

# TAVŞANLARDA SİFLUTRİN'İN TERATOJENİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI\*

Hidayet Yavuz<sup>1</sup>  
Selim Sekkin<sup>5</sup>

Rıfki Hazıroğlu<sup>2</sup>

Ali Daşkın<sup>3</sup>

Ayhan Filazi<sup>4</sup>  
Oğuz Kul<sup>6</sup>

## Investigation of the teratogenic effects of cyfluthrin in rabbits

**Summary:** *In this study, it was investigated the teratogenic effects of cyfluthrin in rabbits. Four groups of pregnant rabbits ( 15 rabbits each ) were given either the vehicle ( control ) or doses of 10, 25 or 50 mg/kg of cyfluthrin oral from day 4 to day 20 of pregnancy which was terminated by killing the animals on the 27<sup>th</sup> day for foetal examinations. No skelatel changes were observed in fetuses recovered from cyfluthrin-treated females. However cyfluthrin caused decrease in cheek, occipital and length measures and in placenta and foetus weights. The incidence of early embryonic deaths ( postimplantation loss ) was higher in cyfluthrin-treated rabbits than in control females. In addition, cyfluthrin caused hypoplasia of the lungs, dilatation of the renal pelvis and decrease in heart, liver and renal weights.*

**Key Words:** *Cyfluthrin, Teratogenic effect, Rabbit.*

**Özet:** *Bu çalışmada, sentetik bir piretroid insektisid olan siflutrin'in tavşanlar üzerindeki teratojenik etkileri araştırıldı. Dört gruba ayrılan ( her grupta 15 tavşan ) gebe tavşanlara taşıt madde ( kontrol ) ve 10, 25 ve 50 mg/kg dozlarda siflutrin ağız yoluyla gebeliğin 4. gününden 20. gününe kadar uygulandı. Gebeliğin 27. gününde fötüslerin incelenmesi için tavşanlar ötanazi edildi. İncelenen fötüslerde herhangi bir iskelet anomalisine rastlanılmadı. Ancak, yanak, oksipital ve boy ölçülerinde, fötüs ve plasenta ağırlıklarında azalma saptandı. Kontrol grubuna göre siflutrin uygulanan tavşanlarda erken embriyonik ölüm (post implantasyon kayıp) sıklığı daha yüksek bulundu. Ayrıca, siflutrin'in akciğer hipoplazisine ve böbrek pelvisinde genişlemeye, kalp, karaciğer ve böbrek ağırlıklarında azalmaya sebep olduğu ortaya konuldu.*

**Anahtar Kelimeler:** *Siflutrin, Teratojenik etki, Tavşan.*

## Giriş

Sentetik piretroidler tarım alanlarında, veteriner hekimlikte, ormancılıkta, halk ve çevre sağlığı ve depolanmış ürünlerin korun-

masında uçan ve yürüyen haşarelere karşı seçkin bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle hayvan meskenlerinde, gübreliklerde, hayvan pazarlarında ve diğer açık ve kapalı alanlar ile gıda maddeleri imalat, depolama ve hazırlama

\* Bu çalışma A.Ü.Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 95-10-00-06)

<sup>1</sup> Doç. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D. Ankara.

<sup>2</sup> Prof. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Patoloji A.B.D. Ankara.

<sup>3</sup> Doç. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Dölerme ve Suni Tohumlama A.B.D. Ankara.

<sup>4</sup> Araş. Gör. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D. Ankara.

<sup>5</sup> Araş. Gör. ADÜ. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D. Aydın.

<sup>6</sup> Araş. Gör. A.Ü. Vet. Fak. Patoloji A.B.D. Ankara.

yerlerinde bulunan kene, bit, pire, tahta kurusu, hamam böceği, güve, karasinek ve sivrisinek gibi haşarelere, veteriner hekimlik alanında da hayvanlara musallat olan ve hastalık taşıyıcı pek çok sokucu-kan emici böcekler ve sineklere karşı kullanılmaktadır (4,8).

