç kazanımında nasıl rol oynadıkları henüz ayrıntılı bir şekilde aydınlatılmamıştır (David et al., 2005). Buna rağmen metabolik dirençte rol oynayan detoksifikasyon enzimlerinin inhibitörleri (PBO gibi) kullanıldığında direnç durumlarında meydana gelen değişiklikler, bu enzimlerin genel direnç durumuna katkı koyduğunu göstermektedir (Guntay et al., 2019).

İnsektisitlere dirençli *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) sivrisineklerinin fil hastalığına neden olan *Wuchereria bancrofti* (Spirurida: Filariidae) parazitini, insektisitlere duyarlı bireylere göre daha az enfekte ettiği ileri sürülmektedir (Mccarroll et al., 2000). Bu durum, insektisit direncinin direkt olarak vektör ilişkisini ortaya koyduğu için de oldukça önemlidir.

Hedef bölge duyarsızlığından farklı olarak doğadaki popülasyonların alandaki metabolik direncini kolayca tespit etmek için DNA tabanlı bir tanı aracı yoktur. Direncin erken aşamada tespit edilmesi ve izlenmesi için kontrol araçlarına ve kontrol programlarının rasyonel, kanıta dayalı direnç yönetim stratejileri tasarlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Riveron et al., 2014).

Ülkemizde, farklı organizmalardaki piretroid direnci ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Türkiye'nin farklı illerinde elde edilen ve pirinç biti olarak bilinen *Sitophilus oryzae* (Coleoptera: Curculionidae) popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalarda, deltamethrine karşı yüksek oranlarda direnç saptanmıştır (Yesir ve Koçak, 2017). Pamuk beyazsineği olarak bilinen *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) ile yapılan çalışmalarda, cipermethrine ve diğer farklı insektisitlere karşı direnç saptanmıştır (Bahşi ve ark., 2012). Salkım güvesi olarak bilinen ve üzüm bağlarındaki en önemli zararlılardan biri olan *Lobesia botrana* (Lepidoptera: Tortricidae) ile yapılan çalışmalarda, deltamethrine karşı bir direnç gelişiminin başladığı belirtilmiştir (Hatipoğlu ve ark., 2015). Halk sağlığında ve tarımsal alanlarda kullanılan piretroitlere karşı gelişen zararlı direnç durumları, her yıl raporlanmaktadır. Yeni çalışmalar ile biriken bu direnç raporları, ülkemizde tehlikenin ne kadar büyük olabileceğini göstermektedir.

Piretroidlerin Ekolojik Etkileri

Piretroidler, büyük ölçüde tarımsal ve tarımsal olmayan diğer faaliyetlerden dolayı karasal ekosisteme uygulanmaktadır. Hidrofobik özelliklerinden dolayı piretroidler, toprak

partiküllerine ve organik maddelere güçlü bir şekilde bağlanmaktadır (Bragança et al., 2019). Bu nedenle piretroidlerin uygulama alanlarından taşınması, rüzgar ve yeraltı suları gibi birkaç farklı yol dışında oldukça zordur. Aerobik toprak koşulları altında piretroid kalıcılığı oldukça değişkendir, örneğin cyfluthrin için yarılanma ömrü 11,5 gün iken bifenthrin için 96,3 gün olarak belirlenmiştir (Oros and Werner, 2005).

Sentetik piretroidlerin diğer insektisitlere göre daha güvenilir olduğu düşünülse de, bu bileşiklerin yaygın bir şekilde kontrolsüzce kullanılması çevresel açıdan problemler oluşturmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, çevrede biriken piretroid nedeniyle hedef olmayan sucul canlıların, arılar gibi diğer böceklerin ve mikroorganizmaların etkilendiğini göstermiştir. Ayrıca çevrede biriken piretroidler dolaylı yollardan insan sağlığını da tehdit etmektedir. Pestisit kalıntıları, insanların gıda zincirine girerek kronik toksisitenin oluşmasına neden olmaktadır (Gajendiran and Abraham, 2018; Ghazouani et al., 2019; Lu et al., 2019). Ülkemizde pestisit kalıntı analizleri 1959 yılında başlamıştır (Tiryaki, 2016). 1990-94 yılları arasında ve 1996-97 yıllarında iki büyük proje ile Türkiye genelinde çeşitli meyve ve sebzelede pestisit kalıntı analizleri yapılmış ve farklı oranlarda pestisit kalıntısına rastlanmıştır ancak bunların büyük çoğunluğu toleranslara uygun bulunmuştur (Delen ve ark., 2005). 2004 yılında Türkiye'de üretilen ballardaki piretroid kalıntısı varlığına dair yapılan bir çalışmada, balların analizinde insektisit kalıntılarına rastlanmaması, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından olumlu bir sonuç ortaya koymuştur (Daş ve Kaya, 2004). 2007 ve 2008 yıllarında ise Avrupa Birliği ülkelerine besin ve yem ihraç eden ülkeler içerisinde, ürünlerinde pestisit kalıntısı saptanan ülkeler arasında Türkiye 2. Sırada yer almıştır (Durmuşoğlu ve ark., 2010).

Toprak içerisinde biriken piretroid kalıntıları, toprak mikrobiyotasını ve biyolojisini olumsuz yönde etkilemektedir. Deltamethrin uygulaması sonrasında toprak enzimlerinin aktivitesinin olumsuz yönde etkilendiği ve genel toprak mikrobiyal aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (Munoz-Leoz et al., 2013). Piretroidler, azot fiksasyonunu ve nitrifiye edici mikroorganizmaları inhibe ederek, nitrifikasyonu engellemektedir (Cernohlavkova et al., 2009; Cycoń et al., 2010). Yüksek konsantrasyonlardaki λ -cyhalothrin'in, nitrifikasyon bakterileri üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Cycoń et al., 2006). Birbirleriyle yakın ilişkili içerisindeki nitrifikasyon ve amonifikasyon, bakteriler ile simbiyotik ilişki içerisindeki bitkiler için önemli bir biyolojik süreç olduğundan dolayı, bitkilere zarar verebilmektedir (Cycoń and Piotrowska-Seget, 2016; Das et al., 2016).

Piretroid Kalıcılığı ve Biyodegradasyonu

Piretroidler toprağa karıştığında transformasyon, degradasyon, sorpsiyon-desorpsiyon, rüzgar gibi etmenler ile havada hareket etme, bitki tarafından alınma, yüzey ve yeraltı sularına karışma gibi çeşitli etkenlerle karşılaşmaktadır. Bir pestisitinin doğadaki davranışlarını onun kimyasal yapısı, fiziksel özellikleri, formülasyon tipi, uygulama şekli, iklim ve toprak yapısı gibi çeşitli faktörler etkilemektedir. Doğadaki piretroidler abiyotik faktörler ile parçalanabilsede bu süreç yavaş ilerlemektedir. Doğadaki parçalanma süreçlerine ek olarak mikroorganizmaların da bu süreci etkilediği bilinmektedir. Toprakta bulunan mikroorganizmalar ile piretroidlerin parçalanmasının, steril toprak yapısına göre daha hızlı oldu saptanmıştır (Cycoń and Piotrowska-Seget, 2016; Kumar et al., 2018). İnsektisitlerin bulunduğu durumlarda topraktaki mikrobiyota değişebilmektedir. Bu değişikliklerin belirlenmesi için uzun süreli metagenomik çalışmalar rapor edilmektedir (Zhang et al., 2006).

Doğal ortamda piretroidler, volatilizasyon, fotoliz, hidroliz ve biyodegradasyon dahil olmak üzere birkaç prosesle parçalanabilir (Liu et al., 2010). Fotoliz, topraktaki piretroidler için önemli bir degradasyon yoludur ve toprağın özelliklerinden etkilenmektedir. Örneğin esfenvaleratinin farklı toprak sistemlerindeki yarılanma ömrü, ışısız koşullar altında önemli ölçüde artmaktadır. Karanlıkta 150 ila 553 gün yarılanma ömrü sürerken sürekli ışığa maruz bırakılan toprakta 7,8 ila 100 gün arasında değişmektedir (Katagi, 1991).

