

## SİVRİSİNEK KOVUCU LİKİD PİRETROİD İNSEKTİSİD PREPARATININ (Bioalletrin) RATLARDA KRONİK TOKSİK ETKİLERİ

Selda ÖZBİLGİN\*

Songül SONAL\*\*

Firdevs MOR\*\*\*

### ÖZET

*Piretroid insektisidlerden bioalletrin içeren likid sivrisinek kovucu perapararat inhalasyon yoluyla dört ay süreyle, günde sekiz saat verilerek ratlardaki kronik toksik etkileri toksikolojik ve histopatolojik yönleriyle araştırıldı. Sivrisinek kovucu buhara maruz kalan ratlarda klinik olarak kronik nöyrotoksik belirtiler görüldü. Akciğer lavaj sıvılarında total protein düzeyinde yükselme ve asit fosfataz aktivitesinde düşme kontrol grubuna göre önemli ( $p < 0.05$ ) bulundu. Serumda globulin, total protein ( $p < 0.001$ ) ve asit fosfataz ( $p < 0.05$ ) düzeyinde önemli bir artış; üre ve üre nitrojen, albumin düzeyinde, aspartat aminotransferaz ve gamma glutamil transpeptidaz aktivitesinde önemli bir artış kaydedilmedi. Laktat dehidrogenaz, alanin transaminaz aktivitelerinde düşme saptandı. Serum tiroksin düzeyi önemli derecede azalırken ( $p < 0.005$ ) triiodothyronin düzeyinde anlamlı bir düşüş kaydedilmedi. Inhalasyona maruz bırakılan ratlarda trakeada L. epitelyalite dökülme, fokal metaplazi, submukozada mononükleer hücre infiltrasyonları; akciğerde, alveollerde hiperemi ile alveoler boşlukta makrofajlarda artma ve bronşiyoler lenfoid odaklarda hiperplazi tesbit edildi. Karaciğerde sentri-lobuler hepatositlerde dejenerasyon ile lipid vakuelleri; böbreklerde içleri eozinofilik kitle ile genişlemiş tubuluslar ve tubuler nekroz saptandı. Tiroid bezinde bazı folliküllerde hiperplazi ve lumeni dolduran kolloid miktarında azalma belirlendi. Serum enzim düzeyleri ve histopatolojik bulgulardaki değişimler organlardaki hasarı yansıtmaktadır.*

\* Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak. Patoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

\*\* Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

\*\*\* Arş. Gör.; U.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

## SUMMARY

### Chronic Toxic Effects of Liquid Mosquito Repellent (Bioallethrin) Smoke on Rats

*Chronic toxicological effects and histopathologic aspects of liquid mosquito repellent which contains bioallethrin, a pyrethroid insecticide, was administered to rats by inhalation for eight hours daily for four months were examined. Smoke-exposed rats clinically showed signs of chronic neurotoxicity. In the lavage fluid of lungs of smoke-exposed rats, the levels of total protein were significantly higher and the levels of acid phosphatase were significantly lower ( $p < 0.01$ ) than those of controls. There were significant increases of serum enzymes, including total protein, globulin ( $p < 0.001$ ) and acid phosphatase ( $p < 0.05$ ), but there were no significant increases of serum urea and urea nitrogen, albumin, aspartate aminotransferase and gamma glutamyltranspeptidase. The level of serum thyroxine were decreased significantly ( $p < 0.05$ ), but no significant decrease was observed in triiodothyronin.*

*It was observed that smoke exposed rats had a desquamation of the tracheal epithelium and focal metaplasia, mononuclear inflammatory cells in the submucosa, an increase of alveolar macrophages in the alveolar space and hyperplasia in bronchus associated lymphoid tissue in the lung. The degeneration of the centrilobular hepatocytes and lipid vacuoles in liver was observed. There was intratubular eosinophilic deposits and tubular necrosis in the kidney. In some of the follicles of the thyroid gland hyperplasia in the follicular epithelium and decrease of in the amount of colloid were detected. Alteration of the serum enzyme levels and histopathologic findings were considered as the indication of organ damage.*