Bu grup bileşikler gerek insan ve gerek hayvanlarda çevresel ve merkezi sinir sisteminde aksonal düzeyde sodyum kanallarını etkilemek suretiyle etki gösterirler. Ayrıca, bazı bileşiklerin (örneğin fenvalerat, deltametrin, sipermetrim gibi) gama amino butirik asit (GABA) reseptörünü inhibe edici etkileri de bulunmaktadır (4,16,19,23).

Belediyeler ile Sağlık Bakanlığı'nın il ve ilçe teşkilatları tarafından çevre ilaçlaması ve halk sağlığını koruma amaçlarıyla yaygın bir şekilde kullanılan sentetik piretroidlere insan ve hayvanların sürekli maruz kalması kaçınılmazdır. Deney hayvanlarında ve memelilerde akut ve subakut zehirlilik bakımından son derece güvenli olan bu maddelerin, uzun süreli kullanılmalarında aynı ölçüde güvenli oldukları söylenemez. Uzun süreli yapılan çalışmalarda fenvaleratın lenf tümörü ( 6 ), deltametrimin lenf ve tiroid tümörü ( 7 ) ve permetrimin de yüksek dozlarda akciğer tümörü ( 14 ) oluşturduğu ortaya konulmuştur.

Sentetik piretroidlerle yapılan mutajenite testlerinde bu bileşiklerin, metabolik etkinleşmeden önce ve sonra, mutasyonlara sebep olmadıkları belirtilmekle beraber ( 4 ), bazı bileşiklerin (örneğin alletrin ve teralletrin) Ames testinde mutajenik oldukları belirtilmiştir (8,15).

Pestisidlerin teratojenik etkilerinin araştırılmasında özellikle organik fosforlu, klorlu ve karbamat insektisidler kullanılırken (2,3,5,9,12,13,17,18,20,21,22), yapılan literatür taramalarında sentetik piretroid insektisidlerin teratojenik etkileri üzerine yayımlanmış eser sayısı son derece azdır.

Yukarıda belirtildiği üzere, kanser oluşturma riski taşıyan ve teratojenik etkili sentetik piretroid insektisidler de dahil, bugün ülkemizde 16 adet etkin madde içeren piretroidler çeşitli ticari isimler altında piyasaya sunulmaktadır.

gerek tarım alanlarında gerekse kapalı ve açık alanlarda (ev, barınak, park, bahçe, vs) ve veteriner hekimlikte kullanılmaktadır

Bu çalışmada, günümüzde gerek veteriner hekimlikte çeşitli amaçlarla kullanım gören gerekse uçan haşarelere karşı bazı preparatların kapsamında yer alan sentetik bir piretroid insektisid olan siflutrin'in farklı dozlarda tavşan fütüsleri üzerindeki teratojenik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal Ve Metot

### Materyal

Çalışma materyali olarak Yeni Zelanda ırkı 60 adet döllenme yeteneğine sahip ( 5-6 aylık ) dişi tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar biri kontrol olmak üzere ve her grupta 15 tavşan olacak şekilde 4 gruba ayrılarak kafeslere alınmıştır. Deney süresince tavşanlara yeterli miktarda su, yem ve yeşillik verilmiştir. Tavşanlar kafese alındıktan sonra, çalışma ortamına alışmaları ve hastalık vs. gibi yönlerden kontrolü için bir hafta süreyle karantinaya alınmışlardır.

### Metot

Araştırma 3 aşamada gerçekleştirilmiştir:

#### 1. Tavşanların sun'i tohumlama ile gebe bırakılması

Erkek tavşanların sun'i vajene alıştırılması amacıyla, tohumlamalardan bir hafta önce sperma alınmaya başlandı. Tohumlama amacıyla 0.1-2.0 ml arasında derecelendirilmiş cam tohumlama kataterleri kullanıldı. Alınan spermalar önce ısıtma tablalı mikroskop altında motiliteleri değerlendirildikten sonra tohumlamada kullanıldı.

