

Sıçan Böbrek Dokusunda Endosulfan ve Malathion' un Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler

Figen Esin Batça Kayhan^{1}, Nazan Deniz Koç², Gazi Contuk³, Mehmet Nezh Muşlu¹,
Nüzhet Cenk Sesal¹*

Özet

Bu çalışmada, Wistar albino sıçanların böbrek dokularında endosulfan ve malathion'un neden olduğu doku hasarları histolojik yöntemlerle araştırılmıştır. Deney grupları; düşük doz endosulfan (Grup I - 30 ml/gün/sıçan), yüksek doz endosulfan (Grup II - 50 ml/gün/sıçan), düşük doz malathion (Grup III - 30 ml/gün/sıçan), yüksek doz malathion (Grup IV - 50 ml/gün/sıçan) ve kontrol grubu (Grup V - 10 ml/gün/sıçan serum fizyolojik) şeklinde oluşturulmuştur. Hazırlanan farklı dozlar, deney hayvanların karın içi yağ dokusuna (intra-peritoneal yol) 15 gün süreyle enjekte edilmiştir. Endosulfan ve malathion'un kronik etkilerini görebilmek için 15 gün sonra tüm sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile öldürülmüştür. Histolojik çalışmalar için uygun teknikler kullanılarak böbrek doku örnekleri çıkartılmıştır. Endosulfan ve malathion'un farklı dozları böbrek dokusunda belirgin bazı yapısal değişikliklere neden olmuştur. Tübüler dilatasyon, tübüler epitelde dejenerasyonlar ve böbrek korteksinin kortikal ve medulla kısımlarında kanamalar gözlenmiştir. Sonuç olarak; böbrek dokusunda doza bağlı olarak doku hasarı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endosulfan, Malathion, Böbrek, Doku hasarı.

1 Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34722 Göztepe, İstanbul

2 Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Serdivan 54187, Sakarya

3 Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim dalı, 34668 Haydarpaşa, İstanbul

* Corresponding author e-mail address: fekayhan@mynet.com

Abstract

In this study, damage in kidney tissue by endosulfan and malathion applications in Wistar albino rats were investigated by histological techniques. The experimental groups in this study were as follows: Low dose of endosulfan (Group I - 30 ml/day/rat), high dose of endosulfan (Group II - 50 ml/day/rat), low dose of malathion (Group III - 30 ml/day/rat), high dose of malathion (Group IV - 50 ml/day/rat) and Control group (Group V - 10 ml/day/rat serum physiological). Prepared in different doses, intraabdominal fat tissue of laboratory animals (intraperitoneal) was injected for 15 days. The rats in all treatment groups were killed by cervical dislocation after 15 days for cronical effects. The tissue samples of kidney were taken by using appropriate techniques for histological examination. Different doses of endosulfan and malathion have caused distinct structural changes in kidney tissue. These changes were dose dependent and tubular dilation, hydropic degeneration in tubular epithelium, hemorrhage in the cortical and medulla part of the kidney were observed. Finally, tissue damage occurs inevitably due to endosulfan and malathion for kidney tissue.

Keywords: Endosulfan, Malathion, Kidney, Histological damage.