*Key words: Bioallethrin, chronic toxicity, histopathology, rat.*

## GİRİŞ

Piretroid insektisidler, güçlü insektisidal etkileri, memelilerde hızla metabolize edilmesi ve kalıntı bırakmaması nedeniyle tarımda, hayvanlarda ve barınaklarında, gıda imalathanelerinde, çevre sağlığının korunmasında ve evlerde geniş ölçüde kullanılmaktadır. Piretroidler ısı, ışık, hava ve diğer etkenlere karşı dayanıklıdır ve negatif bir ısı katsayısına sahiptir. Doğal piretrinlere benzer şekilde insektlerde temas ve mide zehiri etkisi gösterirler. Hızlı yere serici etkiye sahiptirler<sup>1,2</sup>. Piretroidler, insekt ve memelilerde voltaja bağımlı sodyum kanalları üzerinde uyarıcı; kalsiyum kanalları, nikotinik kanallar, GABA-gated klorür kanalları ve magnezyum ATP-az üzerinde inhibitör etki yaparlar. İnsekt



ve memelilerdeki başlıca toksik etkilerini, sinir membranlarındaki voltaj-sensitif sodyum kanalları ile etkileşerek periferik ve santral sinir sistemindeki aksonların üzerinde gösterirler. Bu etki sonucunda insekt ve omurgalılarda sürekli bir depolarizasyon şekillenir<sup>2-5</sup>. Sentetik piretroid insektisidlerin (Tip I) DDT benzeri nörotoksik etkilerinin olduğu ve kolinerjik muskarinik reseptörlere etkilediği; 17 günlük farelerde serebral kortekste muskarinik reseptör sayısında artışa ve reseptör alt tiplerinin oranında değişimlere, 4 aylık farelerde muskarinik kolinerjik reseptör yoğunluğunda belirgin bir düşüşe yol açtığı bildirilmiştir<sup>6-8</sup>.

Sivrisinek kovucu spiral ve tablet formunda bioalletrin preparatı ile ratlarda farklı sürelerde yapılan bir dizi inhalasyon çalışmasında enzim aktivitelerinde ve mikroskopik olarak trakea, akciğer ve böbreklerde patolojik değişimler şekillendiği belirtilmiştir<sup>9-12</sup>. Türkiye'de tablet formundaki bioalletrin preparatıyla yapılan bir çalışmada<sup>13</sup> akciğer ve karaciğerde mikroskopik değişimler saptanmıştır.

Günümüzde kullanılan pestisidlerin toksik etkileri ile kullanım dozu ve süresi arasında yakın ilişki vardır. İnsektisidlerin güven sınırlarının belirlenmesinde çevrede kullanım dozu ve süresi bir kriter olarak kabul edilir. Uzun süreli kullanım durumlarında beklenmeyen etkilerin görülmesi olasılığı doğar. Böyle kullanımlar sonucunda organizmada meydana getirdiği etkiler biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla ortaya çıkartılabilir<sup>14</sup>.

Bu çalışmada, ülkemizde iklim özellikleri nedeniyle Akdeniz ve Ege Bölgesinde yaygın kullanılan, güvenli insektisidler olarak bilinen piretroid insektisidlerden sıvı bioalletrin preparatının, uzun süreli kullanımı sonucunda meydana getirebileceği etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden sağlanan iki aylık Sprague-Dawley cinsi 36 deney, 12 kontrol grubu olmak üzere toplam 48 adet (% 50 erkek, % 50 dişi) sıçan araştırma materyali olarak kullanıldı. Bioalletrin preparatı olarak % 3.6 bioalletrin içeren ticari likid sivrisinek kovucu bir preparat seçildi. Sıçanlar 25°C ve % 57.5 nemliliğe sahip 34 m<sup>3</sup>lük havalandırması bulunan bir odada günde 8 saat olmak üzere dört ay (Haziran-Eylül) boyunca insektisid buharına maruz bırakıldı. Bu süre sonunda sıçanlar pentotal anestezisi altında dekapite edildi. Serum enzimleri, protein, üre, üre nitrojen ve tiroid hormonları için kan örnekleri alındı. Otopsiye alınan sıçanlardan akciğer lavaj sıvısı almak için trakea ve akciğer birlikte çıkartıldı. Histopatolojik inceleme için trakea, akciğer, karaciğer, böbrek ve tiroid bezleri % 10 tamponlu formol solüsyonuna konarak tesbit edildi. Rutin doku yıkama işlemlerinden sonra beş mikron kalınlığında alınan kesitlere hematoksilin eosin boyası uygulandı. Gerekli görülen bazı kesitlere de Periodic acid schiff (PAS) ve oil red O boyası yapıldı.