Dişi tavşanlar, 40 I.U. LH'nin ( Pregnlyl 500 I.U. Organon ) kulak venasından enjeksiyonu ile ovulasyonları provoke edildikten sonra bir tohumlama dozunda yaklaşık  $100 \times 10^6$  motil spermatozoon içeren 0.2 ml taze sperma ile transservikal-intrauterin olarak bir kez tohumlandılar. Tohumlama öncesi tavşanlar uygun şekilde tesbit edilerek vulva ve perineum bölgesi hafif antiseptikli solusyonla temizlendi.

## 2. İlaç ( Solfac % 5 EC, Bayer ) uygulanması

Tohumlama işleminden sonraki gün, gebeliğin birinci günü olarak kabul edildikten sonra gebeliğin 4. gününden başlayarak 20. gününe kadar, 2, 3 ve 4'üncü gruptaki tavşanlara, serum fizyolojik içerisinde belirli oranlarda sulandırılan ilaçtan, sırasıyla 10, 25 ve 50 mg/kg dozunda ilaç uygulaması mide tüpü vasıtasıyla uygulandı. Kontrol grubuna ( 1'inci grup ) ise aynı yolla sadece serum fizyolojik verildi.

## 3. Fötüslerin incelenmesi

Gebeliğin 27. gününde listenon ile ötenazi yapılan tavşanların uterusları çıkarıldıktan sonra her iki kornudaki implantasyon bölgeleri, canlı ve ölü fötüs sayıları ile mumifiye olmuş fötüsler saptandı. Fötüs ve plasenta ağırlıkları tartılarak, fötüslerin vucut

boyutları ölçüldü. Fötüsler, iskelet anomalilerinin saptanması amacıyla morfolojik olarak muayene edildi.

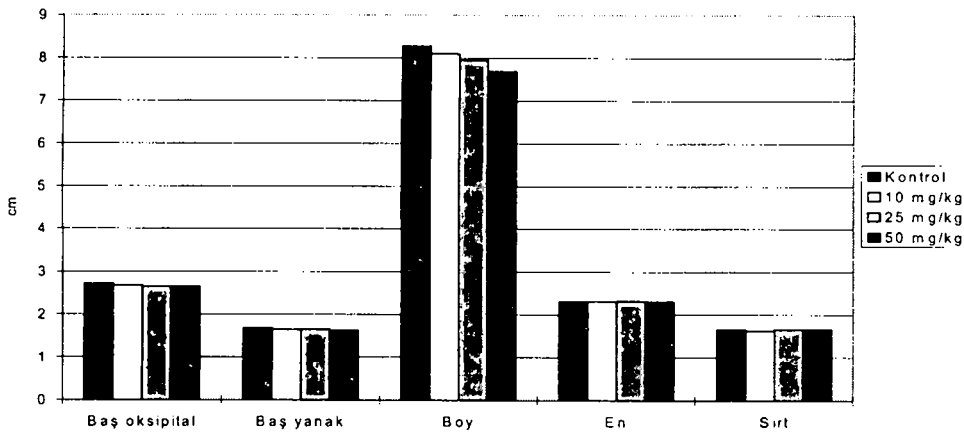
Her bir fötüse sistemik nekropsi yapılarak iç organlar makroskopik olarak incelendi. Akciğer, timus, kalp, karaciğer ve böbrekler % 10'luk tamponlu formaline alındıktan sonra ağırlıkları ölçüldü. Bu organlar trimlenerek doku örnekleri ototeknikonda rutin doku takibine alındı. Daha sonra doku kesitleri Hematoksilen-eosin ile boyanarak mikroskopta değerlendirildi.

