



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Bisfenol A'ya maruz kalan sıçanlarda E vitamininin böbrek histomorfolojisi üzerine etkisi

Effect of vitamin E on kidney histomorphology in rats exposed to bisphenol A

Mustafa Yıldız¹, Özay Güleş², Murat Boyacıoğlu³, Şadiye Kum⁴

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çan Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, Çanakkale, Turkey

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Turkey

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ⁴Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;45 (4):1411-1417

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the effects of vitamin E on renal histomorphology in rats exposed to bisphenol A (BPA).

Materials and Methods: The rats were randomly divided into four groups as sham, vitamin E, BPA and vitamin E+BPA. The applications of vitamin E and BPA were continued for three weeks. Crossman's triple staining method was applied to the sections obtained from kidney tissues for histomorphological examinations at the end of the experiment. Also, superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) level were measured in kidney tissue.

Results: The number of corpusculum renis, diameters of proximal tubule, distal tubule, ascending limb of Henle's loop and collecting duct as well as SOD activity significantly decreased in BPA group compared to sham group. Also, the number of corpusculum renis, diameters of ascending limb of Henle's loop and collecting duct as well as SOD activity significantly increased in vitamin E+BPA group compared to BPA group. On the other hand, MDA level significantly increased in BPA group compared to sham group and it significantly decreased in vitamin E+BPA group compared to BPA group.

Conclusion: BPA may cause histomorphological and oxidative changes in the kidney. In addition, vitamin E may contribute to the preservation of renal tissue by reducing oxidative damage in BPA exposure.

Keywords: Bisphenol A, vitamin E, histomorphology, kidney

Öz

Amaç: Sunulan çalışmada, bisfenol A (BPA)'ya maruz bırakılan sıçanlarda E vitamininin böbrek histomorfolojisi üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar sham, E vitamini, BPA ve E vitamini+BPA olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. E vitamini ve BPA uygulamaları üç hafta boyunca sürdürüldü. Deney sonunda böbrek dokularından elde edilen kesitlere histomorfolojik incelemeler için Crossman'ın üçlü boyama yöntemi uygulandı. Ayrıca böbrek dokusunda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile malondialdehit (MDA) seviyesi ölçüldü.

Bulgular: Böbrekte korpuskulum renis sayısı, proksimal tübül, distal tübül, çıkan henle ve toplayıcı kanal çapları ile SOD aktivitesinin sham grubuna göre BPA grubunda anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ayrıca korpuskulum renis sayısı, çıkan henle ve toplayıcı kanal çapları ile SOD aktivitesinin BPA grubuna göre E vitamini+BPA grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Diğer taraftan, MDA seviyesinin sham grubuna göre BPA grubunda anlamlı olarak arttığı, BPA grubuna göre E vitamini+BPA grubunda ise anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

Sonuç: BPA, böbrekte histomorfolojik ve oksidatif değişikliklere neden olabilir. Bununla birlikte, E vitamini BPA maruziyetinde oksidatif hasarı azaltarak böbrek dokusunun korunmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Bisfenol A, E vitamini, histomorfoloji, böbrek

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Yıldız, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çan Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, Çanakkale, Turkey E-mail: mustafayildiz17@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 09.05.2020 Kabul tarihi/Accepted: 08.09.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 30.10.2020

GİRİŞ

Bisfenol A (BPA) hormon benzeri özellikler gösteren kimyasal bir bileşiktir. Yaygın üretimi ve organizmada birikimi nedeniyle çevrede ve insan dokularında bulunur¹. Maruziyet kaynakları arasında gıda ambalajları, dişçilik malzemeleri, termal kağıt ve oyuncaklar bulunmaktadır². BPA, östrojene benzer şekilde hareket edip³, östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek hücre çoğalması ve hücre ölümünde değişikliklere neden olabilir¹. Ayrıca sitotoksik ve mutajenik etkilere sahip olduğundan sinir, üriner, endokrin ve üreme sistemlerindeki bozuklukların patogeneğinde rol oynayabileceği bildirilmektedir⁴.