Serumda total protein, albumin, globulin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalın fosfotaz (ALP), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), üre ve üre nitrojen, akciğer lavaj sıvısında total protein ve LDH düzeyleri Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Technicon kitleri kullanılarak Dax 72 otoanalizöründe ölçüldü. Serum ve akciğer lavaj sıvısında asit fosfotaz (ACP) düzeyleri Boehringer Mannheim GMBH kitiyle spektrofotometrede 405 nm dalga boyunda ölçüldü. Tiroid hormonları Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında Radyoimmunoassay yöntemi ile ölçüldü.

## BULGULAR

Likid bioalletrin preparatıyla yapılan dört aylık inhalasyon sonucunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, deneme grubundaki ratlarda, belirgin sinirsel semptomlar, hiperaktivasyon ve ajitasyon gözlemlendi. Ratların serum enzim, protein, üre ve üre nitrojen düzeyleri, total  $T_3$  -  $T_4$  ve akciğer lavaj sıvısındaki enzim değerleri Tablo I, II ve III'de gösterilmiştir.

**Tablo: I**  
**Serum Enzim, Protein, Üre ve Üre Nitrojen Düzeyleri**

Parametre	Kontrol Grubu (n = 12)	Deney Grubu (n = 32)
Üre (mg/dl)	40.5 ± 1.45	43.38 ± 1.72
Üre nitrojen (mg/dl)	18.92 ± 0.67	20.26 ± 0.8
Total Protein (g/dl)*	5.97 ± 0.15	6.74 ± 0.11
Albumin (g/dl)	3.85 ± 0.16	4.18 ± 0.13
Globulin (g/dl)*	2.125 ± 0.06	2.56 ± 0.065
AST (U/l)	259.16 ± 28.03	276.70 ± 14.49
ALT (U/l)	102.5 ± 24.996	84.02 ± 4.17
ALP (U/l)*	265.16 ± 16.05	115.21 ± 8.31
GGT (U/l)	2.0 ± 0.21	2.4 ± 0.31
LDH (U/l)	4028 ± 152.64	3494 ± 173.45
ACP (U/l)**	1.83 ± 0.13	3.18 ± 0.32

\* p < 0.001

\*\* p < 0.05

**Tablo: II**  
**Serum Total  $T_3$  ve  $T_4$  Düzeyleri**

Tiroid Hormonları	Kontrol Grubu (n = 12)	Deney Grubu (n = 33)
$T_3$ (ng/dl)	65.04 ± 4.39	62.65 ± 4.99
$T_4$ (µg/dl)*	1.91 ± 0.18	1.51 ± 0.09

\* p < 0.01

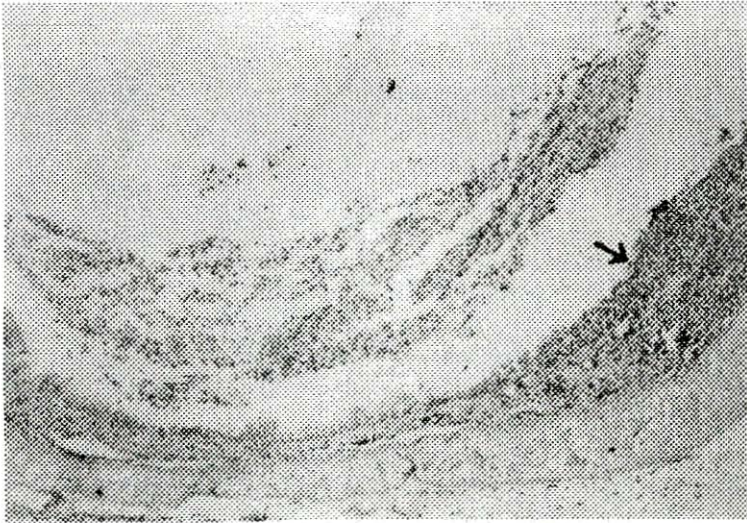


**Tablo: III**  
**Akciğer Lavaj Sıvısında Total Protein ve Enzim Düzeyleri**

Parametre	Kontrol Grubu (n = 8)	Deney Grubu (n = 30)
Total Protein (g/dl)*	0.025 ± 0.01	0.08 ± 0.01
LDH (U/l)	509.75 ± 78.47	351.93 ± 34.93
ACP (U/l)*	1.425 ± 0.32	0.75 ± 0.07