Biyodegradasyon, çevredeki piretroid toksisitesini azaltmak için pratik, aynı zamanda ekonomik ve çevre dostu bir yaklaşımdır (Thatheyus and Selvam, 2013). Biyodegradasyonun genellikle uygulama sonrasında piretroidlerin başarısını ve kalıcılığını belirleyen ana bir faktör olduğu düşünülmektedir (Guo et al., 2009). Araştırmacılar farklı taksonomik gruplara ait mikroorganizmaların, piretroidlerin ve diğer pestisitlerin biyodegradasyon potansiyeline sahip olduğunu (Çizelge 3) belirtmiştir (Jilani and Khan, 2006; Zhang et al., 2010; Chen et al., 2011a; Cycoń et al., 2013). Mikroorganizmalar, piretroidleri doğrudan metabolik veya ko-metabolik olarak degrade edebilmektedir (Zhang et al., 2010; Zhao et al., 2016; Huang et al., 2018; Bhatt et al., 2019; Chen and Zhan, 2019). Piretroidlerle kontamine olmuş bölgelerden piretroidleri degrade eden birçok fungus ve bakteri türü izole edilebilmektedir. Mikroorganizmalar piretroidleri karbon ve azot kaynağı olarak kullanmaktadır. Bakteri ve fungus türlerinin metabolik yeteneklerinin farklı oluşu, özellikle parçalanma sürecini etkilemektedir. Mikroorganizma çeşitliliği haricinde organizmaların kültür ortamları (toprak, su gibi) ve

üreme koşulları da (pH, sıcaklık, besin, piretroid miktarı gibi) piretroidlerin degradasyon sürecini etkilemektedir (Huang et al., 2018; Bhatt et al., 2019). Ayrıca piretroidlerin moleküler yapıları da parçalanma sürecini etkileyen parametrelerdendir. *Bacillus* (Bacillales: Bacillaceae), *Brevibacillus* (Bacillales: Paenibacillaceae), *Ochrobactrum* (Rhizobiales: Brucellaceae), *Pseudomonas* (Pseudomonadales: Pseudomonadaceae), *Serratia* (Enterobacteriales: Enterobacteriaceae) ve *Sphingobium* (Sphingomonadales: Sphingomonadaceae) genuslarına ait suşlarla yapılan çalışmalar sonucunda bu suşların piretroidleri aktif bir şekilde parçaladıkları rapor edilmiştir (Huang et al., 2018). Ülkemizde yapılan çalışmalarda deltamethrin ile kontamine ortamlardan alınan bazı böcek türlerinden izole edilmiş birçok bakteri suşu elde edilmiştir. Bu izolatlar, deltamethrin gibi piretroidlerin degradasyonu için kullanılabilir potansiyele sahiptir (Özdağ ve Algur, 2020).

Piretroidlerin degradasyonu genellikle karboksilesteraz enzimi yardımıyla ester bağlarının hidrolizi ile gerçekleşmektedir. Karboksilesterazlar; karbamatlar, organofosfatlılar ve piretroidler gibi çok sayıda ester içeren pestisitinin hidrolizine aracılık eden bir enzim ailesidir. Bugüne kadar *Bacillus cereus* SM3, *Aspergillus niger* ZD11, *Klebsiella* sp. ZD112, *Sphingobium* sp. JZ-1 suşları izole edilip piretroid parçalayan karboksilesteraz enzimleri saflaştırılmıştır. Piretroid parçalayan bu esteraz enzimleri geniş spektrumlu etkiye sahiptir (Gajendiran and Abraham, 2018; Huang et al., 2018). Ayrıca pestisit degradasyonu için fungal enzimler de bildirilmiştir.

Bazı fungal enzimler degradasyon işlemi sırasında esterleşmeyi, hidroksilasyonu, dehidrojenasyonu ve deoksijenasyonu katalize etmektedir. *A. niger* YAT, cypermethrin degradasyonu sırasında eterifikasyon reaksiyonu gerçekleştirmektedir (Deng et al., 2015). Genellikle bakteriler 5 ila 10 günlük bir süreçte degradasyon işlemini tamamlayabilirken fungus grupları 7 ila 30 gün içerisinde piretroidleri parçalama yeteneklerine sahiptir (Cycoń and Piotrowska-Seget, 2016).

Pek çok piretroidin hidrolizinden sonraki ara metabolitler, 3- fenoksi benzaldehit (3-PBA) veya 3- fenoksibenzoik asittir. Fakat bazı mikroorganizmalar farklı ara metabolik yol izlerine sahip olduğu için piretroid degradasyonunda oluşan ürünler türden türe değişkenlik gösterebilmektedir (Cycoń and Piotrowska-Seget, 2016; Bhatt et al., 2019). Genel olarak piretroidlerin parçalanma sürecini mikroorganizmalar hızlandırsada bu durum toprak mikrobiyotasına zarar verebilmektedir. Piretroidleri kullanabilme yeteneğindeki bakteriler diğer organizmalarla olan rekabette üstünlük sağlayarak dominant hale gelmekte ve üstün hale gelen

mikroorganizma türüyle birlikte başlayan yeni değişmesine neden olmaktadır. metabolik süreç toprağın içeriğinin ve yapısının

Çizelge 3. Kontamine alanlardan izole edilen piretroid degrede eden bazı bakteri ve funguslar ile, bunların sıvı ortamdaki degradasyon potansiyelleri

Table 3. *Pyrethroid degrading bacteria and fungi isolated from contaminated areas and their degradation potential in liquid medium*

Suş	İzolasyon kaynağı	Degrede olan piretroid	Optimum koşullar	Sonuçlar	Referans
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> OG2	Hamamböceği vücut mikroflorası (<i>Blatta orientalis</i>)	α -cypermethrin	pH 7 30 °C	Glukozun yokluğunda ve varlığında OG2'nin α -cypermethrin (100 mg/L) degradasyon etkinliği 10 günde sırasıyla %69.9 ve %81.3	(Gür et al., 2014)
<i>Ochrobactrum tritici</i> pyd-1	Piretroid kontamine olmuş toprak	Fenprothrin	pH 7 30 °C	Ortama eklenen 100 mg/L Fenprothrinin %90'ından fazlası 72 saatte parçalanmıştır.	(Wang et al., 2011)
<i>Bacillus licheniformis</i> B-1	Çay bahçesi toprağı, Çin	Cypermethrin	pH 7-7.5 30°C	Cypermethrinin %50'si (100 mg/L) 72 saat içinde parçalanmıştır.	(Liu et al., 2014)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> JQ-41	Piretroid uygulanan toprak	Cypermethrin, Deltamethrin, Bifenthrin, Cyhalothrin	pH 7 30°C	Sırasıyla her bir piretroid konsantrasyonu (50 mg/L), %87.2, %90.4, %70.1, %74.8 olacak şekilde 7 günde parçalanmıştır.	(Song et al., 2015)
<i>Acinetobacter baumannii</i> ZH-14	Aktif çamur, Singapur	Permethrin	pH 7 30°C	72 saat içinde %100 permethrin parçalanmıştır (50 mg/L).	(Zhan et al., 2018)
<i>Cladosporium</i> sp. HU	Piretroid üreten atık su arıtma sisteminden aktif çamur örneği, Çin	Fenvalerate, Fenprothrin, β -cypermethrin, Deltamethrin, Bifenthrin, Permethrin	pH 5–10 18–38 °C	Fenvalerate, fenprothrin ve β -cypermethrin 5 günde tamamen parçalanmıştır. Deltamethrin, bifenthrin ve permethrin, deney sonunda sırasıyla %94.6, %92.1 ve %91.6 oranları ile parçalanmıştır.	(Chen et al., 2011b)
<i>Trichoderma viride</i> 5–2	Kültür Koleksiyon Lab, New Delhi.	β - Cyfluthrin	pH 6.5 28 °C	<i>T. viride</i> 5-2, β - cyfluthrini 7 günde parçalamıştır.	(Saikia and Gopal, 2004)
<i>Candida pelliculosa</i> ZS-02	Atık su arıtma sisteminden aktif çamur örneği, Çin	Bifenthrin, Cyfluthrin, Deltamethrin, Fenvalerate, Cypermethrin, Fenprothrin	pH 7.2 32°C	Bifenthrin'in 100 mg / L konsantrasyonu 5 gün içinde tamamen parçalanmıştır. Cyfluthrin, deltamethrin, fenvalerate ve cypermethrin sırasıyla %94.8, %93.4, %93, %87.7 (50 mg/L) oranında 5 gün içinde parçalanmıştır. Fenprothrin %51 oranında 7 gün içinde parçalanmıştır.	(Chen et al., 2012)