Yapılan çalışmalarda, BPA maruziyetinde böbrekte glomerüler atrofi, tübül ve glomerüler nekroz, tübül lümeninde hiyalin damlacıkları, tübül dilatasyon ya da atrofi, tübül epitel hücrelerinde dökülme, dejenerasyon, fırça kenar kaybı, vakuolizasyon ve nükleer piknozis gözlenmiştir^{3,5-10}. Bununla birlikte; mitokondriyonlarda şişme¹¹, interstisyel hemorajik alanlar⁷, Bowman kapsülünün bazal membranında kalınlaşma, kortikal kan damarlarında konjesyon ve dilatasyon tespit edilmiştir^{6,8}. Ayrıca böbrek hacmi ve glomerül yoğunluğunda azalma belirlenmiştir¹². Diğer taraftan, BPA'nın böbrekte katalaz (CAT), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon-S-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) ve total antioksidan kapasite (TAK) parametrelerini azalttığı, malondialdehit (MDA) seviyesini ise artırdığı saptanmıştır^{3,10,11,13}. Ayrıca, BPA'nın doza bağlı olarak kan üre ve kreatinin seviyelerini artırdığı^{11,13}, kreatinin klirensini ise düşürdüğü tespit edilmiştir¹¹.

E vitamini, bitki kaynaklı ve yağda çözünen bir antioksidandır^{14,15}. Hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korumada rol alır¹⁶. Yapılan çalışmalarda, E vitamininin böbrekte glomerüler bazal membran kalınlığı¹⁷ ile tübül nekroz¹⁸ ve dejenerasyon oranını azalttığı bildirilmektedir¹⁹. Ayrıca E vitamininin böbrekte tübül organizasyonda iyileşme sağlayarak histolojik yapıyı geliştirdiği belirlenmiştir^{20,21}. Bununla birlikte, E vitamininin böbrekte apoptozis, DNA modifikasyonu ile kanser insidansını inhibe edebileceği de gösterilmiştir²². Diğer taraftan, E vitamininin BPA uygulanan sıçanlarda serum üre ve kreatinin düzeyleri ile idrarda albümin atılımını azalttığı tespit edilmiştir^{17,23}. Yanısıra, E vitamininin böbrekte MDA ve nitrik oksit (NO) seviyelerini

düşürdüğü; SOD, GSH-Px, GST, CAT ve GSH parametrelerini ise yükselttiği saptanmıştır^{17,21,24-26}.

Sunulan çalışmada, BPA'ya maruz kalan sıçanların böbreklerindeki histomorfolojik değişikliklerin incelenmesi ve E vitamininin bu değişiklikler üzerine etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney hayvanları

Araştırmada 24 adet, 3 aylık, yetişkin erkek Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Sıçanlar araştırma süresince 24±1°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık ortamda, konvansiyonel koşullarda, ad libitum su ve yem ile beslendi. Deney protokolleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 64583101/71). Çalışmadaki işlemler 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Deney prosedürü

Sıçanlar sham (n= 6), E vitamini (n= 6), BPA (n= 6) ve E vitamini+BPA (n= 6) olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. Sham grubuna oral gavaj yoluyla 0,5 ml dozunda mısır yağı verildi. E vitamini grubuna 0.5 ml mısır yağı içinde çözdürülmüş 300 IU/kg/gün E vitamini (DL- α -tocopherol acetate) (Merck-500862, Darmstadt, Germany) oral gavaj yoluyla uygulandı²⁷. BPA grubuna 0,5 ml mısır yağı içinde çözdürülmüş 10 mg/kg/gün BPA (Sigma-239658, St Louis, Missouri, USA) oral gavaj yoluyla verildi²⁸. E vitamini+BPA grubuna 0.5 ml mısır yağı içinde çözdürülmüş 300 IU/kg/gün E vitamini ve 10 mg/kg/gün BPA oral gavaj yoluyla uygulandı. Deney üç hafta boyunca sürdürüldü.