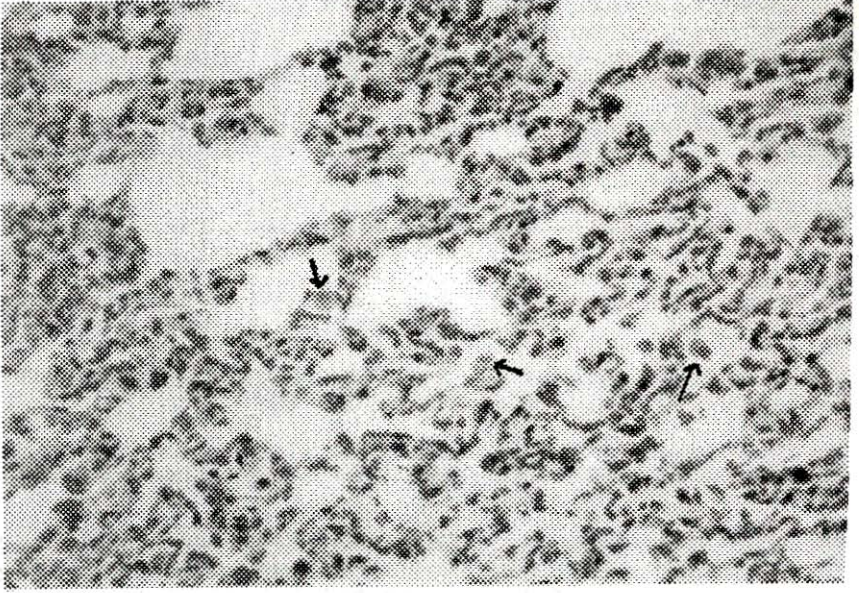
\* p < 0.01

Dört aylık deneme sonunda yapılan otopsilerde makroskopik olarak lezyon gözlenmedi. Mikroskopik incelemelerde trakeada L. epitelyaliste deskuamasyon ve fokal metaplazi sahaları gözlendi. Trakea lumeninde dökülmüş epiteller ile mukus, eritrosit ve çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu bir kitle mevcuttu. L. propriada (submukozada) damarlar hiperemik ve lenfosit ile makrofaj infiltrasyonları belirgindi (Resim: 1). Akciğerde alveollerde konjesyon ve alveoler boşlukta serbest makrofajlarda artma saptandı (Resim: 2). İnterstisyel dokuda kalınlaşma, bazı alveollerde atelektazik sahalalar gözlendi.



*Resim: 1*

*Trakeada L. epitelyaliste dökülme, lumende fokal metaplazi (ok), submukozada hiperemi ve mononükleer hücre infiltrasyonları. H.E.x100. Desquamation of the tracheal epithelium focal metaplasia (arrow), mononuclear cell infiltration and hyperemia in the submucosa.*



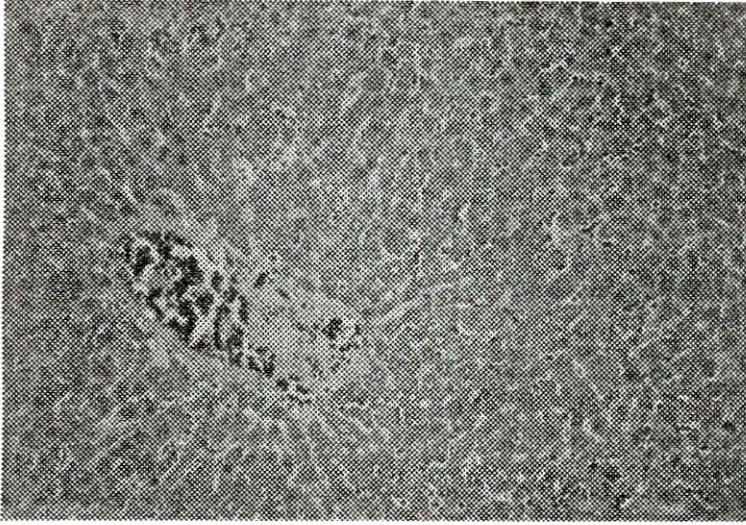
*Resim: 2*

*Akciğerde alveollerde konjesyon, alveoler boşlukta serbest makrofajlarda artma (ok). H.E.x200.*

*Congestion in alveoles and increase of alveolar macrophages in the alveolar space (arrow)*