Piretroidlerin Diğer Organizmalar Üzerindeki Etkileri

Pestisit adsorpsiyonunun, su ekosistemlerinde sediment ve organik madde fraksiyonları arasında değiştiği bilinmektedir (Perre et al., 2014). Pestisitlerin fizikokimyasal özellikleri, ekotoksosite değerleri ve ruhsatlandırma için kabul edilen konsantrasyon seviyeleri, pestisit kayıtları ile yasal olarak düzenlenmektedir (Stehle et al., 2018). Piretroidler su içerisinde oldukça düşük çözünürlüğe ve yüksek organik karbon-su ayrışma katsayılarına (KOC) sahiptir. Bu nedenle sudaki yarılanma

ömürleri, toprağa göre daha kısadır (Li et al., 2017). Bununla birlikte, yüksek hidrofobik özelliklerinden dolayı piretroidler, tutunmaları daha kolay olan suyun yüzey kısımlarında birikmektedir. Piretroidler model test organizması *Daphnia magna* (Diplostraca: Daphniidae) üzerinde diğer insektisit gruplarına göre daha düşük toksisite göstermektedir (Spurlock and Lee, 2008). Ancak bazı araştırmacılara göre uzun süreli maruz kalma sonucu oluşan kronik toksisite riskinin gözardı edildiği düşünülmektedir (Morrissey et al., 2015). Deri yoluyla emilimleri oldukça azdır,

trans izomerlerinin metabolizması cis izomerlerine göre daha hızlıdır (Hüyük, 2015).

Sucul ekosistemlerde piretroid kontaminasyonu için kullanılan en yaygın indikatör organizma *Hyaella azteca* (Amphipoda: Hyalellidae)'dir. Özellikle tatlı su kaynaklarının kontaminasyonlarının belirlenmesi çok büyük önem taşımaktadır. Kuzeydoğu ABD'deki kentsel bölgelerde yer alan su yollarından toplanan sedimentlerin %76'sında pestisitlere rastlanmıştır ve %67'sinde biyolojik olarak erişilen piretroidler mevcuttur (Hartz et al., 2019). Ülkemizde meyve ve sebze yetiştirilmesi için önem arz eden Alanya'daki Alara Çayı sularında yapılan çalışmalarda; şubat, nisan ve haziran aylarında değişen oranlarda insektisit izine rastlanmıştır. Aynı çalışmada birçok aktif maddenin, yasaklı aktif maddeler listesinde olmasına rağmen çay sularında saptanması ise çarpıcıdır. Bu maddelerin, yasaklı olmadığı dönemlerdeki kullanıma bağlı bir birikme sonucu saptanması, olası bir neden olarak gösterilmiştir (Koçyiğit ve Sinanoğlu, 2019).

Sudaki kalıcılıkları kısa olmasına rağmen piretroidler birçok sucul organizma için toksik etki göstermektedir. Bu canlılar arasında en yüksek toksisite balıklar üzerinde gözlemlenmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda *Danio rerio* (Cypriniformes: Cyprinidae)'da LC50 değerleri deltamethrin, cypermethrin ve cyhalothrin için sırasıyla 0.5-1.0 µg/L (96 h), 1.94-3.56 µg/L (96 h), 0.119 µg/L (96 h) olarak belirlenmiştir (Koç et al., 2009; Ansari and Ahmad, 2010; Rodríguez-Estrada et al., 2016). Bunun en temel nedeni piretroidlerin metabolize edilmesinde büyük rol oynayan ve esteraz enzim ailesi içerisinde yer alan hidrolaz enzimlerinin balıklarda bulunmamasıdır. Balıklar üzerindeki nörotoksik etkilerinin yanında piretroidler, hücrel ve dokusal deformasyonlara, oksidatif strese ve gelişim bozukluklarına neden olmaktadır (Ullah et al., 2019).

Piretroidler, kırmızı pençe kerevit olarak bilinen *Cherax quadricarinatus* (Decapoda: Astacidae) juvenilleri gibi farklı sucul omurgasızlara karşı (Yuan et al., 2019) ve omurgalı larvalarına karşı oldukça toksiktir. Örneğin deltamethrin ve cypermethrinin, *Physalaemus gracilis* (Anura: Leiuperidae)'in larvalarına karşı yüksek oranda toksik olduğu göstermiştir (Vanzetto et al., 2019).

Piretroidler böceklerle, diğer omurgalı hayvanlara göre 2250 kat daha toksiktir. Bunun nedeni böceklerin daha hassas, boyut olarak küçük yapıda sodyum kanallarına ve daha düşük vücut sıcaklığına sahip olmalarıdır (Chrutek et al., 2018). Arılar özellikle tarımsal alanlarda sıklıkla bulunan tozlaştırıcı ajanların başında gelmektedir. Bu nedenle tarımsal alanlara uygulanan piretroidlerden en çok arılar etkilenmektedir. *Apis mellifera* (Hymenoptera:

Apidae) gibi ekolojik ve ekonomik önemi olan bal arılarına karşı piretroidler düşük konsantrasyonlarda davranış bozukluğuna (haberleşme, çiftleşme, beslenme vb.) ve yüksek konsantrasyonlarda ise toksik etkiye neden olmaktadır (Palmquist et al., 2012). Arılar piretroidleri, en fazla polen ve nektar gibi yapılardan, beslenme sırasında metabolik yol ile bünyelerine alırlar. Yapılan çalışmalarda deltamethrin için 210 mg/L ve bifenthrin için 60 mg/L üzerindeki konsantrasyonların, arılarda lethal etki gösterdiği belirlenmiştir (Dai et al., 2010). Bal arısı ölümleri üzerine ülkemizde yapılan bir çalışmada, Çukurova bölgesinde çok sayıda ölü arı numunesi çalışılmış ve piretroidlerin Çukurova bölgesindeki arı ölümlerinde rol oynamadığı belirlenmiştir (Seğmenoğlu, 2020). Piretroidler, kuşlara karşı öldürücü etkiye sahip değildir, ancak kuşlar tarafından oral yolla alındığında akut toksisiteye neden olabilir (Bradbury and Coats, 1989).

Böcek sinir sistemini hedef alan insektisitler, yapılarındaki benzerlik nedeniyle memelileri de etkilemektedir (Marrs, 2012). Sentetik piretroidler, parenteral olarak uygulanmadığı sürece hem ağızdan hem de transdermal olarak zayıf bir şekilde emildikleri için nadiren sistemik toksisite üretmektedir. Piretroidler insanlarda, periferik sinirlerin sodyum kanallarını etkileyerek parestezi denilen yanma, karıncalanma, uyuşma hissi gibi duyu bozukluklara yol açmaktadır (Gammon et al., 2012). Bunun yanında hamileliğin erken döneminde sıklıkla böcek ilaçlarına maruz kalmanın, olumsuz doğum sonuçları riskini artırabileceğini göstermektedir (Jaacks et al., 2019).

SONUÇ

Gelişmekte olan ülkelerde kentleşme süreci, sağlık hizmetlerine düşük erişim, uygun su teminindeki zorluklar ve gecekondulaşma gibi sorunları da beraberinde getirmektedir (Nkya et al., 2013). Bu durum, insan ile birlikte yaşamaya adapte olan bazı zararlı türlerin popülasyonlarının artmasına ve birçok hastalığın da bu zararlılar ile yayılmasına olanak sağlamaktadır. İnsan yapımı üreme alanları, zararlıların sayılarının çoğalması için uygun ortamlar yaratmaktadır. Kentleşmenin bir diğer olumsuz etkisi de çevresel kirliliktir. Trafik, sanayi, petrol ve evsel atıkların neden olduğu kirleticiler, şehir atmosferinde ve aynı zamanda nehir ve gölet gibi su kaynaklarında çözünmüş veya organik madde parçacıklarına adsorbe edilmiş halde yüksek konsantrasyonlarda birikmektedir. Bu kirleticilerin bazıları, zararlılar için temel besin kaynağını oluştururken, bazıları da zararlı türlerdeki metabolik direnç seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Zararlı mücadelesini gerçekleştiren kurum ve kuruluşlara bu nedenle büyük bir görev düşmektedir.

Bitkiler kendilerini diğer rakiplerine ve otoburlara karşı korumak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Bunlar arasında, alkaloitler, siyanojenik glikozitler, kumarinler, terpenoidler, fenolik bileşikler veya tanenler gibi allelokimyasalların üretimi, böceklere karşı savunmalarında merkezi bir rol oynamaktadır (Després et al., 2007). Bitkilerin bu özellikleri sayesinde, yüzyıllardır insanlar tarafından tıbbi amaç dışında, bitkiler zararlı türlerin mücadelesinde de kullanılmış ve başarıya ulaşılmıştır. Günümüzde bitkisel pek çok ticari ürün geliştirilmekte ve çevresel olarak daha verimli bir zararlı mücadelesi sağlamaktadır.

