

TEKSTİL FABRİKASI ATIĞININ *Cyprinion macrostomus*, KARACİĞER, BÖBREK VE KAN DOKUSUNA OLAN BİYOKİMYASAL, HİSTOPATOLOJİK VE GENOTOKSİK ETKİSİ¹

Yılmaz Çiğremiş, Muhammet Gaffaroğlu, Kenan Erdoğan,
Yusuf Türköz, Eşref Yüksel, Muhittin Yılmaz, H. Ramazan Yılmaz

Özet - Bu araştırmada; 3 yaşındaki *Cyprinion macrostomus*' lar 10 ve 35 gün boyunca %2,5' lik tekstil fabrikası atığı içinde yaşatıldılar. Sonuçta; 35 günlük grupta karaciğer ve böbrek glutatyon (GSH) konsantrasyonları kontrole göre anlamlı şekilde azalırken 35 günlük grubun karaciğer ve böbrek malondialdehit (MDA) konsantrasyonları kontrole göre anlamlı şekilde artmıştı. 35 günlük grubun karaciğer dokusunda vakuoler dejenerasyon şeklinde nekrozların oluşması gibi histopatolojik değişimler gözlemlendi. Mikronukleus sayısında anlamlı bir artış aynı grupta da gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler-Tekstil fabrikası atığı, Balık, Karaciğer, Böbrek, GSH, MDA

Abstract - In this study, 3 years old *Cyprinion macrostomus* kept in 2,5 % of textile factory waste water for 10 and 35 days periods. In the results; the concentrations of glutathione (GSH) in liver and kidney in 35 days group were significantly lower than controls, on the other hand, the malondialdehyde (MDA) concentrations of liver and kidney in 35 days group were significantly higher than the controls. Histopathological alterations such as necrosis with vacuolar degeneration in liver were also observed in 35 days group. A significant increase in the number of micronuclei (MN) were also observed in the same group.

Key Words-Textile factory waste water, Fish, Liver, Kidney, GSH, MDA

¹Bu çalışma 4-7 Eylül 2002 tarihinde Malatya'da yapılan XVI. Ulusal Biyoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Y. Çiğremiş, M. Gaffaroğlu, K. Erdoğan, E. Yüksel, M. Yılmaz, İnönü Üniv. Fen Ed. Fak. Biyoloji Böl., MALATYA

Y. Türköz, İnönü Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD, MALATYA

H.R. Yılmaz, Süleyman Demirel Üniv. Tıbbi Biy. ve Genetik ABD, ISPARTA

1.GİRİŞ

Yeryüzündeki suların büyük bir çoğunluğu petrokimyasal atıklar, metal ve tekstil fabrikası atıkları gibi bir çok atık çeşidi ile kirlenmektedir. Boya fabrikası atıkları suların kirlenmelerinde başlıca kaynaklardan biridir. Yüksek miktarlarda ağır metalleri içeren bu atıklar, bir çok toksik materyali de içine almaktadırlar. Endüstri orijinli atıklar bitki ve hayvan hücrelerinde zararlı etkilere neden olmaktadır [1].

Özellikle su canlıları bu atıklarda bulunan ağır metalleri dokularında biriktirebilmekte, dolayısıyla onları besin olarak tüketen insanları da etkileyebilmektedirler [2-8]. Ağır metaller ortamlarda toksik konsantrasyonlarda birikebilir ve ekolojik hasara neden olurlar. Suda, sedimentlerde ve diğer organizmalarda ağır metallerin yüksek seviyede birikimi çoğunlukla sanayii kirliliğine bağlıdır [4-6].

Tekstil sanayiinde 3000 farklı boya kullanılmakta ve bu boyaların 1500'ünden fazlası canlılarda genotoksik etkiye neden olmakta ve ağır metal toksitesi de yapmaktadırlar [2, 9-12]. Bu atıklar bitkilerde eşey hücrelerinde anormalliğe neden olmakta [10], ayrıca kromozom anomalileri de şekillendirebilmektedirler [13]. Bu atıklar canlıların antioksidan sistemlerini bozarak aşırı miktarda serbest radikal oluşturarak oksidatif hasar meydana getirebilmekte, ayrıca dokularda dejenerasyon ve genotoksik etkiler oluşturmaktadırlar [11, 14]. Sanayi atıkları canlılarda kanser riskini de artırabilmektedir [15].

Malatya ilindeki tekstil fabrikalarının atıkları doğrudan Karakaya Baraj Gölü' ne bırakılmaktadır. Bu araştırma, tekstil fabrikası atığının Karakaya Baraj Gölü'nde yaşayan bir tür olan *Cyprinion macrostomus*'un karaciğer ve böbrek dokusuna olan etkisini biyokimyasal ve histolojik olarak ortaya koyabilmek ve kan dokusundaki genotoksik etkileri gözleyebilmek amacıyla yapılmış olup bir ön araştırma mahiyetindedir. Konuyla ilgili ileri düzeydeki çalışmalarımız devam etmektedir.

II.MATERYAL VE METOT

Karakaya Baraj Gölü'nden yakalanan balıklar, ortama uyum sağlamaları için dinlendirilmiş çeşme suyu bulunan akvaryumlarda bir hafta boyunca bekletildiler. Balıklar, her grupta 15 adet olmak üzere kontrol, 10 ve 35 gün atık uygulanan üç gruba ayrıldı. Arıtılmamış fabrika atığı süzülür ve başka hiçbir işlemle geçirilmeden, denemeler sonucunda elde ettiğimiz en uygun doz olan % 2.5 oranında sulandırılarak balıkların yaşam ortamına 10 ve 35 gün boyunca her gün uygulandı. Uygulamanın sonunda, tek bir örnek teşkil etmesi amacıyla 3 yaşındaki balıklar araştırma için kullanıldı. Hayvanlardan karaciğer, böbrek dokuları ve kuyruklarından kan dokuları alındı. Karaciğer dokusunun bir kısmı histolojik inceleme için, diğer geri kalan kısmı ise MDA ve GSH analizi için kullanıldı. Böbrek dokusundan da MDA ve GSH analizleri, kanlardan da MN incelemesi yapıldı.