1. Giriş

Dünya nüfusunun hızla arttığı çağımızda, açlık sorununun çözülmesine yardımcı olmak amacıyla tarımsal üretimde pestisitlerin kontrolsüz kullanılması, çevreye atılan endüstriyel atıklar ve diğer zehirleyici maddeler toplum sağlığını giderek artan boyutlarda tehdit etmektedir. Tarım üretimini olumsuz yönde etkileyen böcekler, kemiriciler, mantarlar ve yabancı otlar gibi zararlılara karşı kullanılan kimyasal maddelere genel olarak pestisitler denilmektedir. Pestisitler içinde öldürücü etkisi en fazla olan grup, insektisit (böcek öldürücüler)'lerdir (Dökmeci 2000; FAO/WHO 1993). Bir tarım ülkesi olan yurdumuzda yılda yaklaşık olarak ellibeş bin ton pestisit kullanılmaktadır. Endosulfan ve malathion, çeşitli tarım alanlarında zararlıların gelişmesini engellemek için yaygın olarak kullanılan böcek öldürücülerdir. Böcek öldürücüler seçici değildirler ve hedef organizmalar kadar hedef olmayan canlıları da etkilerler. Böcek öldürücülerin doğal dengeyi bozarak besin maddeleri üzerinde, toprakta ve suda uzun süre parçalanmayan kalıntılar bırakarak, besin zinciri yolu ile yüksek yapılu organizmalara ve insanlara geçerek dokularda biriktiği bilinen bir gerçektir. Böcek öldürücülerin kendileri bazen doğrudan zehirli etki göstermeseler de biyokimyasal veya histokimyasal bir lezyon oluşturan, bir ya da birkaç metabolitin öncüsü olabilirler. Günümüzde kullanılan böcek öldürücülerin çoğu nörotoksiktir ve etkilerini hedef organizmaların sinir sistemlerini etkileyerek gösterirler. Malathion'un dahil olduğu organik fosforlu bileşimlerin genel formülleri ilk kez 1937 yılında ortaya konmuştur ve başlangıçta kimyasal silah olarak düşünülmüştür. Bu tip ilaçlar böceklerin sinir sisteminde gösterdikleri etkilerin benzerlerini yüksek organizasyonlu canlılarda da gösterebilirler. Böcek öldürücülerin canlılarda sinir sistemi dışında üreme sistemini, kan yapımını, karaciğer, endokrin sistem, boşaltım sistemi ve diğer sistemleri de etkilediğini gösteren bazı çalışmalar vardır (Lemos ve ark. 2005;

Öncü ve ark. 2002; Pant ve Srivastava 2003). Çok sayıdaki çalışmada da endosulfan ve malathion'un canlılar üzerinde akut, subakut ve kronik toksikolojik etkileri araştırılmıştır (Naqvi ve Vaishnavi 1993, Barlas ve Kolonkaya 1996; Chaudhary ve ark 2003; Dere ve ark.1999; Karaöz ve ark. 2001; Sinha ve ark. 1994). Böbrekler, insan vücudundaki toksinleri ayıran önemli organlardan biridir. Literatürde endosulfanın böbrekler üzerine toksik etkileriyle ilgili birkaç rapor bulunmaktadır. Böbrek dokusunda, mononükleer hücre infiltrasyonu tesbit edilmiş, aynı zamanda proksimal tubul hücrelerinin tahrip olduğu, çekirdeklerin kontrol grubuna göre aşırı derecede şiştiği görülmüştür (Özata 1983; Karaöz ve ark. 2001). Malathionun böbrek alkalin fosfataz aktivitesini artırıp, karaciğer ve ince bağırsak alkalin fosfataz aktivitesini azalttığı gözlenmiştir (Dere ve ark. 1999). Histolojik yönden bozukluklar incelendiğinde en çok etkinin böbrek dokusunda olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, Wistar albino sıçanların böbrek dokuları üzerine endosulfan ve malathion'un sebep olduğu histolojik etkiler araştırılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

Hayvan Grupları:

Bu çalışmada 25 adet, ağırlıkları 150-250 g arasında değişen Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Wistar albino sıçanlar, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarından (DAHL) sağlanmıştır. Deney grupları, her grupta beşer sıçan olacak şekilde ayrılmıştır. Deneyin başlangıcında hayvanların cinsiyetleri gözetilmeksizin ağırlıkları tartılmıştır. Deney koşulları: 12 saat aydınlık/karanlık periyodu, 24°C±3°C ortam sıcaklığı, ticari yem ve musluk suyu olarak sağlanmıştır. Deney grupları şöyledir: Grup-I: düşük doz endosulfan (30 ml/gün/sıçan-LD50'nin %27'si), Grup II: yüksek doz endosulfan (50 ml/gün/sıçan-LD50'nin %45'i), Grup III: düşük doz malathion (30 ml/gün/sıçan-LD50'nin %30'u), Grup IV: yüksek doz malathion (50 ml/gün/sıçan-LD50'nin %50'si) ve Grup V: kontrol grubu (eşit hacimde serum fizyolojik) şeklinde oluşturuldu. Endosulfan ve Malathion, homojen bir çözelti sağlanacak şekilde iyice karıştırılarak mısır yağı içerisinde çözdürüldü. Kontrol grubu hayvanlara eşit hacimde serum fizyolojik uygulandı (İncelenen yayınlarda uygulanan dozlara yakın doz düzeyleri seçildi (Karaöz ve ark. 2001)). Stok solusyondan hazırlanan farklı dozlar, deney hayvanların karın içi yağ dokusuna (intraperitoneal yol) 15 gün süreyle enjekte edilmiştir. Son enjeksiyondan 24 saat sonra tüm sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile öldürülmüştür. Böbrek dokuları en çabuk şekilde çıkartılmış ve histolojik işlemler başlatılmıştır.