1970'lerden 2000'lere kadar dünyadaki birçok kimya ve biyokimya şirketi, yeni piretroid arayışları içerisinde binlerce patent başvurusu yapmıştır (Matsuo, 2019). Piretroidlere karşı gelişen direnç sorunu nedeniyle, potansiyeli yüksek birçok piretroid, benzer etki mekanizmasına sahip olduğu için günümüzde kullanılamamaktadır. Bunun yanında biyolojik mücadele gibi daha çevreci savaşım yöntemlerinin kullanımı da giderek artmaktadır. Hızla gelişmekte olan teknoloji sayesinde, zararlı mücadelesinde artık genetik mühendisliği gibi daha yenilikçi yaklaşımlara yönelim artmaktadır.

Diğer insektisit grupları içerisinde piretroidler düşük konsantrasyonlarda etkili sonuçlar vermesi, ışıkla kolay bozunması, düşük memeli toksisitesi gibi birçok avantajı sayesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Normal ve dirençli sodyum kanalı özelliklerinin elektrofizyolojik çalışmalar ile daha anlaşılabilir hale gelmesi ile birçok yeni insektisit ortaya çıkması ve direnç probleminin önüne geçilmesi mümkün olabilir (Pittendrigh et al., 1997). Sodyum kanalı yapısının aydınlatılması ile piretroid bağlanma bölgelerinin keşfi ve bu bölgelerde meydana gelebilecek olası mutasyonların (Soderlund and Knipple, 2003) direnç durumu ile gösterdiği korelasyonlar keşfedildikçe, gerçekleştirilecek mücadele yöntemleri daha başarılı bir şekilde uygulanabilir.

Çoğu durumda, bir popülasyon içindeki başlangıçta düşük frekanslardaki direnci saptamak veya bir eşik direnç frekansında alternatif pestisitlerin kullanımı konusunda mücadele stratejileri geliştirmek için direnç gen frekanslarının ayrıntılı tahminleri gereklidir. Direnç durumlarının belirlenmesi tek başına yeterli olmamaktadır ve sürekli izlenmesi gereken dinamik bir süreçtir. Bu nedenle mücadele stratejilerinin, değişen direnç durumları ile sürekli güncellenmesi gerekmektedir.

Metabolik direncin, farklı gelişim safhalarında farklı şekilde etki ettiği göz önüne alındığında (Hardstone et al., 2007), mücadele stratejisi belirlenirken hedef zararlı türün gelişim safhaları iyi bilinmeli ve uygun insektisit seçimi yapılmalıdır. Farklı piretroidlere karşı gelişen direnç durumları

arasında belirgin bir fark olabilmektedir (Kudom et al., 2015b). Bu durumda yapısal olarak daha stabil bir piretroid kullanıldığında zararlıların onu metabolize etmesi de giderek zorlaşmaktadır.

Tarımsal alanlarda ve halk sağlığında kullanılan pestisitlerin, rüzgar ve yer altı suları gibi etkenler ile birlikte taşınması ve farklı alanları kontamine etmesi mümkündür. Bilinçsiz yapılan uygulamalar bu nedenle beklenen etkiyi sağlayamadığı gibi çevreye büyük zararlar vermektedir. Doğada biriken pestisitlerin mikroorganizmalar ile parçalanması ve toksik olmayan formlara dönüştürülmesi ile, kontamine olmuş alanların iyileştirilmesi sağlanabilir. Tatlı su kaynakları ve tarımsal alanlardaki toprağın iyileştirilmesinde kullanılan biyodegradasyon prosesleri hem ekolojik hem de ekonomik sonuçları ile oldukça kullanışlıdır. Piretroidlerin biyodegradasyonunda kullanılması için günümüzde birçok yeni bakteri ve fungus türleri üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. İleriki yıllarda, insektisit direnç mekanizmalarının tamamen aydınlatılması ve etki mekanizmaları ile hedef yapıların ayrıntılı çalışılması, gelişmiş strateji yöntemlerinin ortaya çıkmasını sağlayarak daha verimli bir zararlı mücadelesine olanak sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkıları

Yazarlar, makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Abhilash, P., Singh, N., 2009. Pesticide use and application: An Indian scenario. *J. Hazard. Mater.*, 165 (1-3): 1-12.
- Adams, M.D., 2000. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 287 (5461): 2185-2195.
- Andersen, J.F., Utermohlen, J.G., Feyereisen, R., 1994. Expression of housefly CYP6A1 and NADPH-Cytochrome P450 reductase in *Escherichia coli* and reconstitution of an insecticide-metabolizing P450 system. *Biochem.*, 33 (8): 2171-2177.
- Ansari, B.A., Ahmad, M.K., 2010. Toxicity of synthetic pyrethroid Lambda cyhalothrin and neem based pesticide neem gold on Zebra fish *Danio rerio* (Cyprinidae). *Glob. J. Environ. Res.*, 4: 151-154.
- Atwood, D., Paisley-Jones. C., 2017. Pesticides Industry Sales and Usage 2008-2012 Market Estimates. Biological and Economic Analysis Division, Office of Pesticide Programs, Office

- of Chemical Safety and Pollution Prevention, EPA, 24 p.
- Bahşi, Ş.Ü., Dağlı, F., İkten, C., Göçmen, H., 2012. Antalya ve ilçelerinden toplanan *Bemisia tabaci* (Gennadius) (Hemiptera: Aleyrodidae) populasyonlarının Acetamiprid, Chlorpyrifos-ethyl ve Cypermethrin'e karşı duyarlılık düzeyleri. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 25(1): 17-22.
- Bhatt, P., Huang, Y., Zhan, H., Chen, S., 2019. Insight into microbial applications for the biodegradation of pyrethroid insecticides. *Front. Microbiol.*, 10: 1778.
- Bradberry, S.M., Cage, S.A., Proudfoot A.T., Vale, J.A., 2005. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol. Rev.*, 24 (2): 93-106.
- Bradbury, S.P., Coats, J.R., 1989. Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Rev. Environ. Contam. T.*, 108: 133-177.
- Bragança, I., Mucha, A.P., Tomasino, M.P., Santos, F., Lemos, P.C., Delerue-Matos, C., Domingues, V.F., 2019. Deltamethrin impact in a cabbage planted soil: Degradation and effect on microbial community structure. *Chemosphere*, 220: 1179-1186.
- Burton, M.J., Mellor, I.R., Duce, I.R., Davies, T.E., Field, L.M., Williamson, M.S., 2011. Differential resistance of insect sodium channels with *kdr* mutations to deltamethrin, permethrin and DDT. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 41 (9): 723-732.
- Busvine, J.R., 1951. Mechanism of resistance to insecticide in houseflies. *Nature*, 168 (4266): 193-195.
- Casida, J.E., 1980. Pyrethrum flowers and pyrethroid insecticides. *Environ. Health Perspect.*, 34: 189-202.
- Casida, J.E., Quistad, G.B., 1998. Golden age of insecticide research: past, present, or future?. *Annu. Rev. Entomol.*, 43 (1): 1-16.
- Catterall, W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms. *Neuron*, 26 (1): 13-25.
- Cernohlavkova, J., Jarkovsky, J., Hofman, J., 2009. Effects of fungicides mancozeb and dinocap on carbon and nitrogen mineralization in soils. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 72:80-5.
- Chen, S., Hu, Q., Hu, M., Luo, J., Weng, Q., Lai, K., 2011a. Isolation and characterization of a fungus able to degrade pyrethroids and 3-phenoxybenzaldehyde. *Bioresour. Technol.*, 102 (17): 8110-8116.
- Chen, S., Lai, K., Li, Y., Hu, M., Zhang, Y., Zeng, Y., 2011b. Biodegradation of deltamethrin and its hydrolysis product 3-phenoxybenzaldehyde by a newly isolated *Streptomyces aureus* strain HP-S-01. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 90 (4): 1471-1483.
- Chen, S., Luo, J., Hu, M., Geng, P., Zhang, Y., 2012. Microbial detoxification of bifenthrin by a novel yeast and its potential for contaminated soils treatment. *PLoS One*, 7 (2): e30862.
- Chen, S., Zhan, H., 2019. Biodegradation of Synthetic Pyrethroid Insecticides. In: Arora PK (ed) *Microbial Metabolism of Xenobiotic Compounds*. Springer, Singapore, pp. 229-244.
- Chrutek, A., Hołyńska-Iwan, I., Dziembowska, I., Bogusiewicz, J., Wróblewski, M., Cwynar, A., Olszewska-Słonina, D., 2018. Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina*, 54 (4): 61.
- Costa, L.G., 2015. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. *Handb. Clin. Neurol.*, 131: 135-148.
- Cycoń, M., Piotrowska-Seget, Z., Kaczyńska, A., Kozdrój, J., 2006. Microbiological characteristics of a sandy loam soil exposed to tebuconazole and λ -cyhalothrin under laboratory conditions. *Ecotoxicology*, 15:639-46.
- Cycoń, M., Piotrowska-Seget, Z., Kozdrój, J., 2010. Microbial characteristics of sandy soils exposed to diazinon under laboratory conditions. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 26:409-18.
- Cycoń, M., Piotrowska-Seget, Z., 2016. Pyrethroid-degrading microorganisms and their potential for the bioremediation of contaminated soils: A review. *Front. Microbiol.*, 7: 1463.
- Cycoń, M., Żmijowska, A., Piotrowska-Seget, Z., 2013. Enhancement of deltamethrin degradation by soil bioaugmentation with two different strains of *Serratia marcescens*. *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, 11 (5): 1305-1316.
- Daborn, P.J., 2002. A single P450 allele associated with insecticide resistance in *Drosophila*. *Science*, 297 (5590): 2253-2256.
- Dai, P.-L., Wang, Q., Sun, J.-H., Liu, F., Wang, X., Wu, Y.-Y., Zhou, T., 2010. Effects of sublethal concentrations of bifenthrin and deltamethrin on fecundity, growth, and development of the honeybee *Apis mellifera ligustica*. *Environ. Toxicol. Chem.*, 29 (3): 644-649.
- Das, R., Das, S.J., Das, A.C., 2016. Effect of synthetic pyrethroid insecticides on N₂-fixation and its mineralization in tea soil. *Eur. J. Soil. Biol.*, 74: 9-15.
- Daş, Y.K., Kaya, S., 2004. Türkiye'de üretilen ballarda bazı sentetik piretroid insektisit kalıntılarının incelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 15: 1-2.
- David, J.-P., Strode, C., Vontas, J., Nikou, D., Vaughan, A., Pignatelli, P.M., Louis, C., Hemingway, J., Ranson, H., 2005. The *Anopheles gambiae* detoxification chip: A highly specific microarray to study metabolic-