% 4' lük formaldehit ile fikse edilen karaciğer dokusu parafin bloklara gömüldü. Mikrotom ile 5 µm' lik kesitler alınarak, hematoksilin-eozin boyama yöntemi ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA, Uchiyama' nın metoduna göre çalışıldı [16]. Okunan absorbanlar 1,1,3,3 tetramethoxypropan ile hazırlanan standart grafikten değerlendirildi, sonuçlar nmol/gr yaş doku olarak verildi. GSH, Ellman metoduna göre tayin edildi [17]. Glutatyon standart grafiğinden, spektrofotometrede

okunan absorbanların değerleri belirlendi ve sonuçlar µmol/gr yaş doku olarak gösterildi. Sabti' nin yöntemiyle kan preparatlarından MN testi yapıldı [2].

Araştırma sonuçlarının istatistiki değerlendirilmesi student's t testi ile yapıldı. Veriler, ortalama ± standart hata olarak gösterildi.

III.BULGULAR

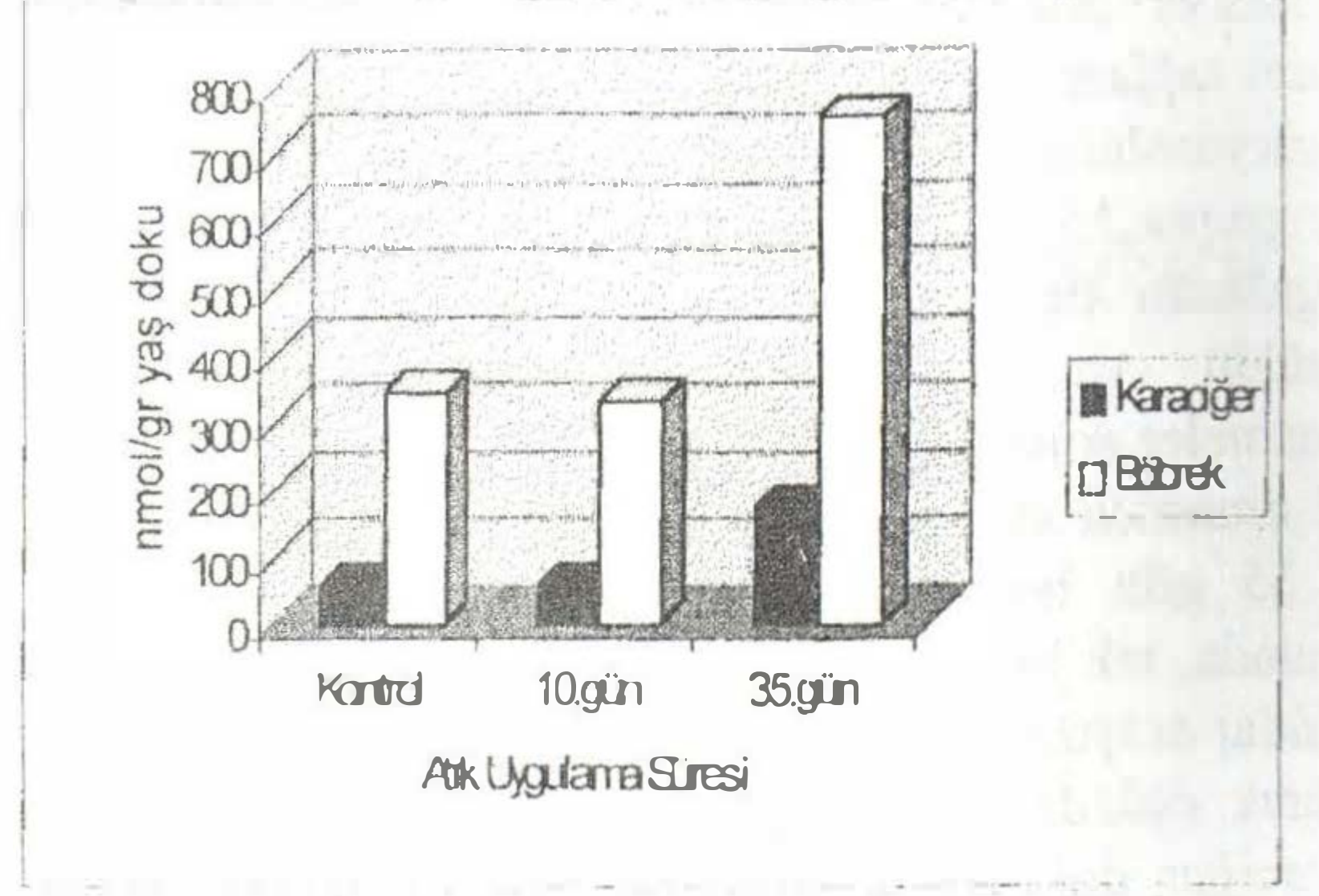
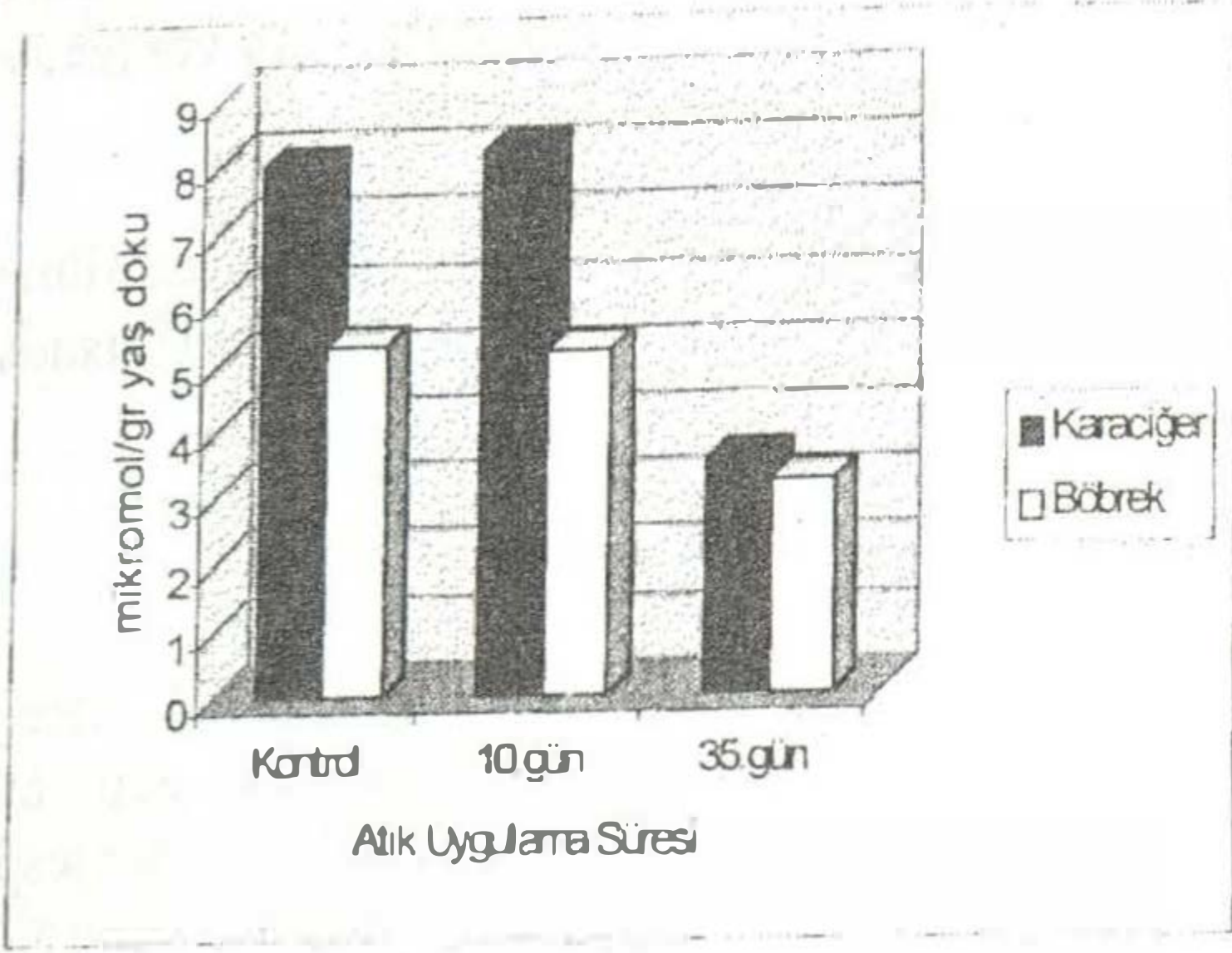
Yapılan analizlerin sonunda; karaciğer GSH düzeyi kontrolde 8±0,18 µmol/gr yaş doku, 35 gün atık uygulanan grupta 3,5±0,11 µmol/gr yaş doku olarak tespit edildi (P< 0.05). MDA konsantrasyonları ise, kontrolde 57±4 nmol/ gr yaş doku, 35 gün atık uygulanan grupta 173±12 nmol/ gr yaş doku olarak bulundu (p< 0.05). Böbrek GSH oranı kontrolde 5,3±0,13 µmol/gr yaş doku, 35 gün atık uygulanan grupta 3,2±0,14 µmol/gr yaş doku (P< 0.05), MDA oranı kontrolde 343±284 nmol/ gr yaş doku, 35 gün atık uygulanan grupta 752±56 nmol/ gr yaş doku idi (p< 0.05). Kontrol grubunda 1,25±0,37 MN' lu eritrosit, 35 gün atık uygulanan grupta 5,43±0,46 MN' lu eritrosit mevcuttu (P<0.05) (Tablo 1, Şekil 1, 2) Karaciğerin histolojik incelenmesi sonucunda, 35 gün boyunca atık uygulanan grupta nekrozlar, hücreler arası boşluklar tespit edildi (Şekil 3, 4, 5, 6). Atık uygulamasının 10. günündeki analizlerde, MN sayıları hariç diğer parametrelerde anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 1: Kontrol ve Atık Uygulanan Grupların Karaciğer, Böbrek GSH, MDA ve Kan Eritrosit MN Oranları