Materyal:

Araştırmamızda kullanılan endosulfan ve malathion adlı pestisitler zirai kimyasalların satıldığı ticari işletmelerden hazır olarak alınmıştır. Organik klorlu bir pestisit olan endosulfan (Bayer WP35), özellikle Akdeniz Bölgesi'nde pamuk zararlılarına karşı yo-

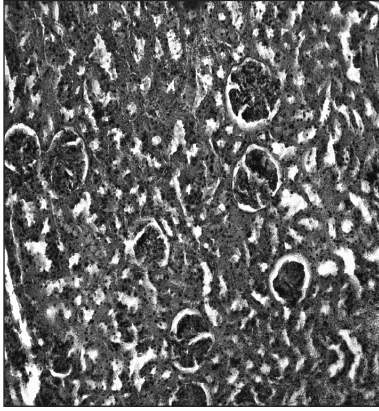
ğün olarak kullanılan böcek öldürücü bir ilaçtır. Günümüzde, yurdumuzda böcek öldürücü olarak kullanıma hazır ticari formları olan organik klorlu bileşik, endosulfandır. Endosulfanın tohum ve tarım alanlarında kullanılmak üzere formüle edilmiş toz, ıslanabilir toz ve sıvı farmasötik şekillerde 20 kadar ayrıca metil paratasyon ile birleşik olarak da 10 kadar sıvı formulasyonu vardır. Malathion (Hektaş 20EM), petrol yağlarında sınırlı olarak çözülmekle beraber birçok organik çözücüde çözülebilir. Tarımda ve bahçecilikte geniş bir kullanım alanı vardır. Sivrisineklerin, sineklerin, ev haşerelerinin, hayvan dış parazitlerinin ve insan bitinin kontrolünde halen kullanılmaktadır (Dökmeci 2000).

Doku Çalışması:

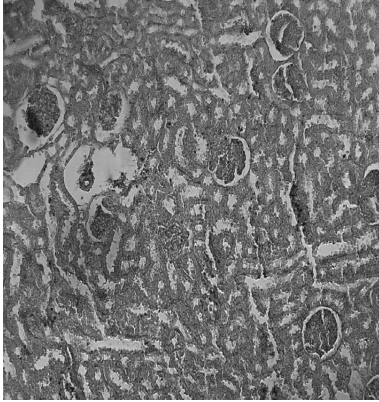
Çıkartılan böbrek dokuları Bouin fiksatiflerine alınmıştır. Rutin ışık mikroskobu takibinden sonra parçalar parafine gömülmüştür. Parafin blok içindeki dokulardan PİKA marka döner mikrotom yardımıyla 5-8 μ m kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler, albumin mayer sürülmüş lamlara alınmıştır. Alınan kesitler bir gece oda sıcaklığında kurutulmuştur. Parçalardan alınan kesitlere uygun boyalar (Hematoksilen&Eosin ve PAS yöntemi) uygulandıktan sonra ışık mikroskobu incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

