

Sıçanlarda Lambda-Cyhalothrin'in Akut Toksik Etkisinin Araştırılması

Investigation of Acute Toxic Effects of Lambda-Cyhalothrin in Rats

Birgül MAZMANCI¹, Ali AŞKIN¹, Lülüfer TAMER²

¹Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Bu çalışmada etken maddesi lambda-cyhalothrin (LC) olan pyrethroid insektisitlerden Karate Zeon'un dişi ve erkek sıçanlarda enzimatik ve enzimatik olmayan biyokimyasal değişkenler üzerine akut toksik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: LC nin 0.8 mg/kg, 3.06 mg/kg ve 6.12 mg/kg dozları dişi ve erkek sıçanlara bir kez intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Uygulamadan 24 saat sonra antikoagülan içeren tüplere kalp kanları alınmıştır. Alınan kan santrifüj edilerek elde edilen plazmada karaciğer hasarının göstergesi olarak ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri ve albumin, bilirubin düzeyleri, böbrek hasarının göstergesi olarak üre ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: LC dişi ve erkek sıçanlarda ALT, AST, LDH en⁻¹⁵- aktivitelerini, albumin, bilirubin, üre ve kreatinin düzeylerini kontrol grubuna göre farklı düzeylerde arttırmış en önemli artışlar 3.06 mg/kg ve 6.12 mg/kg doz gruplarında olmuştur.

Sonuç: Elde edilen bulgular LC'nin memelilerde karaciğer ve böbrekte doku hasarı oluşturma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. LC'nin toksik etkisi doza bağlı olarak artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: lambda-cyhalothrin, toksik etki, doku hasarı

Abstract

Objective: In this study, we investigated the acute toxic effects of pyrethroid insecticide Karate Zeon, whose active gradient is lambda-cyhalothrin (LC), on enzymatic and non-enzymatic parameters of male and female rats.

Method: LC was administrated intraperitoneally to male and female rats once in three different doses as 0.8 mg/kg, 3.06 mg/kg and 6.12 mg/kg. After the last treatment with pesticide, blood samples drawn by cardiac puncture were collected in vials containing anticoagulant. After blood samples were centrifuged, ALT, AST, LDH enzyme activities, albumin, and bilirubin levels were measured as indicators of hepatic injury; and ure and creatinine levels as indicators of kidney injury were measured in plasma.

Result: ALT, AST, LDH enzyme activities, and albumin, bilirubin, urea and creatinine levels were increased by LC in female and male rats compared with the control group. Significantly increases were observed in 3.06 mg/kg and 6.12 mg/kg dose groups.

Conclusion: These results indicate the potential of LC in inducing liver and kidney tissue damage in mammals. Toxic effects of LC increase in relation to dose.

Key Words: lambda cyhalothrin, toxic effect, tissue damage

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2008;1(1);15-19

Geliş Tarihi : 30.10.2007

Kabul Tarihi : 17.01.2008

Yazışma Adresi:

Dr. Birgül MAZMANCI,

Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi,

Biyoloji Bölümü, Çiftlikköy Kampüsü

33342-Mersin

Tel : 0 324 361 00 01-4596

Faks : 0 324 361 00 47

E-posta : bmazmanci@mersin.edu.tr

Giriş ve Amaç

Çevre kirliliğinin en önemli nedenlerinden biri yaygın olarak kullanılan pestisitlerdir. Pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, deri rahatsızlıkları, hipertansiyon ve hatta kanser oluşmaktadır (1). Pestisitler içinde en yaygın grup insektisitlerdir ve böceklere karşı kullanılırlar. İnsektisitlerin hemen hepsi nörotoksik özellikte olup, etkilerini böceklerin sinir sistemini tahrip ederek gösterirler (2).