	Kontrol (n=15)	10.gün (n=15)	35.gün (n=15)	P Değeri
Karaciğer GSH (µmol/gr yaş doku)	8±0,18	8,2±0,1	3,5±0,1*	p<0,05
Karaciğer MDA (nmol/gr yaş doku)	57±4	56±3	173±12*	p<0,05
Böbrek GSH (µmol/gr yaş doku)	5,3±0,13	5,5±0,08	3,2±0,14*	P<0,05
Böbrek MDA (nmol/gr yaş doku)	343±28	331±13	752±56*	P<0,05
MN (1000 eritrositteki sayı)	1,25±0,4	3,75±0,5*	5,43±0,5*	p<0,05

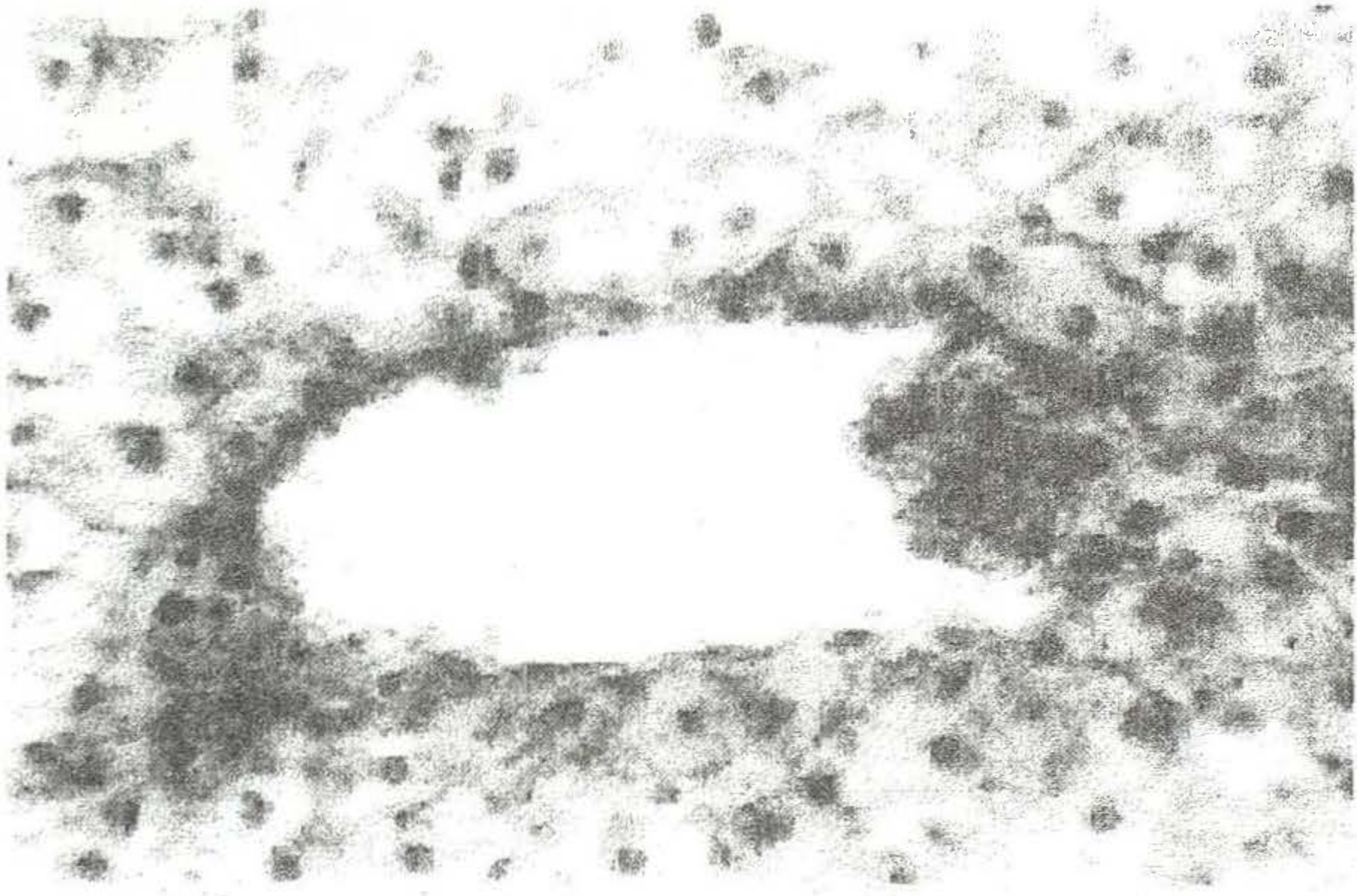
Veriler, ortalama ± SH olarak gösterildi.

*Kontrolle karşılaştırıldı, p<0,05 seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı idi.