3. Sonuçlar ve Tartışma

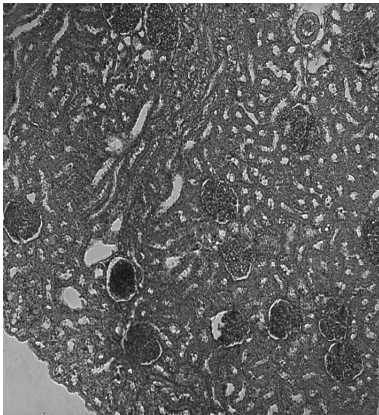
Endosulfan ve malathion' un farklı dozlarının uygulandığı sıçanlara ait böbrek dokularının histopatolojik incelemeleri sonucunda belirgin morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Her iki pestisit türünde böbrek dokusunda meydana getirdiği değişiklikler eş düzeydedir. Yüksek dozda uygun Endosulfan ve Malathionun böbrek dokusu üzerinde patolojik hasarlara sebep olduğu, düşük dozlarında yapısal bozuklukların oluşmasına neden olduğu görülmüştür. Endosulfan ve malathionun etkilediği böbrek dokularında, glomerüller ve tübüllerde yapısal düzensizlik gözlenmiştir. Dejenere olmuş tübül hücre sitoplazmalarının arttığı ve vakuoler dejenerasyondan dolayı farklı görünüme sahip olduğu belirlenmiştir. Damarlar çevresinde odaklanmış hücre infiltrasyonları görülmüştür. Proksimal ve distal tübüllerde vakuoler dejenerasyon sonucunda köpüğümsü bir yapı gözlenmiştir. Glomerüler bazal membranın bazı alanlarında katlanmalar izlenmiştir. Proksimal tübül hücrelerinin bazal ve apikal bölgelerinde miyelin figürler ve bazal katlantılarda düzensizlikler izlenmiştir. Tüm bu yapısal değişikliklerin doza bağlı olarak artış gösterdiği belirlenmiştir. Böbrekler üzerinde histopatolojik bulgular gözlenmiş olup bu bulgular akut böbrek hasarını açıkça göstermektedir.



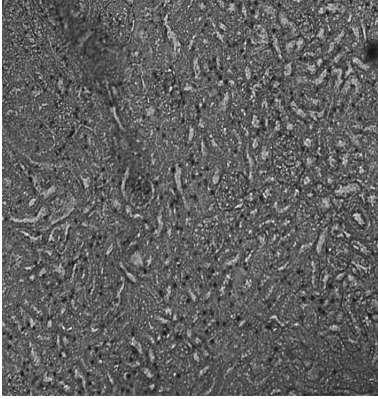
Şekil 1. Düşük doz endosulfan grubuna (Grup I) ait böbrek dokusunun panoramik görünümü. Glomerüller (*) ve tübüllerde (küçük ok) yapısal düzensizlik dikkat çekti. Glomerüler bazal membranın bazı alanlarında ondulasyon (katlanmalar) izlendi. X40 PAS.



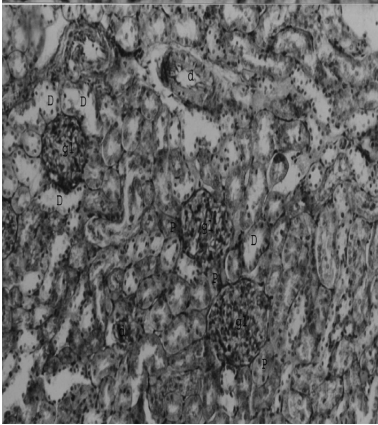
Şekil 2. Yüksek doz endosulfan grubuna (Grup II) ait böbrek dokusunun morfolojik görünümü. Glomerüller (*) ve tübüllerde (küçük ok) yapısal düzensizlik, tübüllerde vakuoler dejenerasyona bağlı olarak köpüğümsü görünüm (ok uçları) ve hidropik değişimler izleniyor. X40 PAS.