Dünya’da kullanılan insektisitlerin %30’nu piretroit insektisitler oluşturmaktadır ve sentetik piretroitler hedef organizmaya çok toksik, kuşlar ve memelilere karşı az toksik olmaları nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedirler (3). Piretroitler akut toksik doza maruz kalma sonucu ortaya çıkan belirtilerine göre iki gruba ayrılırlar. Tip I piretroitler alfa-siyano grubu içermeyen esterlerdir. Periferik sinirlere etkilidir ve sinir hücreleri membranında sodyum kanallarını etkileyerek sinirin tekrar tekrar uyarılmış olarak kalmasına neden olur. Tip II piretroitler ise alfa siyano grubu içeren piretroit esterleridir. Merkezi sinir sistemini etkilerler, sinir membranında sodyum inaktivasyon kanallarının açılmasını engelleyerek depolarizasyon periyodunu uzatırlar (1,4). Tip II piretroitler Tip I piretroitlerden daha toksik etkilidir. Lambda siyalotrin tip II piretroitler grubundandır. Veterinerlikte, çiftlik, ev hayvanları dış parazitleri ve ev içi böceklere ayrıca tarım alanlarında ürün zararlılarına karşı yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Türkiye’nin önemli sebze ve narenciye üretim merkezlerinden biri olan Mersin’de özellikle 1990’lı yıllardan itibaren piretroit insektisitlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Tarım Orman ve Köy İşleri Mersin Bölge Müdürlüğü bilgilerine göre ve çiftçilerle yapılan görüşmelerde deltametrin, sipermetrin ve siyalotrin etken maddelerini içeren piretroit insektisitlerin bölgede kullanıldığı belirlenmiştir. İnsektisitlerin kontrolsüz kullanımı hedef olmayan canlılarda zararlı etkilerin oluşmasına neden olabilmektedirler. Organik fosfatlı, organik klorlu ve karbamatlı insektisitlerin memelilerde karaciğer, böbrek ve kan parametreleri üzerine etkileri ile ilgili geniş araştırmalar yapılmıştır (5,6). Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan piretroit insektisitlerin memeli sistemler üzerine etkileri ile ilgili araştırmalar ise oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada Mersin’de kullanılan, ancak memeli sistemler üzerine etkisi ile ilgili yeterli araştırma bulunmayan lambda-siyalotrinin karaciğer, böbrek üzerine etkileri biyokimyasal parametreler incelenerek araştırılmıştır.

Toksikolojik çalışmalarda pestisitlerin zararlı etkilerini ortaya koymak için, klinik tanıda kullanılan bazı enzimler marker olarak kullanılmaktadır. Karaciğerde hepatik hasarların belirlenmesinde öncelikle aktiviteleri ölçülen alanin aminotransferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz

(LDH) bunlardan en önemlileridir(7). Plazma proteinlerinden olan albüminin (ALB) sentezi karaciğerde olmaktadır. Protein sentezi karaciğerin fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak değiştiği için plazma ALB konsantrasyonu da karaciğer hasarının tespitinde kullanılır. Bir diğer plazma bileşeni bilirubindir (BİL) ve eritrositlerin karaciğerde yıkımı esnasında ortaya çıkar. Karaciğerdeki veya safra sistemindeki hasarlara bağlı olarak plazma bilirubin konsantrasyonu artar (7). Metabolitleri dönüştürebilme ve yoğunlaştırabilme yeteneğinden dolayı toksik maddelerden etkilenebilen diğer bir organ da böbreklerdir (8,9). Böbrek hasarlarının belirlenmesi için plazma üre ve kreatinin (KREA) düzeylerinin tespiti büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada karaciğer ve böbrek işlevlerini gösteren ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri ile ALB, BİL, ÜRE ve KREA düzeyleri belirlenerek lambda-cyhalothrin’in (LC) akut toksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmada kullanılan insektisit, etken maddesi lambda-siyalotrin olan ticari formülasyon Karate Zeon’dur (Zeneca International Ltd, UK). İnsektisit 1 litrelik plastik ambalajda sıvı olarak paketlenmiştir ve konsantrasyonu 50 g/L’dir. Ticari formülasyonun, sıçanlar için LD₅₀ değeri 612 mg/kg olarak şişenin üzerinde bildirilmektedir.

Araştırmada kullanılan wistar albino sıçanlar, *Rattus norvegicus*’un alt türünün mutant soylarıdır. Sıçanlar Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları merkezinden temin edilmiştir. Sıçanların bakımları ve deneysel çalışmalar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde yürütülmüştür. Deney protokolü Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Sıçanlar getirildikten sonra bir hafta boyunca ortama adaptasyon sağlamaları için bekletilmiştir. Adaptasyon ve deneyler süresince hayvanlar standart deney koşullarında (%40-60 nem, 20±1°C sıcaklık, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık) yaşatılmıştır. Çalışmada dişi ve erkek sıçanlar kullanılmış, her deney grubu 5 sıçandan oluşturulmuştur. Deneylerde aynı yaştaki bireylerin kullanılmasına dikkat edilmiş, ortalama birey ağırlığı 250±30 gram olan 6-8 haftalık genç sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar deneyler süresince 25x35 cm büyüklüğünde üstten çelik ızgara ile kapatılan plastik kafeslerde beşli gruplar halinde tutulmuştur. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmiştir.