Ayrıca bronşiyoller lenfoid dokuda hiperplazi dikkati çekti. Karaciğerlerde V. centralis ve sinuzoidlerde genişleme ve konjesyon, sentrilobuler (periasiner) hepatositlerde dejenerasyon alanları tesbit edildi (Resim: 3). Ayrıca, sentrilobuler olarak stoplazması vakuollu hepatositler belirgin olarak gözlendi. Bunların oil red 0 ile yağ vakuolleri olduğu tesbit edildi. Böbreklerde kortekste özellikle proksimal ve distal tubullerde içleri eozinofilik plazmatik kitle ile dolu kistik genişlemeler ve tubuler nekroz saptandı (Resim: 4). Tiroid bezlerinde hiperemi, follikül epitellerinde çoğunlukla kolumnar görünüm, bazı epitellerde hiperplazi ile lumendeki kolloid miktarında azalma gözlendi (Resim: 5). Folliküllerdeki kolloid PAS ile zayıf olarak boyanma özelliğine sahipti.

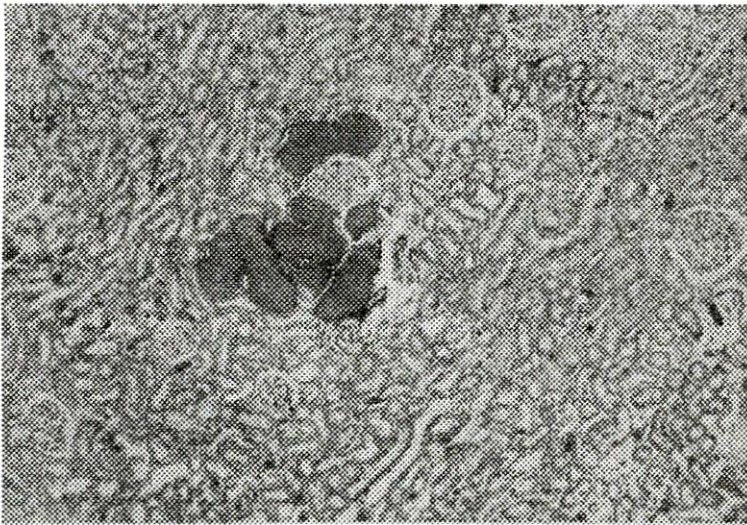




*Resim: 3*

*Karaciğerde V. sentralis ve sinuzoidlerde genişleme, sentrilobuler hepatositlerde dejenerasyon. H.E.x200.*

*Dilatation of V. centralis and sinusoids, and degeneration of the centrilobular hepatocytes.*

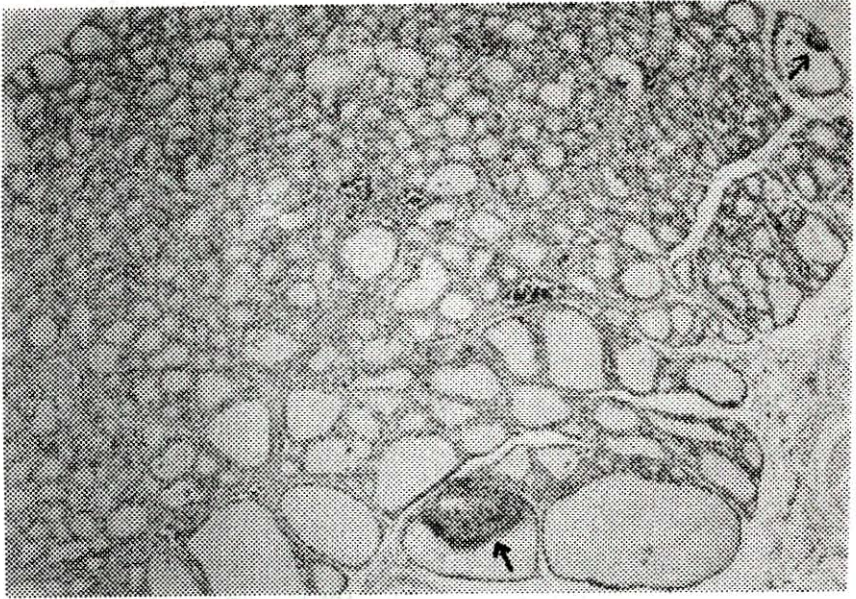


*Resim: 4*

*Böbrek korteksindeki tubuluslarda kistik genişlemeler ve nekroz. H.E.x100.*

*Tubular cystic dilatation and tubular necrosis in cortex.*





*Resim: 5*

*Tiroid bezinde bazı follikül epitellerinde hiperplazi (ok) ve kolloid miktarında azalma. H.E.x100.*

*Hyperplasia in the follicular epithelium (arrow) and decrease in the amount of colloid.*

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde sivrisinek kovucu preparatlarda çoğunlukla piretroid grubu insektisidler kullanılmaktadır. İnsan ve çevre sağlığı açısından güvenli olarak kabul edilen bu insektisidlerin uzun süreli kullanımı sonucunda organizmada bazı değişikliklere yol açtığı bilinmektedir.