- based insecticide resistance in malaria vectors. Proc. Natl. Acad. Sci., 102 (11): 4080-4084.
- Delen, N., Durmuşoğlu, E., Günçan, A., Güngör, N., Turgut, C., Burçak, A., 2005. Türkiye’de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalışı sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongre, Ankara, 3-7 Ocak 2005, s: 629-648.
- Deng, W., Lin, D., Yao, K., Yuan, H., Wang, Z., Li, J., Zou, L., Han, X., Zhou, K., He, L., Hu, X., Liu, S., 2015. Characterization of a novel β -cypermethrin-degrading *Aspergillus niger* YAT strain and the biochemical degradation pathway of β -cypermethrin. Appl. Microbiol. Biotechnol., 99 (19): 8187-8198.
- Després, L., David, J.-P., Gallet, C., 2007. The evolutionary ecology of insect resistance to plant chemicals. Trends Ecol. Evol., 22 (6): 298-307.
- Dhang, P., 2014. Urban Insect Pests: Sustainable Management Strategies. CABI, Oxfordshire, 249 p.
- Dong, K., Du, Y., Rinkevich, F., Nomura, Y., Xu, P., Wang, L., Silver, K., Zhorov, B.S., 2014. Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance. Insect Biochem. Mol. Biol., 50: 1-17.
- Durmuşoğlu, E., 2013. Pestisitlerle İlgili Temel Bilgiler. Ziraat Fakültesi, Ege Üniversitesi, 30 s.
- Durmuşoğlu, E., 2010. Türkiye’de pestisit kullanımı kalıntı ve dayanıklılık sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği 7. Teknik Kongresi, 11 - 15 Ocak 2010, Ankara, s: 589-607.
- Eleftherianos, I., Foster, S., Williamson, M., Denholm, I., 2007. Characterization of the M918T sodium channel gene mutation associated with strong resistance to pyrethroid insecticides in the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulzer). Bull. Entomol. Res., 98 (2): 183-191.
- Elliott, M., 1977. Synthetic pyrethroids. In: Elliott M (ed) Synthetic pyrethroids. ACS Symposium Series, Washington, pp. 1-28:
- FAO, 2021. Pesticides use (Online) <http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP> (Accessed Date: 1 March 2021).
- Feyereisen, R., 1999. Insect P450 enzymes. Annu. Rev. Entomol., 44 (1): 507-533.
- Ffrench-Constant, R.H., Benedict, M.Q., 2000. Resistance Genes as Candidates for Insect Transgenesis. In: Handler AM, James AA (ed) Insect Transgenesis Methods and Applications. CRC Press, London, pp. 109-121.
- Gajendiran, A., Abraham, J., 2018. An overview of pyrethroid insecticides. Front. Biol., 13 (2): 79-90.
- Gammon, D.W., Chandrasekaran, A., Elnaggar, S.F., 2012. Comparative Metabolism and Toxicology of Pyrethroids In Mammals. In: Marrs TC (ed) Mammalian Toxicology of Insecticides. Royal Society of Chemistry, Cambridge, pp.137-183.
- Ghazouani, L., Feriani, A., Mufti, A., Tir, M., Baaziz, I., Mansour, H.B., Mnafigui, K., 2019. Toxic effect of alpha cypermethrin, an environmental pollutant, on myocardial tissue in male wistar rats. Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 27: 5709-5717.
- Gordon, J.R., Ottea, J., 2012. Association of esterases with insecticide resistance in *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). J. Econ. Entomol., 105 (3): 971-978.
- Green, K.K., Stenberg, J.A., Lankinen, A., 2020. Making sense of Integrated Pest Management (IPM) in the light of evolution. Evol Appl., 13:1791-1805.
- Guntay, O., Yikilmaz, M.S., Ozaydin, H., Izzetoglu, S., Suner, A., 2019. Evaluation of pyrethroid susceptibility in *Culex pipiens* of Northern Izmir province, Turkey. J. Arthropod Borne Dis., 12 (4): 370-377.
- Guo, P., Wang, B., Hang, B., Li, L., Ali, S.W., He, J., Li, S., 2009. Pyrethroid-degrading *Sphingobium* sp. JZ-2 and the purification and characterization of a novel pyrethroid hydrolase. Int. Biodeter. Biodegr., 63 (8): 1107-1112.
- Guzov, V.M., Unnithan, G.C., Chernogolov, A.A., Feyereisen, R., 1998. CYP12A1, a mitochondrial cytochrome P450 from the house fly. Arch. Biochem. Biophys., 359 (2): 231-240.
- Gür, Ö., Özdal, M., Algur, Ö.F., 2014. Biodegradation of the synthetic pyrethroid insecticide α -cypermethrin by *Stenotrophomonas maltophilia* OG2. Turk. J. Biol., 38: 684-689.
- Hardstone, M.C., Leichter, C., Harrington, L.C., Kasai, S., Tomita, T., Scott, J.G., 2007. Cytochrome P450 monooxygenase-mediated permethrin resistance confers limited and larval specific cross-resistance in the southern house mosquito, *Culex pipiens quinquefasciatus*. Pestic. Biochem. Physiol., 89: 175-184.
- Hartz, K.E.H., Nutile, S.A., Fung, C.Y., Sinche, F.L., Moran, P.W., Metre, P.C.V., Nowell, L.H., Lydy, M.J., 2019. Survey of bioaccessible pyrethroid insecticides and sediment toxicity in urban streams of the northeast United States. Environ. Pollut., 254: 112931.
- Hatipoğlu, A., Durmuşoğlu, E., Gürkan, M.O., 2015. Manisa ili bağ alanlarında Salkım güvesi [*Lobesia botrana* (Denis & Schiffermüller) (Lepidoptera: Tortricidae)] popülasyonlarının