Ticari formülasyonun LD₅₀ değerinin (612 mg/kg) %1 olan 6.12 mg/kg’lık doz, serum fizyolojik (%0.9’luk NaCl çözeltisi) ile sulandırılarak intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan sonra sıçanlarda halsizlik ve koordinasyon bozukluğu gibi akut

zehirlenme belirtileri gözlenmiştir. Uygulamadan 2 saat sonra nörolojik etkiler ortadan kalkmıştır. Bu nedenle akut zehirlenme etkileri oluşturan 6.12 mg/kg yüksek doz (doz 3) olarak seçilmiştir. Orta doz; 3.06 mg/kg (doz 2), düşük doz 0.8 mg/kg (doz 1) olarak seçilmiştir. Üç dozun uygulanmasından 24 saat sonra sıçanlar anestezik madde olan ketaminle (Ketamin-HCl, Pfizer, İstanbul) uyutularak, kalp kanları heparin içeren tüplere alınmıştır. Kan 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri ile albümin, total bilirubin, üre, kreatinin düzeylerini tayin etmek için plazması ayrılmıştır. Ölçümler Cobas Integra 800 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizörde yapılmıştır.

Plazma enzim aktiviteleri International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)'e göre yapılmıştır. ALT ve AST enzim aktiviteleri Bergmeyer ve ark. (10,11) ve LDH aktivitesi Van der Heiden ve ark.'a (12) göre tayin edilmiştir. ALB konsantrasyonu Dumas and Watson'a göre (13), BİL konsantrasyonu Malloy ve Evelyn'e göre (14), ÜRE konsantrasyonu Sampson ve ark. (15) ve KREA konsantrasyonu da Rock ve ark.'a (16) göre tayin edilmiştir.

Dişi ve erkek sıçanlarda dozların etkisi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile ölçülmüştür. Dozların karşılaştırılmasında LSD testi kullanılmıştır. Önem sınırı $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular

Dişi ve erkek sıçanlardan elde edilen enzimatik ve enzimatik olmayan parametrelere ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırılarak ayrı ayrı verilmiştir.

LC'nin dişilerde enzimatik ve enzimatik olmayan parametreler üzerine etkisi Tablo 1'de verilmiştir. ALT ve AST enzim aktiviteleri üç doz grubunda da artmıştır en önemli artış yüksek doz (6.12 mg/kg) grubunda gözlenmiştir ($p < 0.001$). LDH enzim aktivitesi ve ALB düzeyi 0.8, 3.06 and 6.12 mg/kg doz gruplarında önemli derecede artmıştır ($p < 0.001$). BİL düzeyi ve ÜRE düzeyi 6.12 mg/kg doz grubunda yükselmiştir ($p < 0.05$, $p < 0.01$). KREA konsantrasyonu 3.06 ve 6.12 mg/kg doz gruplarında artmıştır ($p < 0.01$).

LC'nin erkek sıçanlarda enzimatik ve enzimatik olmayan parametreler üzerine etkisi Tablo 2'de verilmiştir. Elde edilen verilere göre ALT ve AST enzim aktiviteleri 3.06 mg/kg ve 6.12 mg/kg doz gruplarında yükselmiştir ($p < 0.05$). LDH enzim aktivitesi ise dişi sıçanlarda olduğu gibi üç doz grubunda da artmıştır ($p < 0.05$). LC nonenzimatik parametrelerde de artışlara neden olmuştur. ALB, BİL ve ÜRE düzeyleri 3.06 ve 6.12 mg/kg doz gruplarında artarken ($p < 0.05$), KREA düzeyi yüksek doz grubunda artmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 1. LC'nin dişi sıçanlarda plazma ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri ve ALB, BİL, ÜRE, KREA düzeylerine etkisi

Dozlar	Değişkenler						
	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	ALB (g/dL)	BİL (mg/dL)	ÜRE (mg/dL)	KREA (mg/dL)
Kontrol	36±4.2	99±19	320±47	1.6±0.6	0.25±0.05	30±3.4	0.33±0.04
0,8 mg/kg	59±5.8	257±43	794±29*	1.9±0.7*	0.37±0.04	31±6.0	0.40±0.00
3,06 mg/kg	84±16	266±56	955±203*	2.4±0.9*	0.47±0.12	35±2.2	0.46±0.03**
6,12 mg/kg	202±45*	607±104*	1829±241*	2.5±0.7*	0.66±0.15***	51±3.4**	0.48±0.16**

(Ortalama±Standart sapma) * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Tablo 2. LC'nin erkek sıçanlarda plazma ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri ve ALB, BİL, ÜRE, KREA düzeylerine etkisi