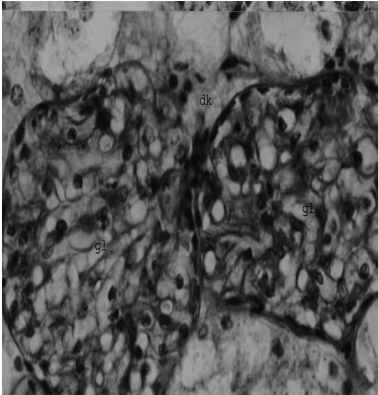
Şekil 3. Düşük doz malathion grubuna (Grup III) ait böbrek dokusunun morfolojik görünümü. Glomerüller (*) ve tübüllerde (küçük ok) yapısal düzensizlik dikkat çekmekte. X40 PAS.



Şekil 4. Yüksek doz malathion grubuna (Grup IV) ait böbrek dokusunun morfolojik görünümü. Proksimal tübül hücrelerinde bazal katlantılarda düzensizlik, glomeruller (*) ve tübüllerde vakuoler dejenerasyona bağlı olarak köpüğümsü görünüm (ok uçları) izleniyor. X10 PAS.



Şekil 5a. Kontrol grubuna (Grup V) ait böbrek dokusunun genel morfolojik görünümü. Sıçan böbrek korteksinde normal görünüme sahip glomerulus, proksimal ve distal tübül. Glomerulus (gl); Proksimal tübül (P); Distal tübül (D); Damar (d) X10 H&E



Şekil 5b. Kontrol grubundaki (Grup V) sıçanların böbreğinde normal glomerular yapı görünmekte. Glomerulus (gl); Damar kutbu (dk); X100 PAS.

Endosulfan'ın zehirleyici etkileri ile ilgili bazı araştırmalara göre, deney hayvanlarının böbrek dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu rapor edilmiştir. Ayrıca proksimal tübül hücrelerinin de tahrip olduğu bildirilmiştir (Singh ve Pandey 1999). Sıçanlarda endosulfan'ın neden olduğu böbrek doku hasarının incelendiği bir araştırmaya göre, perivasküler ve peritübüler mononükleer hücre infiltrasyonları, dejenere glomerüller ve tübüler yapılar önemli yapısal değişikliklerdir. Ayrıca, böbrek tübül hücrelerinde vakuoler dejenerasyonlar saptandığı rapor edilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur (Choudhary ve ark. 2003). Bir diğer çalışmada ise; endosulfan uygulanan farelerin böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edilmiş, aynı zamanda proksimal tübül hücrelerinin tahrip olduğu, çekirdeklerinin kontrol grubuna göre aşırı derecede şiştiği rapor edilmiştir. Ayrıca, patolojik bulgulara bakıldığında en fazla etkinin böbrek dokusunda olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur (Barlas ve Kolonkaya 1996). Böbrekte kanlanma, özellikle damar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonunun daha yoğun görülmesi ve böbrekte yer yer yağ dokunun oluşması endosulfan ve metabolitlerinin yağ metabolizmasını hızlandırarak yağ oluşumunun ve birikiminin hızla artmasına neden olduğuna işaret etmektedir. Proksimal tübüllerde çekirdeklerin lümene atılması şeklinde görülen aşırı harabiyet bu hücrelerin fonksiyonlarını kaybettiğini düşündürmektedir (Özata 1993). Karaöz ve arkadaşları tarafından endosulfan toksisitesini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, böbrek dokusunda belirgin bazı yapısal değişiklikler izlenmiştir. Böbrek glomerülleri ve tübüllerinde gözlenen yapısal düzensizliklerin yanı sıra peritübüler ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları da gözlenmiştir. Hasarlanmış tübül hücre sitoplazmalarının arttığı ve vakuoler dejenerasyon nedeniyle köpüğümsü yapı kazandığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (Karaöz ve ark. 2001). Dere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malathionun alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi incelenmiş ve malathion'un böbrek alkalen fosfataz aktivitesini artırıp, karaciğer ve ince barsak alkalen fosfataz aktivitesini azalttığı bulunmuştur (Dere ve ark. 1999).