Doku örneklerinin alınması

Deney sonunda sıçanlar intraperitoneal (IP) 75 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) anestezisi altında servikal dislokasyon yoluyla öldürüldü. Ardından sıçanların sağ ve sol böbrekleri alındı. Sağ böbrek dokusu 24 saat süreyle % 10'luk tamponlu formalinde tespit edildi. Rutin histolojik takip işlemlerinden sonra doku örnekleri parafine gömüldü ve 200 µm ara ile 5 µm kalınlıkta seri kesitler alındı.

Sol böbrek ise oksidan ve antioksidan parametre analizleri için kullanıldı.

Histomorfolojik analizler

Doku kesitleri histomorfolojik incelemeler için Crossman'ın üçlü boyama yöntemi²⁹ ile boyandı ve her hayvandan alınan beş kesitte inceleme yapıldı. Kesitlerde histomorfolojik incelemeler için korpuskulum renis, proksimal tübül, distal tübül, çıkan henle ve toplayıcı kanal çapları ölçüldü, ayrıca korpuskulum renis sayısı tespit edildi.

Korpuskulum renis sayısı ışık mikroskopunda 10X büyütmede rastgele beş farklı alanda sayım yapılarak belirlendi. Korpuskulum renis, proksimal tübül, distal tübül, çıkan henle ve toplayıcı kanal çapları ise 40X büyütmede rastgele beş farklı yapıda ölçüm yapılarak elde edildi. Ölçüm ve sayım işlemleri görüntü analiz sistemi (Leica Q Win Standard, Cambridge, UK) ile donatılmış bir ışık mikroskobu (Leica DMLB, Nussloch, Germany) ile yapıldı. Ayrıca kesitlerin gerekli görülen yerlerinden kamera (Leica DC-200, Heerbrugg, Switzerland) ile fotoğraflar çekildi.

Oksidan/antioksidan parametre analizleri

Ötenazi işleminin ardından oksidan ve antioksidan parametre analizleri için sol böbrek örnekleri % 0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra soğuk ortamda % 10'luk 150 mM fosfat tamponu (pH 7.4) ile 2000 devirde 1 dk süreyle homojenize edildi. Homojenatlar +4 °C'de 12000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

Süpernatantlardan oksidan parametre olan MDA seviyesi ve antioksidan parametre olan SOD aktivitesi UV-spektrofotometrede (ShimadzuUV-1601, Kyoto, Japan) ölçüldü. MDA analizi, MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile asidik ortamda oluşturduğu rengin 532 nm'de optik dansitesinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır³⁰. SOD analizi ise, ksantin tarafından ksantin oksidaz üzerinde oluşturulan süperoksit radikallerinin üretilmesi prensibine dayanmaktadır. SOD aktivitesi daha sonra bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülmüştür³¹.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Bütün parametreler normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılım

gösterenler için gruplar arasında farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. Farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla post hoc Duncan testi uygulandı.

Normal dağılım göstermeyenlerin gruplar arasındaki farklılıkları Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Post hoc çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Farklılıkları $p < 0.01$ (**) ve $p < 0.001$ (***) olan değerler ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sunulan çalışmada, böbrek üzerinde gerçekleştirilen histomorfolojik analizlerde korpuskulum renis sayısı ile proksimal tübül, distal tübül, çıkan henle ve toplayıcı kanal çaplarının sham grubuna göre BPA grubunda anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte; korpuskulum renis sayısı ile çıkan henle ve toplayıcı kanal çaplarının BPA grubuna göre E vitamini+BPA grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Diğer taraftan, proksimal ve distal tübül çaplarının sham grubuna göre E vitamini grubunda anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ayrıca sham grubuna göre E vitamini+BPA grubunda korpuskulum renis sayısı anlamlı olarak artarken, distal tübül çapının azaldığı dikkati çekti ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Proksimal tübül, çıkan henle ve toplayıcı kanal verilerinde ise, sham ile E vitamini+BPA grupları arasında istatistiksel olarak bir önem saptanmadı. Bunun yanı sıra, korpuskulum renis çapı açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1) (Şekil 1 ve 2).