## Bulgular

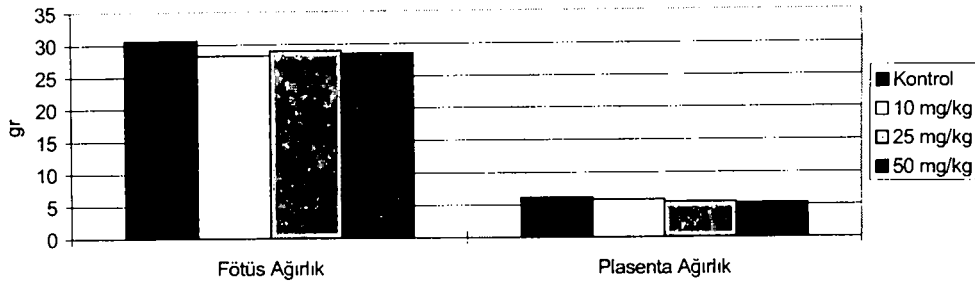
Kontrol ve ilaç uygulanan gruplardaki fötüslerin ortalama vücut ölçüleri ve plasenta ağırlıklarına ilişkin veriler Tablo 1' de, ortalamalardan yararlanarak karşılaştırmalı ağırlık ve vücut ölçüleri şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Fötüslere ait ortalama vücut ölçüleri ve plasenta ağırlıkları  
Table 1. The average foetus body measures and placenta weights

	Kontrol	10 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
Baş oksipital (cm)	2.71 ± 0.03	2.68 ± 0.03	2.65 ± 0.04	2.65 ± 0.04
Baş yanak (cm)	1.68 ± 0.02	1.64 ± 0.03	1.65 ± 0.02	1.62 ± 0.02
Boy (cm)	8.27 ± 0.11	8.09 ± 0.11	7.94 ± 0.13	7.68 ± 0.09
En (cm)	2.30 ± 0.02	2.31 ± 0.03	2.32 ± 0.04	2.30 ± 0.05
Sırt (cm)	1.66 ± 0.03	1.62 ± 0.03	1.66 ± 0.03	1.66 ± 0.03
Fötüs ağırlık (g)	30.63 ± 0.96	28.27 ± 1.12	29.00 ± 1.24	28.52 ± 1.20
Plasenta ağırlık (g)	6.11 ± 0.25	5.79 ± 0.34	5.42 ± 0.31	5.28 ± 0.23



Şekil 1. Fötüslere ait ortalama vücut ölçüleri  
Figure 1. The average foetus body measures



Şekil 2. Ortalama fötüs ve plasenta ağırlıkları  
Figure 2. The average foetus and placenta weights

Tablo 1 ile Şekil 1 ve 2 incelendiğinde kontrol grubuna göre baş oksipital, baş yanak, plasenta ve fötüs ağırlık değerlerinde her üç doz grubunda da bir azalma gözlenmekle beraber bu azalma istatistiki anlamda önemli bulunmamıştır. Fötüs en değerlerinde ise kontrol grubuna göre her üç doz grubunda da bir değişiklik saptanmamıştır. Sırt değerleri yönünden ise kontrol grubu ile 2 nci doz grubu arasında bir azalma bulunurken bu azalma da istatistiki anlamda önemli bulunmamıştır. Diğer doz gruplarında ise bir değişiklik saptanmamıştır. Fötüs boy ölçülerinde ise kontrol grubu ile en

yüksek iki doz ve birinci doz ile en yüksek doz arasındaki azalma istatistiki anlamda önemli bulunmuştur ( $P < 0.01$ ).

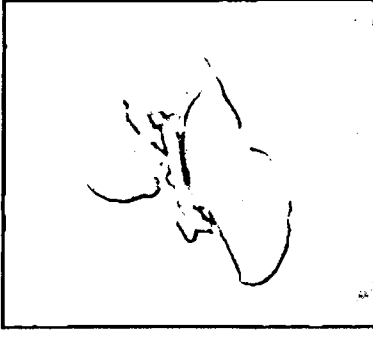
Gebeliğin 27. gününde uterusları açılan tavşanların her iki kornudaki implantasyon bölgeleri, masere ve plasenta ağırlıkları ile ölü ve canlı fötüs sayıları Tablo 2' de verilmiştir. Aynı tabloda sistemik nekroskopiyle yapılan incelemelerin sonuçları ile organların hemaktoksilen-eosin ile yapılan boyamalardan sonra yapılan mikroskopik inceleme sonuçları da Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Siflutrin'in tavşan fötüsleri üzerine etkileri  
Table 2. The effects of cyflutrin on the rabbit foetuses