Dozlar	Değişkenler						
	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	ALB (g/dL)	BİL (mg/dL)	ÜRE (mg/dL)	KREA (mg/dL)
Kontrol	30±2.40	83±13	270±54	1.81±0.10	0.14±0.02	32±5.10	0.38±0.04
0,8 mg/kg	66±14	225±45	844±117*	1.51±0.10	0.34±0.03	33±2.60	0.41±0.03
3,06 mg/kg	156±48*	439±113**	1296±15*	2.58±0.06*	0.43±0.50*	46±1.80*	0.43±0.03
6,12 mg/kg	304±70*	513±131**	1754±193*	2.61±0.07*	0.57±0.11*	53±2.40*	0.55±0.02***

(Ortalama±Standart sapma) * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Tartışma ve Sonuç

Dişi sıçanlarda ALT, AST enzim aktiviteleri, BİL ve ÜRE düzeyleri 6.12 mg/kg doz gruplarında istatistiksel olarak önemli şekilde artarken, erkeklerde aynı parametreler 3.06 ve 6.12 mg/kg doz gruplarında artmıştır. Dişi sıçanlarda LDH ve ALB değerleri her üç doz grubunda da artmıştır. Erkek bireylerde LDH enzim aktivitesi üç doz grubunda da artarken ALB artışı 3.06 ve 6.12 mg/kg doz gruplarında meydana gelmiştir. Bulgulara göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LC'nin dişi ve erkek sıçanlarda enzimatik ve enzimatik olmayan biyokimyasal değişkenleri etkilediği gözlenmektedir.

Pek çok organda hücre membran hasarına bağlı olarak sitoplazmik enzimler kana salınır ve bu enzimler klinik tanı için yaygın olarak kullanılır. İntraselüler enzimlerden ALT ve AST, hepatositlerdeki hasara bağlı olarak seruma salınır. Bu enzim aktivitelerindeki artış karaciğer hasarının göstergesi olarak kullanılır (17,18). Bu enzimler tamamen karaciğere spesifik olmamalarına rağmen karaciğer hasarının birincil ve en önemli göstergesidirler (19). Bulgularımıza göre ALT ve AST enzim aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da farklı piretroit insektisitlerin ALT ve AST enzim aktivitelerini arttırdığı rapor edilmiştir (20-23). Bu enzim artışlarının membran hasarı ile ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir. Bulgularımıza göre LDH enzim aktivitesi de artmıştır. Altundaş ve ark. (19) LDH enzim aktivitesinin de ALT ve AST ile beraber karaciğerde meydana gelen hasara bağlı olarak arttığını rapor etmişlerdir. Prasanthi ve ark. (24) ise piruvatın laktata dönüşümünü katalizleyen LDH enziminin artışının metabolik değişimden de kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmada LC uygulama gruplarında ALB ve BİL düzeylerinin de arttığı bulunmuştur. Yousef ve ark. (23) sipermetrinin tavşanlarda ALB ve BİL konsantrasyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir. ALB artışı mRNA sentezinin artışına veya hücre hasara, özellikle karaciğer hasarına, bağlı olarak ortaya çıkar (22). BİL konsantrasyonunun artması da karaciğer nekrozu ile ilişkilidir (25). Çalışmada hem dişi hem de erkek sıçanlarda ALT, AST, LDH enzim artışı ile beraber ALB ve BİL artışı karaciğer hücrelerindeki hasara işaret etmektedir.

Bu çalışmada dişi ve erkek sıçanlarda ÜRE ve KREA düzeylerinin de kontrole göre arttığı bulunmuştur. ÜRE ve KREA artışı böbrek hasarının önemli göstergelerinden biridir. Janarthan ve ark. (26) plazma ÜRE artışının böbreklerde hücre hasarına bağlı olarak meydana geldiğini, böbreklerde histopatolojik inceleme ile ortaya koymuştur. Almdal ve Vilstrup (27) tarafından plazma ÜRE ve KREA düzeyinin protein katabolizması ile ilgili olarak da değişebileceği bildirilmiştir.

Sonuç olarak ALT, AST ve LDH enzimleri ALB, BİL, ÜRE ve KREA konsantrasyonlarının artışı karaciğer