- insektisit direncinin belirlenmesi. *Türk. entomol. derg.*, 39 (1): 55-65.
- Hemingway, J., Field, L., Vontas, J., 2002. An overview of insecticide resistance. *Science*, 298 (5591): 96-97.
- Hemingway, J., Hawkes, N., Prapanthadara, L., Jayawardena, K.G.I., Ranson, H., 1998. The role of gene splicing, gene amplification and regulation in mosquito insecticide resistance. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 353 (1376): 1695-1699.
- Hemingway, J., Ranson, H., 2000. Insecticide resistance in insect vectors of human disease. *Annu. Rev. Entomol.*, 45 (1): 371-391.
- Herve, J.J., 1985. Agricultural, Public Health and Animal Usage. In: Leahey JP (ed) *The Pyrethroid Insecticides*. Taylor and Francis, London, pp. 343-425.
- Hille, B., 2001. *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer, Sunderland, 814 p.
- Hopkins, B., Pietrantonio, P., 2010. The *Helicoverpa zea* (Boddie) (Lepidoptera: Noctuidae) voltage-gated sodium channel and mutations associated with pyrethroid resistance in field-collected adult males. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 40 (5): 385-393.
- Huang, Y., Xiao, L., Li, F., Xiao, M., Lin, D., Long, X., Wu, Z., 2018. Microbial degradation of pesticide residues and an emphasis on the degradation of cypermethrin and 3-phenoxy benzoic acid: A review. *Molecules*, 23 (9): e2313.
- Hüyük, R., 2015. Etçi piliçlerde deltametrinin toksikokinetiği, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji-Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 50s.
- Ingles, P.J., Adams, P.M., Knipple, D.C., Soderlund, D.M., 1996. Characterization of voltage-sensitive sodium channel gene coding sequences from insecticide-susceptible and knockdown-resistant house fly strains. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 26 (4): 319-326.
- IRAC, 2019. Insecticide mode of actions (Online) <http://www.irac-online.org/> (Erişim Tarihi: 23 Aralık 2019).
- Jaacks, L.M., Diao, N., Calafat, A.M., Ospina, M., Mazumdar, M., Hasan, M.O.S.I., Wright, R., Quamruzzaman, Q., Christiani, D.C., 2019. Association of prenatal pesticide exposures with adverse pregnancy outcomes and stunting in rural Bangladesh. *Environ. Int.*, 133: 105243.
- Jilani, S., Khan, M.A., 2006. Biodegradation of cypermethrin by *Pseudomonas* in a batch activated sludge process. *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, 3 (4): 371-380.
- Karaağaç, S.U., 2011. Insecticide Resistance. In: Perveen F (ed) *Insecticides: Advances in Integrated Pest Management*. InTech, Rijeka, pp. 469-478.
- Karunaratne, S.H.P.P., Hemingway, J., Jayawardena, K.G.I., Dassanayaka, V., Vaughan, A., 1995. Kinetic and molecular differences in the amplified and non-amplified esterases from insecticide-resistant and susceptible *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *J. Biol. Chem.*, 270 (52): 31124-31128.
- Katagi, T., 1991. Photodegradation of the pyrethroid insecticide esfenvalerate on soil, clay minerals, and humic acid surfaces. *J. Agr. Food Chem.*, 39 (7): 1351-1356.
- Khambay, B.P.S., Farnham, A.W., Liu, M.-G., 1999. The pyrethrins and related compounds. Part XLII: Structure-activity relationships in fluoroolefin non-ester pyrethroids. *Pestic. Sci.*, 55 (7): 703-710.
- Khambay, B.P.S., Jewess, P.J., 2010. Pyrethroids. In: Gilbert LI, Gill SS (ed) *Insect Control: Biological and Synthetic Agents*. Elsevier, London, pp. 1-29.
- Koç, N.D., Muşlu, M.N., Kayhan, F.E., Çolak, S., 2009. Histopathological changes in ovaries of zebrafish (*Danio rerio*) following administration of deltamethrin. *Fresenius Environ. Bull.*, 18 (10): 1872-1878.
- Koçyigit, H., Sinanoğlu, F., 2019. Yüzeysel sularda pestisit kalıntısının araştırılması çalışma örneği; Alanya Alara Çayı. *Artvin Çoruh Üniversitesi Doğal Afetler Uygulama ve Araştırma Merkezi Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 5 (2): 224-236.
- Kudom, A.A., Mensah, B.A., Froeschl, G., Boakye, D., Rinder, H., 2015a. Preliminary assessment of the potential role of urbanization in the distribution of carbamate and organophosphate resistant populations of *Culex* species in Ghana. *Parasit. Vectors*, 8: 8.
- Kudom, A.A., Mensah, B.A., Froeschl, G., Rinder, H., Boakye, D., 2015b. DDT and pyrethroid resistance status and laboratory evaluation of bio-efficacy of long lasting insecticide treated nets against *Culex quinquefasciatus* and *Culex decens* in Ghana. *Acta Trop.*, 150: 122-130.
- Kumar, S., Kaushik, G., Dar, M.A., Nimesh, S., López-Chuken, U.J., Villarreal-Chiu, J.F., 2018. Microbial degradation of organophosphate pesticides: A review. *Pedosphere*, 28 (2): 190-208.
- Lakshmi, A., 1993. Pesticides in India: risk assessment to aquatic ecosystems. *Sci. Total. Environ.*, 134: 243-253.
- Li, H., Cheng, F., Wei, Y., Lydy, M.J., You, J., 2017. Global occurrence of pyrethroid insecticides in sediment and the associated toxicological effects on benthic invertebrates: An overview. *J. Hazard. Mater.*, 324: 258-271.

- Li, T., Cao, C., Yang, T., Zhang, L., He, L., Xi, Z., Bian, G., Liu, N., 2015. A G-protein-coupled receptor regulation pathway in cytochrome P450-mediated permethrin-resistance in mosquitoes, *Culex quinquefasciatus*. *Sci. Rep.*, 10 (5): 17772.
- Liang, X., Xiao, D., He, Y., Yao, J., Zhu, G., Zhu, K., 2015. Insecticide-mediated up-regulation of cytochrome P450 genes in the Red Flour Beetle (*Tribolium castaneum*). *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (1): 2078-2098.
- Liu, F., Chi, Y., Wu, S., Jia, D., Yao, K., 2014. Simultaneous degradation of cypermethrin and its metabolite, 3-phenoxybenzoic acid, by the cooperation of *Bacillus licheniformis* B-1 and *Sphingomonas* sp. SC-1. *J. Agr. Food Chem.*, 62 (33): 8256-8262.
- Liu, P., Liu, Y., Liu, Q., Liu, J., 2010. Photodegradation mechanism of deltamethrin and fenvalerate. *J. Environ. Sci.*, 22 (7): 1123-1128.
- Loughney, K., Kreber, R., Ganetzky, B., 1989. Molecular analysis of the para locus, a sodium channel gene in *Drosophila*. *Cell*, 58 (6): 1143-1154.
- Lu, Z., Gan, J., Cui, X., Delgado-Moreno, L., Lin, K., 2019. Understanding the bioavailability of pyrethroids in the aquatic environment using chemical approaches. *Environ. Int.*, 129: 194-207.
- Lumjuan, N., Rajatileka, S., Changsom, D., Wicheer, J., Leelapat, P., Prapanthadara, L.-A., Somboon, P., Lycett, G., Ranson, H., 2011. The role of the *Aedes aegypti* epsilon glutathione transferases in conferring resistance to DDT and pyrethroid insecticides. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 41 (3): 203-209.
- Marrs, T.C., 2012. Toxicology of insecticides to mammals. *Pest Manag. Sci.*, 68 (10): 1332-1336.
- Martinez-Torres, D., Chevillon, C., Brun-Barale, A., Bergé, J., Pasteur, N., Pauron, D., 1999. Voltage-dependent Na channels in pyrethroid-resistant *Culex pipiens* L mosquitoes. *Pestic. Sci.*, 55 (10): 1012-1020.
- Matsuo, N., 2019. Discovery and development of pyrethroid insecticides. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B.*, 95 (7): 378-400.
- Matthews, G.A., 2016. *Pesticides: Health, Safety and The Environment*. Wiley Blackwell, Oxford, 235 p.
- McCarroll, L., Paton, M.G., Karunaratne, S.H.P.P., Jayasuryia, H.T.R., Kalpage, K.S.P., Hemingway, J., 2000. Insecticides and mosquito-borne disease. *Nature*, 407 (6807): 961-962.
- Miyazaki, M., Ohyama, K., Dunlap, D.Y., Matsumura, F., 1996. Cloning and sequencing of the para -type sodium channel gene from susceptible and kdr -resistant German cockroaches (*Blattella germanica*) and house fly (*Musca domestica*). *Mol. Gen. Genet.*, 252 (1-2): 61-68.
- Moignot, B., Lemaire, C., Quinchard, S., Lapied, B., Legros, C., 2009. The discovery of a novel sodium channel in the cockroach *Periplaneta americana*: Evidence for an early duplication of the para-like gene. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 39 (11): 814-823.
- Morrissey, C.A., Mineau, P., Devries, J.H., Sanchez-Bayo, F., Liess, M., Cavallaro, M.C., Liber, K., 2015. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review. *Environ. Int.*, 74: 291-303.
- Munoz-Leoz, B., Garbisu, C., Charcosset, J.Y., Sanchez-Perez, J.M., Antigüedad, I., Ruiz-Romera, E., 2013. Non-target effects of three formulated pesticides on microbially-mediated processes in a clay-loam soil. *Sci. Total Environ.*, 449: 345-354.
- National Center for Biotechnology Information, 2021. PubChem Compound Summary for CID 40585, Deltamethrin and CID 11442, Allethrin (Online) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Deltamethrin> and <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Allethrin>. (Accessed Date: 27 February 2021).
- Nauen, R., 2007. Insecticide resistance in disease vectors of public health importance. *Pest Manag. Sci.*, 63 (7): 628-633.
- Nkya, T.E., Akhouayri, I., Kisinza, W., David, J.-P., 2013. Impact of environment on mosquito response to pyrethroid insecticides: Facts, evidences and prospects. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 43 (4): 407-416.
- Okamoto, H., Sakai, K., Goto, S., Takasu-Ishikawa, E., Hotta, Y., 1987. Isolation of *Drosophila* genomic clones homologous to the eel sodium channel gene. *Proc. Jpn. Acad.*, 63 (7): 284-288.
- Omkar, 2018. *Pests And Their Management*. Springer, Gateway East, 1078 p.
- Oros, D.R., Werner, I., 2005. *Pyrethroid Insecticides: An Analysis of Use Patterns, Distributions, Potential Toxicity and Fate in the Sacramento-San Joaquin Delta and Central Valley*. San Francisco Estuary Institute, Oakland, 112 p.
- Özdal, Ö.G., Algur, Ö.F., 2020. Isolation and identification of the pyrethroid insecticide deltamethrin degrading bacteria from insects. *European Journal of Science and Technology*, 18: 905-910.