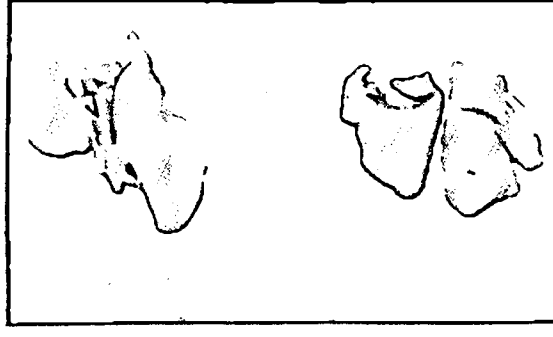
	Kontrol	10 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
<b>İncelenen fötüs sayısı</b>	47	42	32	38
<b>Postimplantasyon kayıp</b>	1	4	6	7
<b>Mumifiye-Masere fötüs</b>	-	1	-	1
<b>Canlı fötüs</b>	47	40	29	32
<b>Ölü fötüs</b>	-	2	3	6
<b>İskelet anomalisi</b>	-	-	-	-
<b>Akciğer hipoplazisi</b>	-	1	3	7
<b>Pelvis renalis genişlemesi</b>	-	1	4	8

Tablo 2 incelendiğinde, doza bağımlı olarak artan düzeyde, postimplantasyon kaybı ve ölü fötüs olguları gözlemlendi. Yine siflutrin uygulanan iki gebe tavşanda (10 ve 50 mg/kg) kornulardan birisinde hiç implantasyon şekillenmediği görüldü. Ayrıca, kontrol grubunda mumifiye-masere olmuş fötüs olgusuna rastlanılmazken, ilaç uygulanan gruplarda bu olguların düşük boyutta olduğu gözlemlendi. Kontrol ve ilaç uygulanan gruplardaki fötüslerin hiçbirisinde iskelet anomalisine rastlanılmamıştır. Organların muayenesinde ilaç uygulanan gruplarda akciğer hipoplazisi (Resim 1 ve 2) ve böbrek pelvis renalisinde genişlemeler

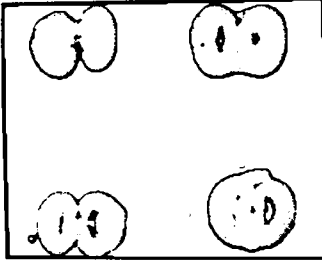
(Resim3) ile karakterize bulgular saptandı. En yüksek dozda (50 mg/kg) ilaç uygulanan fötüslerin birisinde akciğerde sol kaudal lobun hiç şekillenmediği ve diğer lobların da normale oranla çok küçük oldukları dikkati çekti (Resim 1 ve 2). Böbrek pelvisindeki değişiklikler hafif kistik oluşumlardan, kaliks renalislerde yassılaşma ve kortekste daralmaya neden olabilecek dereceye kadar farklılık göstermekteydi. Lezyonlu organların histopatolojik incelemesinde, makroskopisi ile uyumlu bulgular saptanırken diğer organlarda herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmadı.



Resim 1. Hipoplastik akciğer (50 mg/kg)  
Picture 1. Hypoplastic lung (50 mg/kg)



Resim 2. Hipoplastik (50 mg/kg) ve normal akciğer  
Picture 2. Hypoplastic (50 mg/kg) and normal lung



Resim 3. Değişen derecelerde böbrek pelvis genişlemeleri  
Picture 3. Dilatations of the renal pelvis at different degrees