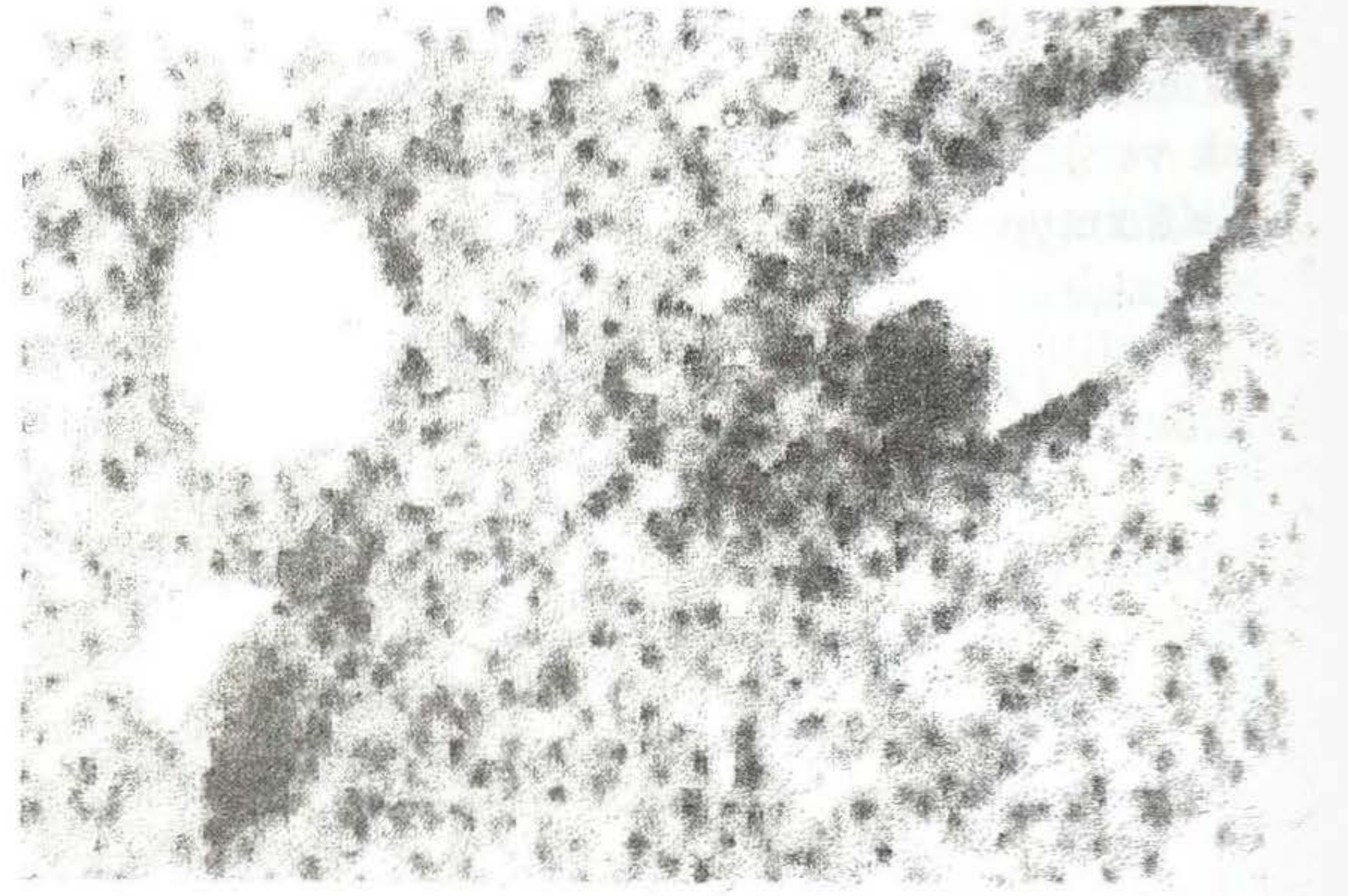


Şekil 1: Karaciğer ve Böbrek dokularının GSII oranları

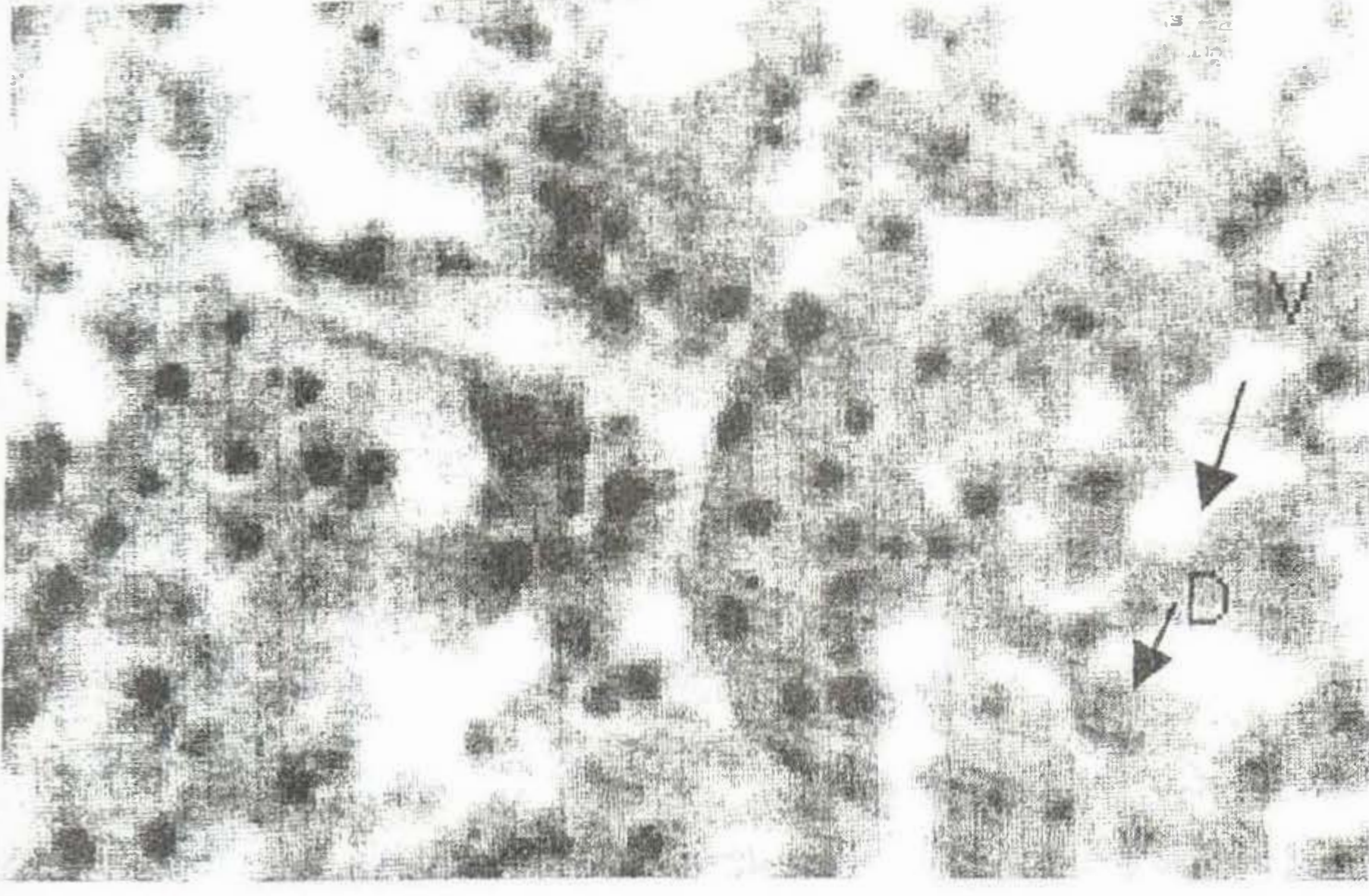
Şekil 2: Karaciğer ve Böbrek dokularının MDA oranları