Piretroid insektisidlerden bioalletrin ve deltametrin kullanılarak yapılan bir çalışmada<sup>7</sup>, farelere ağız yoluyla 0.7 mg/kg olarak 10 günlükten 16 günlük oluncaya kadar verildiğinde kolinerjik değişimlerle birlikte davranış değişikliklerine yol açtığı saptanmıştır. Bir piretroid insektisid olan eyhalothrin ile laktasyondaki farelerde yapılan çalışmada içme suyu ile birlikte % 0.02 olacak şekilde 21 gün süresince verildiğinde annelerde herhangi bir klinik değişiklik saptanmamış; bu annelerden süt emen yavrularda nöyral toksik etkiler meydana geldiği gözlemlenmiştir<sup>15</sup>. Tablet formunda bioalletrin preparatının sekiz ay kullanıldığı bir araştırmada<sup>16</sup>, kronik nöyrotoksik etkilerinin olduğu saptanmıştır. Araştırmamızda sıvı bioalletrin buharlarına maruz bırakılan ratlarda gözlemlediğimiz sinirsel semptomlar ve diğer bulgular literatür verileri doğrulamaktadır.



Piretroid insektisidlerin toksik etkilerini araştırmak amacıyla deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda enzim aktiviteleri ve hormon düzeylerindeki değişimler ölçülmüştür. Piretroid insektisidlerle, diğer insektisidlerin etkileşimlerinin araştırıldığı bir çalışmada<sup>17</sup>, permetrin ve fenvaleratın diğer insektisidlerin LD<sub>50</sub> dozunu artırmadığı, fenvaleratın subletal dozlarda farelerde ve köpeklerde AST, ALT ve LDH düzeylerinde belirgin bir artışa yol açtığı saptanmıştır. Ratlarda diyetle birlikte 500 ppm olarak 123 hafta boyunca kullanılan d-alletrinin ALT ve AST, ALP aktivitelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir<sup>1</sup>. Diyetleriyle 500 ppm permetrin verilen ratlarda AST aktivitesinde artışla birlikte ALT aktivitesinde ve kan üre düzeyinde belirgin bir değişime yol amadığı belirtilmiştir<sup>18</sup>.

Tablet formunda alletrin preparatı kullanılarak 10 saat/gün/8 hafta süresince ratlarda yapılan bir araştırmada<sup>12</sup>, AST ve ALT aktivitelerinde belirgin bir artış ve kreatinin, ürik asit ve kan üre düzeylerinde artış saptanmıştır. Hong Kong'da bioalletrin içeren sivrisinek kovucu bir preparatla yapılan inhalasyon çalışmalarında, iki aylık süre sonunda LDH, AST, ALT ve ACP aktivitelerinin kontrollere göre yüksek olduğu<sup>9</sup>; altı ay süreyle yapılan çalışmada<sup>11</sup> ise, serum AST, LDH aktivitesinde, total T<sub>3</sub> düzeylerinde ve akciğer lavaj sıvısında LDH ve ACP aktivitesinde ve total protein düzeylerinde belirgin bir artışa yol açtığı; serum üre ve üre nitrojen değerlerinde bir değişim olmadığı bildirilmiştir.

Likid bioalletrin preparatı kullanılarak dört ay boyunca yapılan bu çalışma sonucunda serum AST, GGT, ACP aktivitesinde ve üre, üre nitrojen, total protein, albumin ve globulin düzeylerinde artış; ALT, ALP, LDH aktivitelerinde azalma saptanmıştır. Total T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeyinde azalma gözlemlenmiştir. Akciğer lavaj sıvısında total protein düzeyi yüksek bulunurken; LDH, ACP aktivitelerinde azalma saptanmıştır. Akciğer lavaj sıvısında saptanan total protein düzeyindeki artışa Hong Kong'da yapılan altı aylık denemeye<sup>11</sup> uygunluk göstermektedir.