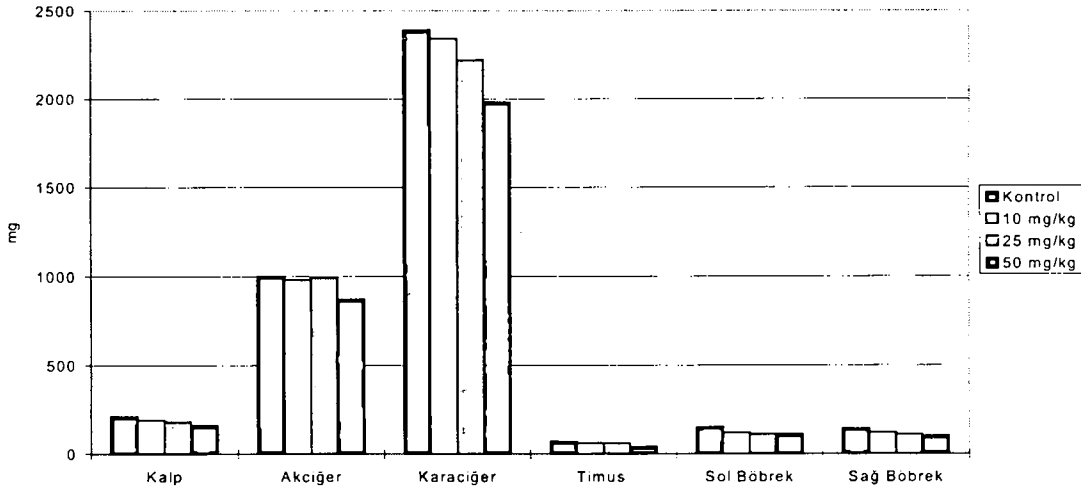
10 mg/kg	25 mg/kg
25 mg/kg	50 mg/kg

Fötüs ortalama organ ağırlıkları Tablo 3' de ve ortalama değerlerden faydalanarak ha-

zırlanan karşılaştırmalı fötüs organ ağırlıkları da Şekil 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Ortalama fötüs organ ağırlıkları  
Table 3. The average viscera weights of fetuses.

	Kontrol	10 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
<b>Kalp (g)</b>	0.21 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.16 ± 0.01
<b>Akciğer (g)</b>	1.00 ± 0.04	0.98 ± 0.06	0.99 ± 0.05	0.87 ± 0.78
<b>Karaciğer (g)</b>	2.39 ± 0.09	2.34 ± 0.11	2.22 ± 0.13	1.98 ± 0.12
<b>Timus (g)</b>	0.07 ± 0.003	0.06 ± 0.005	0.06 ± 0.004	0.04 ± 0.002
<b>Sol Böbrek (g)</b>	0.15 ± 0.007	0.12 ± 0.008	0.11 ± 0.009	0.11 ± 0.007
<b>Sağ Böbrek (g)</b>	0.14 ± 0.007	0.12 ± 0.009	0.11 ± 0.01	0.10 ± 0.007



Şekil 3. Ortalama fötüs ağırlıkları  
Figure 3. The average viscera weights of fetuses

Tablo 3 ve Şekil 3 incelendiğinde kontrol grubuna göre fötüs kalp, karaciğer ve sağ böbrek ağırlıklarında artan doza bağlı olarak bir azalma gözlenirken, diğer organ ağırlıklarında da kontrol grubuna göre bir azalma saptanmıştır. Bu azalmalar, kalp ağırlığı bakımından kontrol grubu ile en yüksek doz arasında ( $P<0.05$ ), karaciğer ağırlıkları yönünden kontrol grubu ve ilk doza göre en yüksek doz arasında ( $P<0.05$ ), timus ağırlıkları kontrol grubu ile en yüksek iki doz, birinci doz ile en yüksek doz ve en yüksek iki doz arasında ( $P<0.01$ ) ve sağ böbrek ağırlıkları bakımından da kontrol grubuna göre her üç doz arasındaki fark istatistiki anlamda önemli bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Kontrol grubuna göre diğer organ ağırlıklarında saptanan farklılıklar istatistiki anlamda önemli bulunmamıştır.

### Tartışma ve Sonuç

İnsan ve hayvanlar sürekli olarak çeşitli pestisidlere maruz kalmaktadırlar. Pestisidlerin bazıları alkilleştirme özellikleri ve kalıcılıkları nedeniyle genotoksik etkilere sahiptirler. Bu kimyasal maddeler çevreye uygulandıklarında genom ve onların normal fonksiyonlarında değişiklikler meydana getirirler. Hayvanların ontogenetik durumlarına bağlı olarak pestisidler teratojenik ve embriyotoksik etkiler oluşturmurlar (10).