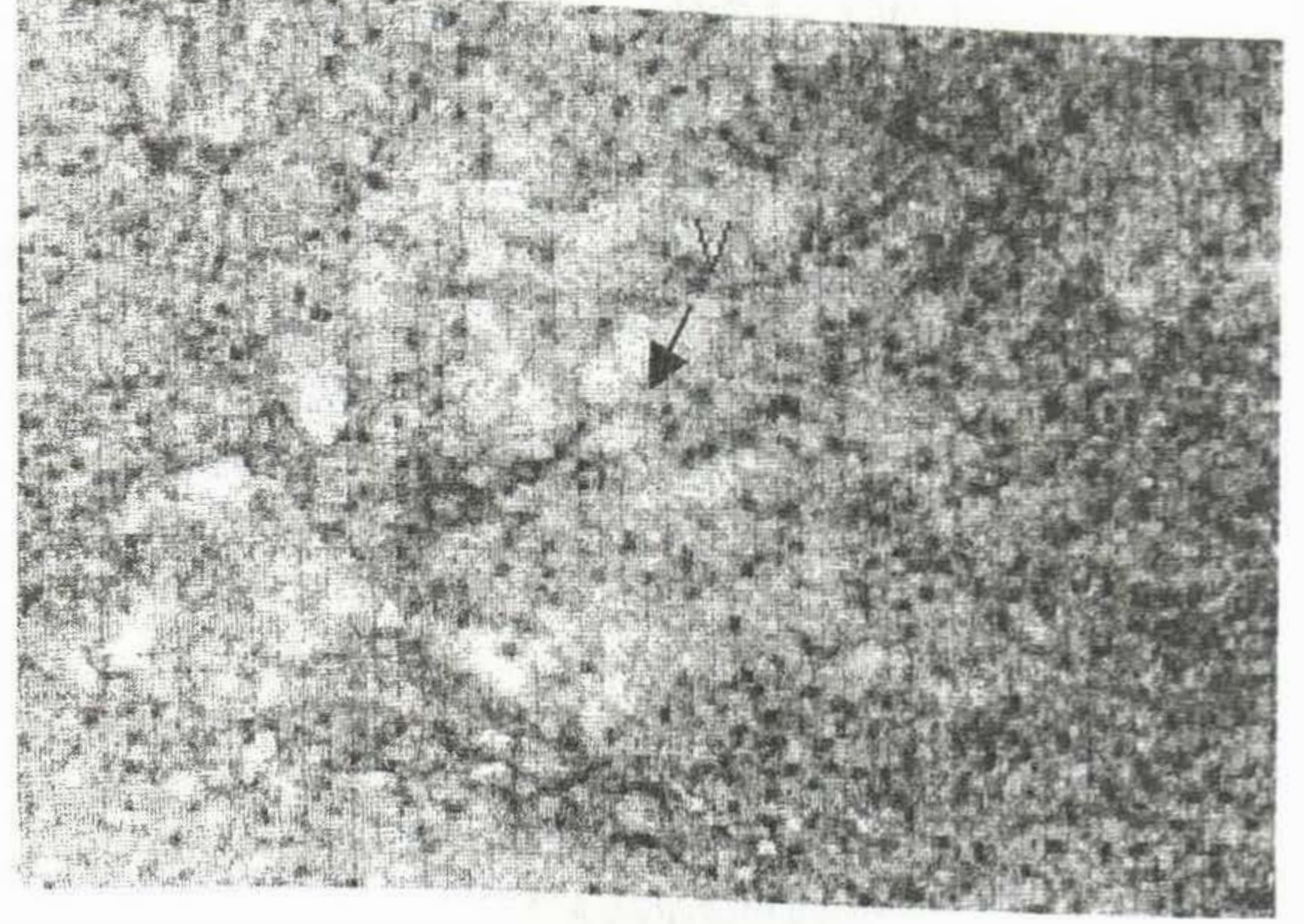
Şekil 3: Kontrol grubu balıkların karaciğer dokusu. Hepatositler düzgün bir mimaride yerleşmiş, nekroz ve vakuoller yok (hematoksilen-eozin boyama) X 700