ve böbrek hasarı ile ilgilidir. Bu hasarların histopatolojik olarak da incelenmesi LC'nin toksik etkisinin tam olarak aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. Ayrıca elde edilen bulgular Karate Zeon'un akut zehirlenmeye bağlı olarak kişilerin sağlık durumunda ciddi bozulmalara yol açacak potansiyele sahip olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bu nedenle özellikle tarım alanlarında ilaç uygulayıcıların korunma önlemlerine dikkat etmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Casida JE, Quistad GB. Golden age of insecticide research: past, present, or future. *Annu Rev Entomol* 1998;43:1-16.
2. Vural N. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No 73 Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1996;334-77.
3. Kale M, Rathore N, John S, Bhatnagar D. Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 1999;105:197-205.
4. World Health Organization. Cyhalothrin, Environmental Health Criteria. 99; Geneva, Switzerland, 1999.
5. Akay MT, Ozmen G, Elcuman EA. Effects of combination of endosulfan, dimethoate and carbaryl on immune and hematological parameters of rats. *Vet Human Toxicol* 1999;41:296-9.
6. Zayed SMAD, Farghaly M, El-Maghraby S. Fate of ¹⁴C-chlorpyrifos in stored soybeans and its toxicological potential to mice. *Food Chem Toxicol* 2003;41:767-72.
7. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Test Book of Clinical Chemistry. (ed) 2nd Ed. By sounders Company. New York, 1994;2500.
8. Iqbal M, Rezazadeh H, Ansar S, Athar M. Alpha-Tocopherol (Vit-E) Ameliorates Ferric Nitrotriacetate (Fe-NTA)-Dependent Renal Proliferative Response and Toxicity: Diminution of Oxidative Stress. *Hum Exp Toxicol* 1998;17(3):163-71.
9. Mohssen M. Biochemical and histopathological changes in serum creatinine and kidney induced by inhalation of thimet (Phorate) in male Swiss albino mouse, *Mus Musculus*. *Environ Res Section A* 2001;87:31-6.
10. Bergmeyer HU, Horder M, Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes, Part 3 IFCC, method for alanine aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986a;24:481-95.

11. Bergmeyer HU, Horder M, Rej R. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes, Part 2 IFCC, method for aspartat aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986b;24:497-510.
12. Van der Heiden C, Bais R, Gerhardt W, Lorentz K, Rosalki S. Approved Recommendation On IFCC Methods For The Measurement Of Catalytic Consantration Of Enzymes, Part 8. IFCC "Method For Lactate Dehydrogenase", *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:639-5.
13. Dumas BT, Watson WA. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromkresol gren. *Clin Chim Acta* 1971;31:87-96.
14. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937;119:481-90.
15. Sampson EJ, Baired MA, Burtis CA, Smith EM, Witte DL, Bayse DD. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clin Chem* 1980;26:816-26.
16. Rock RC, Walker WG, Jennings CD. Nitrogen Metabilites and Renal Functione. In Tietz NW, Fundamentals of Clinical Chemistry 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987;669-704.
17. El S, Salem E, Abdel R. In vitro hepatotoxicity of alachlor and its by-product. *J Appl Toxicol* 2002;22:31-5.
18. Kuester RK, Waalkes MP, Goering PL, Fisher BL, McCuskey RS, Sipes IG. Differential hepatotoxicity induced by cadmium in Fischer 344 and Spraque-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2002;65:151-9.
19. Altuntas I, Delibas N, Demirci M, Kilinc I, Tamer N. The effect of methidathion on lipid peroxidation and some liver enzymes: role of vitamin E and C. *Arch Toxicol* 2002;76:470-3.
20. Aldana L, Mejia EG, Craigmill A, Tsutsumi V, Armendariz-Borunda J, Panduro A, Rincon AR. Cypermethrin increases apo A-1 and apo B mRNA but not hyperlipidemia in rats. *Toxicol Lett* 1998;95:31-9.
21. El-Tawil OS, Abdel-Rahman MS. The role of enzyme induction and inhibition on cypermethrin hepatotoxicity. *Pharm Res* 2001;44:33-9.
22. Aldana L, Tsutsumi V, Craigmill A, Silveira MI, Mejia EG. α -Tocopherol modulates liver toxicity of the pyrethroid cypermethrin. *Toxicol Lett* 2001;125:107-16.
23. Yousef MI, El-Demerdash FM, Kamel KI, Al-Salhen KS. Changes in some haematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicology* 2003;189:223-34.
24. Prasanthi K, Muralidhara-Rajini PS. Fenvalerate-induced oxidative damage in rat tissues and its attenuation by dietary sesame oil. *Food Chem Toxicol* 2005;43:299-306.
25. Clifford JI, Rees KR. The action of aflatoxin B1 on rat liver. *Biochem J* 1967;102:65-72.
26. Janarthan A, Rao AB, Sisodia P. Short term toxicity of methyl benzimidazole carbamate in dogs. *Bull Environ Contam Toxicol* 1988;4:704-11.
27. Almdal TP, Vilstrup H. Strict insulin treatment normalizes the organic nitrogen contents and the capacity of urea-N synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologica* 1988;3:114-8.