- Palmquist, K., Fairbrother, A., Salatas, J., 2012. Pyrethroid Insecticides: Use, Environmental Fate, and Ecotoxicology. Open Access Publisher, Intech, 278 p.
- Pavek, P., Dvorak, Z., 2008. Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues. *Curr. Drug. Metab.*, 9 (2): 129-143.
- Perre, C.D., Trimble, A.J., Maul, J.D., Lydy, M.J., 2014. Ecological bioavailability of permethrin and p,p'-DDT: Toxicity depends on type of organic matter resource. *Chemosphere*, 96: 67-73.
- Perry, A.S., Yamamoto, I., Ishaaya I., Perry. R.Y., 1998. Insecticides in Agriculture and Environment Retrospects and Prospects. Springer, Berlin, 261 p.
- Pittendrigh, B., Reenan, R., Ffrench-Constant, R.H., Ganetzky, B., 1997. Point mutations in the *Drosophila* sodium channel gene para associated with resistance to DDT and pyrethroid insecticides. *Mol. Gen. Genet.*, 256 (6): 602-610.
- Prato, M., Khadjavi, A., Mandili, G., Minero, V.G., Giribaldi, G., 2011. Insecticides as Strategic Weapons for Malaria Vector Control. In: Perveen F (ed) Insecticides, Advances In Integrated Pest Management. InTech, Rijeka, pp. 91-114.
- Rinkevich, F.D., Du Y., Dong. K., 2013. Diversity and convergence of sodium channel mutations involved in resistance to pyrethroids. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 106 (3): 93-100.
- Riveron, J.M., Yunta, C., Ibrahim, S.S., Djouaka, R., Irving, B.H., Menze, D., Ismail, H.M., Hemingway, J., Ranson, H., Albert, A., Wondji, C.S., 2014. A single mutation in the GSTe2 gene allows tracking of metabolically based insecticide resistance in a major malaria vector. *Genome Biol.*, 15 (2): R27.
- Roditakis, E., Tsagkarakou, A., Vontas, J., 2006. Identification of mutations in the para sodium channel of *Bemisia tabaci* from Crete, associated with resistance to pyrethroids. *Pestic. Biochem. Phys.*, 85 (3): 161-166.
- Rodríguez-Estrada, J., Sobrino-Figueroa, A.S., Martínez-Jerónimo, F., 2016. Effect of sublethal α -cypermethrin exposure on main macromolecules concentration, energy content, and malondialdehyde concentration in free-feeding *Danio rerio* larvae. *Fish Physiol. Biochem.*, 42: 859-868.
- Sabourault, C., Guzov, V.M., Koener, J.F., Claudianos, C., Plapp, F.W., Feyereisen, R., 2001. Overproduction of a P450 that metabolizes diazinon is linked to a loss-of-function in the chromosome 2 ali-esterase (MdxE7) gene in resistant house flies. *Insect Mol. Biol.*, 10 (6): 609-618.
- Sağlık Bakanlığı, 2021. Aktif Maddelere Ait Listeler (Online)
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cevresagligi-biyosidal/ab-uygulamalar%C4%B1,-mevzuat,-organizasyon,-koruyucular-ve-di%C4%9Fer-biyosidal-%C3%BCr%C3%BCnler-birimi/aktif-maddelere-ait-listeler-guncel.html> (Erişim Tarihi: 27.02.2021).
- Saikia, N., Gopal, M., 2004. Biodegradation of β -cyfluthrin by fungi. *J. Agr. Food Chem.*, 52 (5): 1220-1223.
- Sarkar, M., Borkotoki, A., Baruah, I., Bhattacharyya, I.K., Srivastava, R.B., 2009. Molecular analysis of knock down resistance (kdr) mutation and distribution of kdr genotypes in a wild population of *Culex quinquefasciatus* from India. *Trop. Med. Int. Health*, 14 (9): 1097-1104.
- Scott, J.G., Matsumura. F., 1983. Evidence for two types of toxic actions of pyrethroids on susceptible and DDT-resistant german cockroaches. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 19 (2): 141-150.
- Seğmenoğlu, M.S., 2020. The effect of pyrethroid group pesticides on honey bee deaths in Cukurova region. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 8(3): 594-597.
- Selvi, S., Edah, M.A., Nazni, W.A., Lee, H.L., Azahari, A.H., 2007. Characterization on malathion and permethrin resistance by bioassays and the variation of esterase activity with the life stages of the mosquito *Culex quinquefasciatus*. *Trop. Biomed.*, 24 (1): 63-75.
- Smith, L.B., Kasai S., Scott. J.G., 2016. Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Important mosquito vectors of human diseases. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 133: 1-12.
- Soderlund, D.M., 2005. Sodium Channels. Pharmacology. In: Gilbert LI, Iatrou K, Gill SS (ed) Comprehensive Molecular Insect Science. Elsevier, London, pp. 1-24.
- Soderlund, D.M., 2008. Pyrethroids, knockdown resistance and sodium channels. *Pest Manag. Sci.*, 64 (6): 610-616.
- Soderlund, D.M., 2011. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch. Toxicol.*, 86 (2): 165-181.
- Soderlund, D.M., Bloomquist. J.R., 1989. Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides. *Annu. Rev. Entomol.*, 34 (1): 77-96.
- Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., Stevens, J.T.,