Şekil 4: Kontrol grubu balıkların karaciğer dokusu. Hepatositler düzgün bir mimaride yerleşmiş, nekroz ve vakuoller yok (hematoksilen-eozin boyama) X 350.



Şekil 5: 35 gün boyunca atık uygulanan grubun karaciğer dokusunun görünüşü. Hepatositlerin düzgün mimarisi bozulmuş ve hücrelerde dejenerasyon (D) başlamış, vakuoller (V) oluşmuş (hematoksilen-eozin boyama) X 700.



Şekil 6: 35 gün boyunca atık uygulanan grubun karaciğer dokusunun görünüşü. Hepatositlerin düzgün mimarisi bozulmuş ve hücrelerde dejenerasyon başlamış, vakuoller (V) oluşmuş (hematoksilen-eozin boyama) X 350.

IV.TARTIŞMA

Çeşitli etkenlerle (fabrika atıkları, ağır metaller, kimyasallar vb.) organizmada aşırı miktarda oluşan reaktif oksijen türleri, membran lipidleri, proteinler ve nükleik asitleri içine alan bir çok molekülde oksidatif hasara neden olmaktadır. Bu türlerin zararlı etkileri hücrel antioksidan savunma sistemi ile kontrol edilmektedir. Organizmada süperoksit radikalının aşırı üretimi lipid peroksidasyonuna neden olur. Toksik maddelerin bir çoğunun zararlı etkisi memeli organizmalarda biotransformasyonları boyunca oluşan reaktif ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Organizmada toksik metabolitleri inaktive eden ve yakalayabilen koruyucu sistemler vardır ve böylece dokularda bu metabolitlerin birikimi ve toksisiteleri önlenmiş olmaktadır. GSH endojen ve eksojen kaynaklı toksik kimyasallara karşı hücrel savunma sisteminde önemli bir rol oynar.

Bu araştırmada; 35 gün boyunca tekstil fabrikası atığı uygulanan balıkların karaciğer ve böbrek GSH oranlarının oldukça azaldığı, her iki dokuda da MDA oranının önemli derece artmış olduğu tespit edildi. Serbest radikal üretiminde bir artma ve antioksidan savunma sisteminde bir azalma patolojik bozulmaların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Karaciğer dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda dokuda lezyonlar, kanama, hepatositlerde ve merkezi ven endotelinde bozulmalar görüldü. Balıkların eritrositlerinde ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MN oluşumunun arttığı belirlendi.

Ağır metal toksisitesi ve atıklarla ilgili çalışmalara baktığımızda benzer sonuçlarla karşılaştık. Flora ve ark. arsenik verdikleri ratların karaciğer GSH'ında düşme olduğunu ve karaciğer antioksidan seviyesindeki azalmanın da karaciğerde önemli patolojik bozulmaları meydana getirdiğini bildirmişlerdir[18]. Atıkta bulunan ağır metal toksisitesi düşünülecek olursa bu metallerin canlılarda doku hasarına yol açabileceği nitekim, civa 2 klorürünün aynalı sazanların karaciğer ve böbrek dokularında sitopatolojik bozulmalara yol açtığı [19], thiodan verilen balıkların karaciğer dokularında dejenerasyon, hipertrofi, kanama, mononükleer lokosit infiltrasyonu meydana getirdiği ortaya konulmuştur [20]. Al-sabti, bir tekstil boyası olan klorotriazin reaktif azo red 120 boyasının balık eritrositlerinde anlamlı şekilde MN sayısını artırdığını göstererek tekstil boyalarının genotoksik etkisine dikkat çekmiştir[2]. Yine boya fabrikası atıklarının bitki tomurcuklarında [10], petrokimyasal atıkların ise amfibi larvalarında MN oluşturabildiği [11], askeri fabrika atıklarının *Salmo trutta*'da mikronükleus oluşumunu artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [8]. Tarımsal alanlardan nehirlere kolaylıkla karışabilecek insektisitler olan endosülfan ve sipermetrinin, tatlı su balıklarında karaciğer MDA oranını yükselttiği bildirilmiştir[21, 22]. Bu araştırmalar, atıkların ve toksik kimyasalların organizmaya olan zararlarını gözler önüne sermekte ve bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Vücuda alınan toksik maddelerin detoksifikasyonu büyük çoğunlukla karaciğerde gerçekleşir. Karaciğer endoplazmik retikulumunda yer alan sitokrom P450 sisteminin toksik maddelere maruz kalarak aşırı derecede indüklenmesi serbest radikaller adı verilen oldukça reaktif moleküllerin oluşmasına yol açabilir ve oksidatif stres