Likid sivrisinek kovucuya maruz bırakılan ratların trakea lumenlerinde mukus ve yangısal hücrelerle oluşturulan kitleye, silia kaybı ile beraber epitelde yassı hücreye, fokal metaplaziye ve akciğerlerde intraalveoler makrofajlara Liu ve ark.<sup>9-11</sup> yaptıkları 3 ayrı çalışmada da rastlamışlardır. Bu araştırmacılara göre, trakeada oluşan sekret ile fokal metaplazi ve akciğerlerde tesbit edilen alveoler boşluktaki makrofajlarda artış tamamen sivrisinek kovucu preparatın içerdiği partiküllere karşı oluşturulan bir savunma mekanizmasıdır ve aynı cevap sigara içenlerle, inorganik tozlara ve otomobil gazlarına maruz kalanlarda da bildirilmiştir. Özellikle alveoler makrofajlar, alveoler bölgeye ulaşan iritan partikülleri fagosite ederek lizozomal enzimlerle sindirirler. Ancak aynı araştırmacılar sivrisinek kovucunun hangi komponentine karşı bu artışın geliştiğini henüz belirleyememişlerdir. Dört ay süreyle yaptığımız inhalasyon çalışmasında bronşiyoler lenfoid dokuda tesbit edilen

belirgin hiperplazi Liu ve arkadaşları tarafından<sup>9-11</sup> bildirilmemiştir. Bu bulgu kullanılan likid preparatın uzun süreli antijenik bir stimulus oluşturmaya bağlanabilir.

Deneme sonunda karaciğerde hepatositlerde sentrilobuler dejenerasyon ve küçük vakuoller halinde yağ birikimleri, ayrıca V. centralis ve sinuzoidlerde genişleme, karaciğerde bir hasarı göstermektedir. Bu durum, karaciğerin özel enzimlerinin serumda yükselmesine neden olarak hasarı yansıtmaktadır. Çalışmada her iki bulguda da birbirine paralel bir gelişim söz konusudur. Noyan<sup>13</sup>, iki aylık inhalasyon denemesinde karaciğerde dejenerasyon veya nekroza rastlamamıştır. Liu ve ark.<sup>11</sup> yaptıkları altı aylık bir denemede spesifik karaciğer enzimlerinin yükseldiğini bildirmişler, ancak histopatolojik bir bulgu belirtmemişlerdir.

Hussein ve ark.<sup>12</sup>, tablet formundaki sivrisinek kovucu bir preparatla yaptıkları iki aylık inhalasyon çalışmasında böbreklerde tubuler nekroz şekillendiğini bildirmişlerdir. Likid sivrisinek kovucunun dört ay süreyle kullanıldığı bu çalışmada tubuler nekroza ilave olarak, içleri eozinofilik kitle ile dolu kistik tubuler genişlemeler tesbit edildi. Bu lezyon ratlarda çeşitli kimyasal maddelerin oluşturduğu nefropatiye benzer bir bulgu şeklindedir<sup>19</sup>.

Tiroid bezlerinde şekillenen hiperplazi ve kolloid miktarındaki PAS (+) boyanmanın yetersizliği bezin bir hipofonksiyona sahip olduğunu göstermektedir ve bu da hormon analizlerinin (T<sub>4</sub>) düşük çıkmasıyla desteklenmiştir. Liu ve ark.<sup>11</sup> ise altı aylık deneme sonunda tiroid hormonlarının yükseldiğini bildirmiş, ancak histopatolojik veri sunmamıştır. Konuyla direkt ilgili mikroskopik bulgu içeren bir inhalasyon çalışması bulunmamakla birlikte Nakanishi ve ark.'nın<sup>20</sup> benzer bir madde olan allethrinle (250-500 mg/kg oral yolla) yaptıkları bir araştırmada tiroid bezinde papiller hiperplaziden söz edilmektedir.

Sıvı bioalletrin preparatıyla yapılan dört aylık inhalasyon çalışması sonucunda, histopatolojik bulgular, serum enzim düzeyleri ve diğer parametrelerdeki değişimler, akciğer, karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde belirgin bir hasarın oluştuğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Klinik (nöyrotoksik), biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla güvenli bir insektisid olarak sunulan bioalletrin uzun süreli kullanımında toksik etkilerinin görülebilme riski artar.

Bu bulguları destekleyici olarak ileriki aşamada, hücresel düzeyde inceleme için elektron mikroskopik ve kolinerjik sistemle ilgili bulgulara ihtiyaç vardır. Araştırmanın sonuçları ve literatür verileri dikkate alındığında, bu tip insektisidlerin havalandırması yeterli olan ortamlarda kullanılması ve aynı zamanda uzun süreli kullanımından kaçınılması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. WHO: Allethrins (allethrin, d-allethrin, bioallethrin, s. bioallethrin). Environmental Health Criteria 87. Geneva (1987).