Giriş bölümünde belirtildiği üzere sentetik piretroid insektisidlerin teratojenik etkilerinin belirlenmesine yönelik yapılmış çalışma sayısı son derece azdır. Bazı yabancı bilim adamlarınca yapılmış olan çalışma sonuçları ile bu çalışmada elde edilen verilerin karşılaştırılması aşağıda verilmiştir.

Abdel-Khalik et al. ( 1 ) deltametrinin ratlar üzerindeki teratojenik etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, deltametrinin erken embriyonik ölümlere, büyümenin gecikmesine, akciğerlerde hipoplaziye, böbrek pelvisinde genişlemeye ve plasenta ağırlığında artışa sebep olduğu ortaya konulmuştur. Ancak, fötüs iskelet yapısında herhangi bir değişiklik saptamamışlardır.

Gupta ( 11 ) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise sipermetrinin ratlar üzerindeki teratojenik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada elde edilen verilere göre, üç farklı doz ( 2, 4 ve 8 mg/kg ) sipermetrin uygulanan ratlardan elde edilen fötüslerde teratojenik parametreler bakımından kontrol grubuna göre önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Serebral hipoplazi ve böbrek pelvis genişlemesi olgularına rastlanılmış, fakat bu değişimler istatistiki anlamda önemli bulunmamıştır. İskelet oluşumu ile ilgili değişimler ise 14'üncü kaburga kemiğinin varlığı ve kemikleşmenin tamamlanmaması gibi olguların saptanmasıdır.

Yukarıda belirtilen araştırma sonuçları ile bu çalışmada elde edilen veriler karşılaştırıldığında, birinci araştırma (1) sonuçları ile pek çok parametre yönünden paralellik gözlenmekle beraber, ikinci çalışmada (11) saptanan iskelet oluşumuna ilişkin değişiklikler bu çalışmada gözlenmemiştir. Bununla beraber her iki çalışmada da organ ağırlıklarına ilişkin bir değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmada, fötüs organlarının ağırlık ve ölçü değerlerinde saptanan azalmalar hem doza bağımlı olarak artmış hem de bu azalmalar istatistiki anlamda önemli bulunmuştur.

Sonuç olarak, sentetik piretroid insektisidler diğer insektisid gruplarına (organik fosforlu, karbamat ve organik klorlu insektisidler gibi ) göre kullanım açısından ve çevreye olan etkileri bakımından son derece güvenli ilaçlar olarak kabul edilmesi nedeniyle oldukça geniş boyutta kullanım görmektedirler. Ancak giriş bölümünde de belirtildiği üzere siflutrin'in de bulunduğu sentetik piretroid insektisidlerin çok güvenli oldukları iddia edilmekteyse de, özellikle gebelik döneminde uzun süre bunlara maruz kalınması durumunda riskli olabilecekleri bu çalışma ile ortaya konulmuştur. Ayrıca, bu konuda başka araştırmaların yapılması, özellikle insan sağlığı açısından son derece önemlidir ve yapılacak çalışmalarla daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları karşılaştırılarak teyit edilmesi, alınacak tedbirler yönünden şarttır.