oluşabilir. Hepatik GSH, reaktif oksijen türlerinin temizlenmesinde ve detoksifikasyonunda önemli rol oynar. Araştırmamız neticesinde tespit ettiğimiz GSH azalması; fabrika atığının karaciğerde sitokrom P450 yolunu indükleyerek serbest radikal oluşumunu artırması nedeniyle, GSH'ın oksitlenmesinden veya GSH sentezinin inhibe edilmesinden kaynaklanmış olabilir. GSH'ın azalmasına paralel olarak artan oksidatif stres nedeni ile aşırı miktarda oluşan O_2 'nin membran lipidlerini oksitleyerek lipid peroksidasyonu oluşturması MDA oranını artırabilir. Antioksidan dengedeki bozulma, toksik bileşiklere karşı hücre savunmasında bozulmaya, dolayısıyla artan lipid peroksidasyonu ile doku hasarının oluşumuna neden olabilir. Karaciğer GSH düzeylerinin % 20 ve daha fazla oranda azalması doku hasarının meydana gelmesine yol açar [23, 24]. Bizim araştırmamızda ise GSH düzeyleri kontrol grubuna göre yaklaşık % 75 azaldığı göz önüne alındığında, karaciğerde meydana gelen hasarlanmanın düzeyini tahmin etmek zor değildir.

Eritrositlerde MN' ların atık uygulanan grupta artmış olması, atığın kromozomlarda geri kalma veya kırılmalar meydana getiren bir genotoksik etkiye neden olduğunun delilidir. Endüstriyel faaliyetler sonucu su ve toprağa karışan bakır, besin zinciri yoluyla da organizmalara geçerek toksik etki yapmaktadır. Bakır klorür'ün, *Vicia hirsuta* tohumlarında mitoz bölünmeyi önemli derecede baskıladığı, doz ve zaman artışına bağlı olarak kromozomal anormalliklere neden olduğu ve mitotik indeksi azalttığı gözlenmiştir [25]. Aynı şekilde endüstri fabrika atıkları *Allium cepa*'da mitotik indeksi azaltarak ve kromozomal aberasyonlara neden olmaktadır [26]. Bu veriler atıkların genotoksik etkilerini kuvvetle desteklemektedir.

Tekstil sanayiinde kullanılan yaklaşık 1500 boya azo grubu boyalardır ve canlılar üzerinde genotoksik etkilere sahiptirler [2, 9], aynı zamanda bu boyalar ağır metalleri de içermektedirler. Ağır metaller ise canlılar için oldukça zararlıdır. Örneğin bir ağır metal olan civa, insan ve hayvanlarda nefrotoksiktir [27]. Kadmiyum özellikle böbrek korteksinin proksimal tübüler hücrelerinde birikmekte ve böbreğe zarar vermektedir [28]. Tekstil fabrika atıklarında bolca bulunan bakır, glikolitik enzimleri inhibe ederek eritrosit membranında lipid peroksidasyonuna neden olabilmekte ve eritrositlerde glutasyon konsantrasyonunda azalmayı da beraberinde getirmektedir [29]. Görüldüğü gibi ağır metaller canlılarda bir çok zararlı etkilere yol açabilmektedirler. Yine su ortamlarına karışabilen pestisitler de canlılara toksik etki yapabilirler. İnsektisitlerin detoksifikasyonu sırasında oluşan metabolitler böbrek tarafından detoksifiye edilmektedir. Bir insektisit olan sipermetrin tatlı su balıklarına uygulandığında böbrek MDA oranlarını oldukça artırmaktadır [22]. Zirai alanlardan nehirlere endosulfan kolaylıkla taşınmakta ve bir çok canlıyı da etkilemektedir. Endosulfan bu dokularda oksidatif stres oluşturarak lipid peroksidasyonunu

artırmaktadır [21]. Tekstil fabrika atıklarının içerdiği boyalar veya ağır metaller ya da su ortamlarına karışması mümkün olan pestisitler organizmalar için oldukça zararlıdır. Bu toksik maddeler özellikle antioksidan savunma sistemlerini etkileyerek oksidatif hasara neden olabilmektedirler.

Araştırmamızda gözlenen böbrek dokusunda ki GSH azalması; böbrekte özellikle yukarıda değindiğimiz ağır metaller veya genotoksik etkiye sahip olan tekstil boyaları nedeniyle mitokondrial elektron transport zinciri tarafından hidrojen peroksit ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerinin hücresel üretiminin artması nedeniyle GSH'ın oksitlenmesinden dolayı olabilir. Yine özellikle atıkların içerdiği demir nedeniyle su ortamlarında yaşayan canlılarda radikal hasar meydana gelebilmektedir. Çünkü demiri ve diğer geçiş metallerini kullanan Haber Weiss ve Fenton tepkimeleri reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olmaktadır [14]. Oluşan radikal kaynaklı hasar ise antioksidan sistemi kaçınılmaz olarak etkileyebilmektedir. GSH'ın azalmasına paralel olarak artan oksidatif stres nedeni ile aşırı miktarda oluşan O_2 'nin membran lipidlerini oksitleyerek lipid peroksidasyonu yapması, böbrek MDA oranını artırmış olabilir. Bu bağlamda; uygulanan atık toksisitesi ve MDA artışı arasında bir ilişki görülmektedir. Antioksidan dengedeki bozulma, toksik bileşiklere karşı hücre savunmasında bozulmaya, dolayısıyla artan lipid peroksidasyonu ile doku hasarının oluşumuna neden olabilir.

Karaciğerin histolojik olarak incelenmesi sonucunda görülen nekrozlar, hepatositlerin normal dizilimlerinin bozulması gibi patolojik hasarlanmalar, fabrika atığının antioksidan sistemi bozması nedeni ile dokunun oksidatif hasara uğramış olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; tekstil fabrikası atıklarının, arıtılmadan ve yüksek dozda sulara karışmasının, serbest radikal oluşumunu artırarak karaciğer ve böbrek dokularında lipid peroksidasyonunu tetiklediği ve antioksidan sistemi bozduğu, dokularda oksidatif hasara bağlı olarak bozulmalar meydana getirdiği, ayrıca atığın genotoksik etkilere neden olarak bu canlılarda aşırı derecede biyolojik hasarlanmalar meydana getirebileceği kanaatine varıldı.