Bir başka çalışmada, böbrek dokusu üzerine doza bağlı olarak olumsuz etki gösteren diğer bir pestisit olan hexachlorobenzen olduğu belirtilmiştir (Koptagel ve Bulut 2002). Benzer özelliklere sahip bir insektisit olan cypermethrin'in ise böbrek glomerulusları ve proksimal ve distal tübüllerinde kistik dilatasyona, kapiller damarların sayısında artış gibi histopatolojik bozukluklara sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cypermethrin'in, glomerüller kapillerde düzensizliğe, bazal membranda ondulasyon ve kalınlaşmaya, endotel hücrelerin fenestralarında dejenerasyona, podosit pedisellerinde düzensizliklere, distal tübül hücrelerinde yer yer mikrovillusların kaybına, interstisyel alan vaskülarizasyonunda artışa ve kan damarlarının genişlemesine sebep olduğu açıklanmıştır (Yavaşoğlu ve ark. 2000). Siddiqui ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farklı dozlarda (11 mg/kg, 22 mg/kg, 33 mg/kg) oral endosulfan uygulanmasını takiben GST (Glutasyon-S-transferaz) aktivitelerini ve GSH (redükte glutasyon) düzeylerinin böbrekte ise anlamlı şekilde

azaldığını göstermişlerdir. Kerem ve ark., (2007) tarafından yapılan çalışmada fentoin böbrek üzerine toksik etkili olarak bulunmuştur ve bu toksik etki BChE enzim seviyeleri ile korrelasyon göstermiştir. Etanole uygulamasına maruz kalan sıçanlarda ise böbrekte Bowman boşluklarının daraldığı, tübül hücrelerinin yer yer belirgin vakuolleşmeler gösterdiği, tübül epiteline ait hücre çekirdeklerinin patolojik görüntüler sergilediği görüldü (Kutlubay ve ark. 2008). Alfa-amanitin ve alfapinen uygulanan sıçanların böbreklerinde; fokal genişleme, interstisyel kanama, tubulus epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon, tubuluslarda ve interstisyumda seyrek akut iltihap hücreleri izlenirken, silibinin grubunda bu bulgular daha hafif olarak gözlenmiştir (Özbek ve ark. 2008).

Sonuç olarak bu çalışmada, organoklorlu bir insektisit olan endosulfan ile organofosfatlı bir bileşik olan malathion'un, sıçanların böbrek dokusunda neden olduğu doku hasarları histolojik yöntemlerle araştırılmıştır. Endosulfan ve malathion'un farklı dozlarının sıçan böbrek dokularında belirgin yapısal değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Histolojik yönden incelendiğinde böbrek dokusunun daha fazla etkilendiği saptanmıştır. Bunun olası nedeni, endosulfan ve malathion'a bağlı böbrek dokusunda gözlenen histopatolojik değişikliklerin gelişiminde oksidatif stresin devreye girmesi olabilir. Endosulfan ve malathion'un etkilediği dokularda, glomerüller ve tübüllerde yapısal düzensizlik gözlenmiştir.

Teşekkür

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAPKO) tarafından desteklenen araştırmanın bir bölümüdür. Proje no: FEN-BGS- 290906-0211.

Kaynaklar

- İ. Dökmeçi, "Toksikoloji", 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. (2000) 95-99.
- FAO/WHO, "International Programme on Chemical Safety (IPCS). Summary of Toxicological Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues", Geneva, Switzerland, (1993), pp. 1513-1540.
- P. Lemos, R.S. Medeiros, J.C. Zanuncio, İ.E. Serras, "Effect of Sublethal Concentrations of Permethrin on Ovary Activation in the Predator", *Brazilian. Journal of Biology*, 12 (2005), pp. 309-312.
- M. Öncü, N.F. Gültek, E. Karaöz, İ. Altuntaş, N. Delibaş, "Klorprifos- Etil tarafından oluşturulan oksidatif hasarın sıçan karaciğerine etkileri", *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 22 (2002), pp. 50-55.
- N. Pant, S.P. Srivastava, "Testicular and Spermatotoxic Effects of Quinalphos in Rats", *Journal of Applied Toxicology*, 23 (2003), pp. 271-274.
- S.M. Naqvi, C. Vaishnavi, "Bioaccumulative Potential and Toxicity of Endosulfan Insecticide to Non-target Animals", *Biochemical Physiology*, 105 (1993), pp. 347-361.