## KAYNAKLAR

1. **Abdel-Khalik, M.M., Hanofy, M.S.M. and Abdel-Aziz, M.I.** (1993) *Studies on the teratojenik effects of deltamethrin in rats.* Deutsch Tieraerzt Wochschr. 100: 142-143.
2. **Akkerman, G., Kagan, Y.S., Kuz'minskaya, U.A., Voronina, V.M. and Bersan, L.V.** ( 1987) *Teratogenic mechanisms of phthalimide containing pesticides.* Gig Sanit. 2:92-93.
3. **Bitsi, G.A., Khan, S.U., Akhtar, M.H., Kacew, S., White, N.D.G., Kamal,S. and Singh,K.** (1994) *Fate of wheat bound malathion residues in rats during gestation.* Chemosphere. 29:451-455.
4. **Bradbury, S.P. and Coats, J.R.** (1989) *Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides.* Rev Environ Contam Toxicol. 108:133-177.
5. **Budreau, C.H. and Singh, R.P.** (1973) *Teratogenicity and embriyotoxicity of demeton and fenthion in CF-1 mouse embriyos.* Toxicol Appl Pharmacol. 24: 324-332.
6. **Cabral, J.R.P. and Galendo, D.** (1990) *Carcinogenicity study of the pesticide fenvalerate in mice.* Cancer Lett. 49:13-18.
7. **Cabral, J.R.P., Galendo, D., Laval, M. and Lyandrat, N.** (1990) *Carcinogenicity studies with deltamethrin in mice and rats.* Cancer Lett. 49:147-152.
8. **Casida, J.E., Gammon, D.W., Glickman, A.H. and Lawrance, L.J.** (1983) *Mechanism of selective action of pyrethroid insecticides.* Ann Rev Pharmacol Toxicol. 23:413-438.
9. **Czeizel, A.E., Elek, C., Gundy, S., Metneki, J., Nemes, E., Reis, A., Sperling, K., Timar, L., Tusnady, G. and Viragh, Z.** (1993) *Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities.* Lancet. 341:539-542.
10. **Dikshith, T.S.S.** (1990) *Pesticides.* 1-39. In: Toxicology of Pesticides in Animals (Dikshith, T.S.S. ed.), CRC Press, Inc.
11. **Gupta,P.K.** ( 1990) *Teratogenic effects of cypermethrin in rats.* J Environ Biol. 11:121-126.
12. **Harbison, R.D.** (1975) *Parathion-induced toxicity and phenobarbital-induced protection against parathion during prenatal development.*Toxicol Appl Pharmacol. 32:482-493.
13. **Hofmann, D.J. and Albers, P.H.** (1984) *Evaluation of potential embriyotoxicity and teratogenity of 42 herbicides. insecticides and petroleum contaminants to Mallard eggs.* Arch Environ Contam Toxicol. 13:15-17.
14. **Ishmael, J. and Litchfield, M.H.** (1988) *Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of permethrin in rats and mice.* Fundam Appl Toxicol. 11:308-322.
15. **Kimmel, E.C., Casida, J.E. and Ruzo, L.C.** (1982) *Identification of mutagenic photoproducts of the pyrethroids allethrin and terallethrin.* J Agric Food Chem. 30:623-626.
16. **Lawrence, L.J. and Casida, J.E.** (1983) *Steriospecific action of pyrethroid insecticides on the gama amino butyric acid receptor-ionophore complex.* Science. 221:1399-1401.
17. **Mathur, A. and Blatnagar, P.** (1991) *A teratogenic study of carbaryl in Swiss albino mice.* Food Chem Toxicol. 29:629-632.
18. **Nafstad, I., Berge, G.N., Sannes, E. and Lyngset, A.** (1983) *Teratogenic effects of the organophosphorus compound fenchlorphos in rabbits.* Acta Vet Scand. 24:295-304.
19. **Narahashi,T., Frey,J.M., Ginsburg,K.S. and Roy,M.L.** (1992) *Sodium and GABA-activated channels as targets of pyrethroids and cyclodienes.* Toxicol Lett. 64-65:429-436
20. **Pawar,K.R.** (1994) *Toxic and teratogenic effects of fenitrothion, BHC and carbofuran on the embryonic development of Cyprinus carpio communis.* Environ Ecol. 12:284-287.
21. **Soni, I. and Bnatnagar, P.** (1989) *Embryotoxic and teratogenic studies of phosphamidon in Swiss albino mice.* Teratog Carcinog and Mutag. 9:253-257.
22. **Srivastava, M.K. and Raizada, R.B.** ( 1996) *Developmental effect of technical dimethoate in rats: maternal and fetal toxicity evaluation.* Indian J Exp Biol. 34:329-333.
23. **Valentine, W.M.** (1990) *Toxicology of selected pesticides. drugs, and chemicals. Pyrethrin and pyrethroid insecticides.* Vet Clin North Am. ( Small Anim Pract ). 20:375-382