- Weiner, M.L., 2002. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171:3–59.
- Soderlund, D.M., Knipple, D., 2003. The molecular biology of knockdown resistance to pyrethroid insecticides. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 33 (6): 563-577.
- Song, H., Zhou, Z., Liu, Y., Deng, S., Xu, H., 2015. Kinetics and mechanism of fenpropathrin biodegradation by a newly isolated *Pseudomonas aeruginosa* sp. strain JQ-41. *Curr. Microbiol.*, 71 (3): 326-332.
- Sonoda, S., Igaki, C., Tsumuki, H., 2008. Alternatively spliced sodium channel transcripts expressed in field strains of the diamondback moth. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 38 (9): 883-890.
- Spurlock, F., Lee, M., 2008. Synthetic Pyrethroid Use Patterns, Properties, and Environmental Effects, In: Gan J (ed) *Synthetic Pyrethroids: Occurrence and Behavior in Aquatic Environments*. J. Am. Chem. Soc., Washington, pp. 3-23.
- Stehle, S., Bub, S., Schulz, R., 2018. Compilation and analysis of global surface water concentrations for individual insecticide compounds. *Sci. Total Environ.*, 639: 516-525.
- Stenersen, J., 2004. *Chemical Pesticides: Mode of Action and Toxicology*. CRC Press, Boca Raton, 276 p.
- Tarım ve Orman Bakanlığı, 2021. Yasaklanan Bitki Koruma Ürünleri Aktif Madde Listesi (Online) <https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/934/Yasaklanan-Bitki-Koruma-Urunleri-Aktif-Madde-Listesi> (Erişim Tarihi: 27.02.2021).
- Taskin, B.G., Dogaroglu, T., Kilic, S., Dogac, E., Taskin, V., 2016. Seasonal dynamics of insecticide resistance, multiple resistance, and morphometric variation in field populations of *Culex pipiens*. *Pestic. Biochem. Phys.*, 129: 14-27.
- Thackeray, J.R., Ganetzky, B., 1994. Developmentally regulated alternative splicing generates a complex array of *Drosophila* para sodium channel isoforms. *J. Neurosci.*, 14 (5): 2569-2578.
- Thackeray, J.R., Ganetzky, B., 1995. Conserved alternative splicing patterns and splicing signals in the *Drosophila* sodium channel gene para. *Genetics*, 141 (1): 203-14.
- Thatheyus, A., Selvam, A.G., 2013. Synthetic pyrethroids: Toxicity and biodegradation. *Appl. Ecol. Env. Res.*, 1 (3): 33-36.
- Tiryaki, O., 2016. Türkiye’de yapılan pestisit kalıntı analiz ve çalışmaları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 32 (1):72-82.
- Tsukamoto, M., Narahashi, T., Yamasaki, T., 1965. Genetic control of low nerve sensitivity to DDT in insecticide-resistant houseflies. *Botyu-Kagaku*, 30: 128.
- Tubiello, F.N., Soussana, J.-F., Howden, S.M., 2007. Crop and pasture response to climate change. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104 (50): 19686-19690.
- Ullah, S., Li, Z., Zuberi, A., Arifeen, M.Z.U., Baig, M.M.F.A., 2019. Biomarkers of pyrethroid toxicity in fish. *Environ. Chem. Lett.*, 17 (2): 945-973.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019. *World Urbanization Prospects: The 2018 Revision*. United Nations, New York, 103 p.
- Vais, H., Atkinson, S., Eldursi, N., Devonshire, A., Williamson, M., Usherwood, P., 2000. A single amino acid change makes a rat neuronal sodium channel highly sensitive to pyrethroid insecticides. *FEBS Letters*, 470 (2): 135-138.
- Vanzetto, G.V., Slaviero, J.G., Sturza, P.F., Rutkoski, C.F., Macagnan, N., Kolcenti, C., Hartmann, P.A., Ferreira, C.M., Hartmann, M.T., 2019. Toxic effects of pyrethroids in tadpoles of *Physalaemus gracilis* (Anura: Leptodactylidae). *Ecotoxicology*, 28 (9): 1105-1114.
- Vontas, J.G., Small, G.J., Hemingway, J., 2001. Glutathione S-transferases as antioxidant defence agents confer pyrethroid resistance in *Nilaparvata lugens*. *Biochem. J.*, 357 (1): 65.
- Wang, B.-Z., Ma, Y., Zhou, W.-Y., Zheng, J.-W., Zhu, J.-C., He, J., Li, S.-P., 2011. Biodegradation of synthetic pyrethroids by *Ochrobactrum tritici* strain pyd-1. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 27 (10): 2315-2324.
- Warmke, J.W., Reenan, R.A., Wang, P., Qian, S., Arena, J.P., Wang, J., Wunderler, D., Liu, K., Kaczorowski, G.J., Ploeg, L.H.V.D., Ganetzky, B., Cohen, C.J., 1997. Functional expression of *Drosophila* para sodium channels. *J. Gen. Physiol.*, 110 (2): 119-133.
- Wen, Z., Zeng, R.S., Niu, G., Berenbaum, M.R., Schuler, M.A., 2009. Ecological significance of induction of broad-substrate cytochrome P450s by natural and synthetic inducers in *Helicoverpa zea*. *J. Chem. Ecol.*, 35 (2): 183-189.
- West, T.F., 1959. The History of the African Pyrethrum Industry. *RSA Journal*, 107(5034):423-441.
- Wondji, C.S., Priyanka De Silva, W.A.P., Hemingway, J., Ranson, H., Karunaratne, S.H.P.P., 2008. Characterization of knockdown resistance in DDT- and pyrethroid-resistant *Culex quinquefasciatus* populations from Sri Lanka. *Trop. Med. Int. Health*, 13 (4): 548-555.

- World Health Organization, 2012. Global Plan for Insecticide Resistance Management, WHO, Geneva, 130 p.
- Yalçın, E., 2013. İnektisit Direnç ve Yönetimi. Meta Basım, İzmir, 248 s.
- Yang, Y., Yue, L., Chen, S., Wu, Y., 2008. Functional expression of *Helicoverpa armigera* CYP9A12 and CYP9A14 in *Saccharomyces cerevisiae*. Pestic. Biochem. Physiol., 92 (2): 101-105.
- Yanola, J., Chamnanya, S., Lumjuan, N., Somboon, P., 2015. Insecticides resistance in the *Culex quinquefasciatus* populations from northern Thailand and possible resistance mechanisms. Acta Trop., 149: 232-238.
- Yesir, N., Koçak, E., 2017. Türkiye’de pirinç biti (*Sitophilus oryzae*, coleoptera: curculionidae) popülasyonlarının malathion ve deltamethrin’e karşı direnç durumunun belirlenmesi. Akademia Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, 14-25.
- Yu, S.J., 2014. The Toxicology and Biochemistry of Insecticides. CRC Press/Taylor & Francis Group, Boca Raton, 276 p.
- Yuan, J., Guo, J., Wang, H., Guo, A., Lian, Q., Gu, Z., 2019. Acute toxicity of cypermethrin on the juvenile of red claw crayfish *Cherax quadricarinatus*. Chemosphere, 237: 124468.
- Zhan, H., Wang, H., Liao, L., Feng, Y., Fan, X., Zhang, L., Chen, S., 2018. Kinetics and novel degradation pathway of permethrin in *Acinetobacter baumannii* ZH-14. Front Microbiol., 2 (9): 98.
- Zhang, C., Jia, L., Wang, S., Qu, J., Li, K., Xu, L., Shi, Y., Yan, Y., 2010. Biodegradation of beta-cypermethrin by two *Serratia* sp. with different cell surface hydrophobicity. Bioresour. Technol., 101 (10): 3423-3429.
- Zhang, R., Jiang, J., Gu, J.-D., Li, S., 2006. Long term effect of methylparathion contamination on soil microbial community diversity estimated by 16S rRNA gene cloning. Ecotoxicology, 15 (6): 523-530.
- Zhang, S., Yin, L., Liu, Y., Zhang, D., Luo, X., Cheng, J.E., Cheng, F., Dai, J., 2010. Cometabolic biotransformation of fenprothrin by *Clostridium* species strain ZP3. Biodegradation, 22 (5): 869-875.
- Zhang, T., Liu, Z., Song, W., Du, Y., Dong, K., 2011. Molecular characterization and functional expression of the DSC1 channel. Insect Biochem. Mol. Biol., 41 (7): 451-458.
- Zhang, X., Dong, J., Wu, H., Zhang, H., Zhang, J., Ma, E., 2019. Knockdown of cytochrome P450 CYP6 family genes increases susceptibility to carbamates and pyrethroids in the migratory locust, *Locusta migratoria*. Chemosphere, 223: 48-57.
- Zhao, J., Chi, Y., Xu, Y., Jia, D., Yao, K., 2016. Co-metabolic degradation of β -cypermethrin and 3-phenoxybenzoic acid by co-culture of *Bacillus licheniformis* B-1 and *Aspergillus oryzae* M-4. PLoS One, 11 (11): e0166796.
- Zhou, W., Chung, I., Liu, Z., Goldin, A.L., Dong, K., 2004. A voltage-gated calcium-selective channel encoded by a sodium channel-like gene. Neuron, 42 (1): 101-112.
- Zhu, F., Lavine, L., O’Neal, S., Lavine, M., Foss C., Walsh, D., 2016. Insecticide resistance and management strategies in urban ecosystems. Insects, 7 (1): 2.