- N.E. Barlas, D. Kolonkaya, "A histopathological Study on the Effects of Commercial and Biodegraded Malathion on Liver, Kidney and Spleen of Mice", *Turkish Journal of Zoology*, 20 (1996), pp.149-154.
- N. Chaudhary, M. Sharma, P. Verma, S.C. Joshi, "Hepato and Nephrotoxicity in Rat Exposed to Endosulfan", *Journal of Environmental Biology*, 24 (2003), pp. 305-308.
- E. Dere, S. Bakır, A. Atalay, "Malathion'un Karaciğer, Böbrek ve İnce Bağırsak Alkalen Fosfataz Aktivitesi Üzerine Etkisi", *Turkish Journal of Zoology*, 23 (1999), pp. 709-713.
- E. Karaöz, T. Etyemez, M. Akdoğan, A. Gökçimen, M. Öncü, F.E. Akalın, "Sıçan Karaciğer ve Böbrek Dokularında Endosulfan Toksisitesinde Oksidatif Hasarın Rolü; Histolojik ve Biyokimyasal Bir Çalışma", *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21 (2001), pp. 1-10.
- P. Sinha, P. Verma, A. Kumar, A. Nath, "Testicular Atrophy in Mice *Mus musculus* Under Sublethal Doses of Endosulfan", *Journal of Ecophysiology and Occupational Health*, 4 (1994), pp. 191-196.
- A. Özata, "Endosulfan enjeksiyonu yapılmış farelerin(*Mus musculus*) karaciğer, böbrek ve ince barsaklarındaki ince yapı değişiklikleri üzerine çalışmalar" *Doğa Dergisi Temel Bilimler Seri A* 7(3) (1983), pp. 524-31.
- S.K. Singh, R.S. Pandey, "Gonadal Toxicity of Short Term Chronic Endosulfan Exposure to Male Rats", *Indian Journal of Experimental Biology*, 28 (1999), pp. 694-696.
- A. Özata, "Endosulfan Enjeksiyonu Yapılmış Farelerin Karaciğer, Böbrek ve İnce Bağırsaklarındaki İnce Yapı Değişiklikleri Üzerine Çalışmalar", *Doğa Dergisi Temel Bilimler Seri*, 7 (1993), pp. 524-531.
- E. Koptagel, H.E. Bulut, "Effects of Hexachlorobenzene on Rat Renal Cortex: An Ultrastructural Study", *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 26 (2002), pp. 1161-1169.
- Ü.K. Yavaşoğlu, F. Sayım, Y. Uyanıkđil, H. Aktuđ, A. Yavaşoğlu, "Sipermetrinin Erkek Sıçanların Böbrek ve Böbreküstü Bezi Üzerine Histopatolojik Etkisi", *Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi*, 2 (2000), pp. 19-26.
- M.K.S. Siddiqui, F. Anjum , S.H. Quadri, "Some Methabolic Changes Induced by Endosulfan in Hepatic and Extrahepatic Tissues of Rat", *J Environ Sci Health* 22 (5) (1987), pp. 553-64.
- M. Kerem, N. Bedirli, N. Gürbüz, Ö. Ekinci, A. Bedirli, T. Akaya, Ö. Şakrak, H. Paşaoğlu, "Effects of Acute Fenthion Toxicity on Liver and Kidney Function and Histology in Rats", *Turk J Med Sci* 37 (5) (2007), pp. 281-288.
- R. Kutlubay, E.O. Ođuz, G. Turgut, E. Kocamaz, "Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etanolün Toksisitesi ve L-NAME in Koruyucu Etkisi" *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 15(4) (2008), pp.11-17.
- H. Özbek, N. Cengiz, İ. Bayram, H. Öntürk, "Alfa-amanitinle Oluşturulmuş Böbrek ve Karaciğer Toksisitesinde Alfa-pinen ve Silibininin Etkisinin Sıçanlar Üzerinde Araştırılması" *Genel Tıp Dergisi* 18(4) (2008), pp. 159- 164.