2. SCOTT, S.G.: Pyrethroid insecticides. *1st Atlas of SCI.: Pharmacology*, 125-128 (1988).
3. CASIDA, J.E., GAMMA, D.W., GLICKMAN, A.H., LAWANCE, L.J.: Mechanism of selective action of pyrethroid insecticides. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 23, 414-438 (1983).
4. ABBASY, M.A., ELDEFRAWI, M.E., ELDEFRAWI, A.T.: Pyrethroid action on the nicotinic acetylcholine receptor channel, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 19, 299-308 (1983).
5. JONES, O.T., LEE, A.G.: Effects of Pyrethroids on the activity of a purified (Ca<sup>2+</sup> - Mg<sup>2+</sup>) -ATPase. *Pest. Biochem. Physiol.*, 25, 420-430 (1986).
6. ERIKSSON, P.: DDT and Pyrethroid-ecotoxicological considerations. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1 (1/2), 269-270 (1991).
7. ERIKSSON, P., FREDRIKSSON, A.: Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108(1), 78-85 (1991).
8. AHLBOM, J., FREDRIKSSON, A., ERIKSSON, P.: Neonatal exposure to a type-I pyrethroid (bioallethrin) induces dose-response change in brain muscarinic receptors and behaviour in neonatal and adult mice. *Brain Res.*, 645 (1-2), 318-324 (1994).
9. LIU, W.K., WONG, M.H.: Toxic effects of mosquito coil (a mosquito repellent) smoke on rats. *Toxicol. Lett.*, 39, 231-239 (1987).
10. LIU, W.K., SUN, S.E.: Ultrastructural changes of tracheal epithelium and alveolar macrophages of rats exposed to mosquito coil smoke. *Toxicol. Lett.*, 41, 145-157 (1988).
11. LIU, W.K., NG, T.B., WONG, C.C.: Biochemical and cellular changes in bronchoalveolar lavaged samples from rats after inhalation of mosquito-coil smoke. *Toxicol. Lett.*, 45, 121-132 (1989).
12. HUSSEIN, Y.A., EL-ASHMANWY, İ.M., EL-SWAK, A.A.: Effects of exposure to pyrethroid insecticide repellent (matox) on albino rats. *Egyptian J. Comp. Path. Clinic. Path.*, 6(1), 175-188 (1993).
13. NOYAN, S.: Bioallethrin'in sıçanların akciğer ve karaciğer dokuları üzerine etkisinin incelenmesi, U.Ü. Sağl. Bil. Ens. Doktora Tezi (1994).
14. ŞANLI, Y.: Türkiye'de pestisid kullanımından kaynaklanan çevre ve besin kirlenmesi sorunları. Türkiye'de veteriner ilaçları üretimi, pazarlanması, güvenli kullanımı ve kalıntı sorunları sempozyumu, 105-120, 13-14 Ekim, Ankara (1994).
15. MONIZ, A.C., BEPNARDI, M.M., SOUZA SPINOSO, H.S., PLERMO NETO, J.: Effects of exposure to a pyrethroid insecticide during lactation

- on the behavior of infant and adult rats. *Brazilian J. Med. and Biol. Res.*, 23(1): 45-48 (1990).
16. SHEHATA, A.: Toxopathological effects of Ezalo-Mat on male albino mice. *Egyptian J. Comp. Path. Clinic. Path.*, 4(1), 187-198 (1991) (Abstract).
  17. SAĞMANLIGİL, H.: İvermektin, organik fosforlu insektisitler ve piretroid insektisitlerin toksikolojik etkileşim özellikleri üzerinde deneysel araştırmalar. U.Ü. Sağl. Bil. Enst. Doktora Tezi (1991).
  18. ISHMAEL, J., LITCHFIELD, M.H.: Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of permethrin in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 308-322 (1988).
  19. ALDEN, C.L., FRITH, C.H.: Urinary System in: *Handbook of Toxicologic Pathology*, Academic Press Inc., 340 (1991).
  20. NAKANISHI, M., MUKAI, T., TAKEUCHI, M., EDANAGA, M.: Toxicological studies on a new pyrethroid kikuthrin. *Studies on insecticide. Pesticide Science*, 7, 267-272 (1976).