V.KAYNAKLAR

- [1]- Somashekar, R.K., Gurudev, M.R., Ramiah, S., Somatic cell abnormalities induced by dye manufacturing industry waste water, *Cytologia*, 50, 129-134, 1985.
- [2]- Al-Sabti, K., Chlorotriazine reactive azo red 120 textile dye induces micronuclei in fish, *Ecotox Environ Saf.*, 47, 149-155, 2000.
- [3]- Vogiatzis, A.K., Loumbourdis, N.S, Cadmium accumulation in liver and kidneys and hepatic

- metallothionein and glutathione levels in *Rana ridubunda*, after exposure to $CdCl_2$, Arch Environ Contam Toxicol., 34, 64-68, 1998.
- [4]- Kalay, M., Ay, Ö., Canlı, M., Heavy metals concentrations in fish tissues from the northeast mediterranean sea, Bull Environ Contam Toxicol., 63, 673-681, 1999.
- [5]- Gümgüm, B., Ünlü, E., Tez, Z., Gülsün, Z., Heavy metal pollution in water, sediment and fish from the tigris river in Turkey, Chemosphere, 29 (1), 111-116, 1994.
- [6]- Karadede, H., Ünlü, E., Concentration of some heavy metals in water, sediment and fish species from Atatürk Dam Lake (Euphrates), Turkey, Chemosphere, 41, 1371-1376, 2000.
- [7]- Ünlü, E., Gümgüm, B., Concentration of copper and zinc in fish and sediments from the tigris river in Turkey, Chemosphere, 26, 11, 2055-2061, 1993.
- [8]- Ayllon, F., Suci, R., Gephard, S., Vazquez, E.G., Conventional armament wastes induce micronuclei in wild brown trout *Salmo trutta*, Mutation Res., 470, 169-176, 2000.
- [9]- Przybojewska, B., An evaluation of the genotoxic properties of some chosen dyes using the micronucleus test in vivo, Mutation Res., 367, 93-97, 1996.
- [10]- Somashekar, R.K, Meiotic abnormalities induced by dye industry waste water in *Chlorophytum arniansense engler*, Cytologia, 52, 647-652, 1987.
- [11]- Djomo, J.E., Ferrier, V., Bekaert, C., Amphibian micronucleus test in vivo (jaylet test) to evaluate the genotoxicity of petrochemical waste waters, Bull Environ Contam Toxicol., 65, 168-174, 2000.
- [12]- Brown, D., Effects of colorants in the aquatic environment, Ecotox Environ Saf., 13, 139-147, 1987.
- [13]- Nielsen, M.H., Rank, J., Screening of toxicity and genotoxicity in waste water by the use of allium test, Hereditas, 121, 249-254, 1994.
- [14]- Isamah, G.K, Asagbo, S.O., Coker, H.A.B., Comparative evaluation of the levels of some antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different fish species in to rivers in the Western Niger Delta, Bull Environ Contam Toxicol., 65, 351-356, 2000.
- [15]- Metcalfe, C.D., Sonstegard, R.A., Quilliam, M.A., Genotoxic activity of particulate material in petroleum refinery effluents, Bull Environ Contam Toxicol., 35, 240-248, 1985.
- [16]- Uchiyama, M., Mihara, M., Determination of malondehyde precursor in tissues by thiobarbituric test, Anal Biochem., 86, 271-78, 1978.
- [17]- Ellman, G.L., Tissue sulfhydryl groups, Arch Biochem Biophys, 82, 70-77, 1959.
- [18]- Flora, S.J.S., Pant, S.C., Malhotra, P.R., Kannan, G.M., Biochemical and histopathological changes in arsenic-intoxicated rats coexposed to ethanol, Alcohol, 14 (6), 563-568, 1997.
- [19]- Kazancı, M., Ayvalı, C., Civa 2 klorüre maruz kalmış aynalı sazan (*Cyprinus carpio* L, 1758) balıklarının karaciğer ve böbrek ince yapılarında gözlenen sitopatolojik değişmeler, Gazi Üniv. Fen Bil. Derg., 14 (3), 741-749, 2001.
- [20]- Cengiz, E.İ., Ünlü, E., Balcı, K., The histopathological effects of thiodan on the liver and gut of Mosquitofish, *Gambusia affinis*, J Environ Sci Health, B36(1), 75-85, 2001.
- [21]- Pandey, S., Ahmad, I., Parvez, S., Bin-Hafeez, B., Haque, R., Raisuddin, S., Effect of endosulfan on antioxidants of freshwater *Channa punctatus* bloch: 1. Protection against lipid peroxidation in liver by copper preexposure, Arch Environ Contam Toxicol., 41, 345-352, 2001.
- [22]- Üner, N., Oruç, E.Ö., Canlı, M., Sevgiler, Y., Effects of cypermethrin on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in liver and kidney of the freshwater fish, *Oreochromis niloticus* and *Cyprinus carpio* (L.), Bull Environ Contam Toxicol., 67, 657-664, 2001.
- [23]- Husain, K., Scott, B.R., Reddy, S.K., Somani, S.M., Chronic ethanol and nicotine interaction on rat tissue antioxidant defense system, Alcohol, 25, 89-97, 2001.
- [24]- Scott, R.B., Reddy, K.S., Husain, K., Schlorff, E.C., Rybak, L.P., Somani, S.M., Dose response ethanol on antioxidant defens system of liver, lung, and kidney in rat, Pathophysiology, 7, 25-32, 2000.
- [25]- İnceer, H., Beyazoğlu, O., Bakır klörürün *Vicia hirsuta* (L) S.F. gray kök ucu hücreleri üzerine sitogenetik etkileri, Türk J Biol, 24, 553-559, 2000.
- [26]- Somashekar, R.K., Arekal, G.D., Chromosomal aberrations induced by electroplating waste water, Cytologia, 48, 621-625, 1983.
- [27]- Ahn, C.B., Song, C.H., Kim W.H., Kim, Y.K., Effects of juglans sinensis dode extract and antioxidant on mercury chloride-induced acute renal failure in rabbits, J Ethnopharma., 82, 45-49, 2002
- [28]- Baker, J.S., Satarug, S., Urbenjapol, S., Edwards, R.J., Williams, D.J., Moore, M.R., Reilly, P.E.B. Associations between human liver and kidney cadmium content and immunochemically detected CYP4A11 apoprotein, Biochem Pharmacol., 7095, 1-4, 2002.
- [29]- Rana, S.V.S., Verna, S., Protective effects of GSH, α -tocopherol, and selenium on lipid-peroxidation in liver and kidney of copper fed rats, Bull Environ Contam Toxicol., 59, 152-158, 1997.