Böbrek dokusunda yapılan oksidan/antioksidan parametre analizlerinde SOD aktivitesinin sham grubuna göre BPA grubunda anlamlı olarak azaldığı; BPA grubuna kıyasla E vitamini+BPA grubunda ise anlamlı olarak arttığı dikkati çekti. Diğer taraftan; MDA seviyesinin sham grubuna kıyasla E vitamini grubunda anlamlı olarak azaldığı, BPA grubunda ise anlamlı olarak arttığı saptandı. Ayrıca BPA grubuna kıyasla E vitamini+BPA grubunda anlamlı olarak azaldığı belirlendi ($p < 0,001$). Bununla birlikte, sham ile E vitamini+BPA grupları arasında SOD ve MDA değerleri açısından önemli bir fark tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 1. Böbrek dokusundan elde edilen histomorfolojik veriler

Parametre	Sham	E vitamini	BPA	E vitamini+BPA	P
	n=6	n=6	n=6	n=6	
Korpuskulum renis sayısı	6,16±0,15 ^b	6,30±0,17 ^b	5,44±0,15 ^c	7,03±0,17 ^a	***
Korpuskulum renis çapı (µm)	92,93±0,79	91,87±0,84	90,93±0,69	92,63±0,68	ÖD
Proksimal tübül çapı (µm)	31,41±0,33 ^a	29,31±0,28 ^c	30,43±0,28 ^b	30,80±0,25 ^{a,b}	***
Distal tübül çapı (µm)	27,47±0,33 ^a	26,29±0,27 ^b	26,57±0,26 ^b	26,18±0,26 ^b	**
Çıkan henle çapı (µm)	30,95±0,32 ^a	30,83±0,31 ^a	29,91±0,30 ^b	31,54±0,28 ^a	**
Toplayıcı kanal çapı (µm)	32,71±0,33 ^a	32,49±0,31 ^a	31,43±0,28 ^b	33,07±0,28 ^a	**

^{a,b,c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan veriler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir.

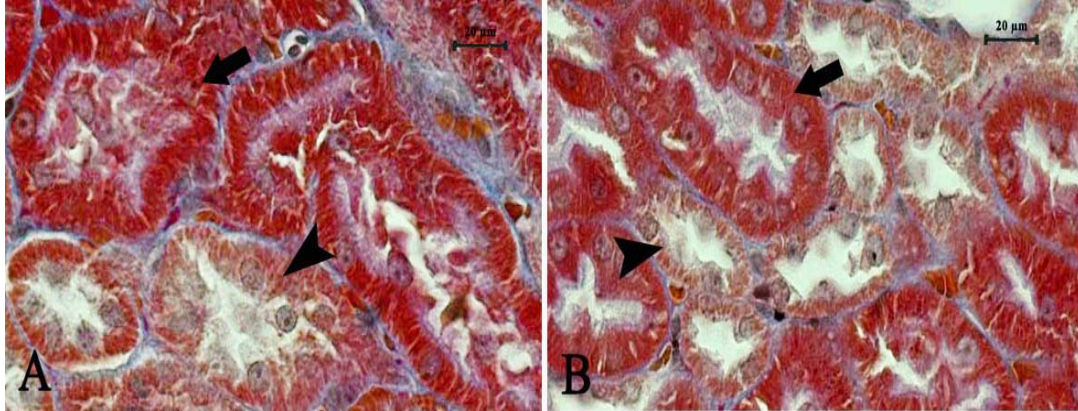
ÖD: Önemli değil, **p<0,01, ***p<0,001.

Tablo 2. Böbrek dokusunda oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri

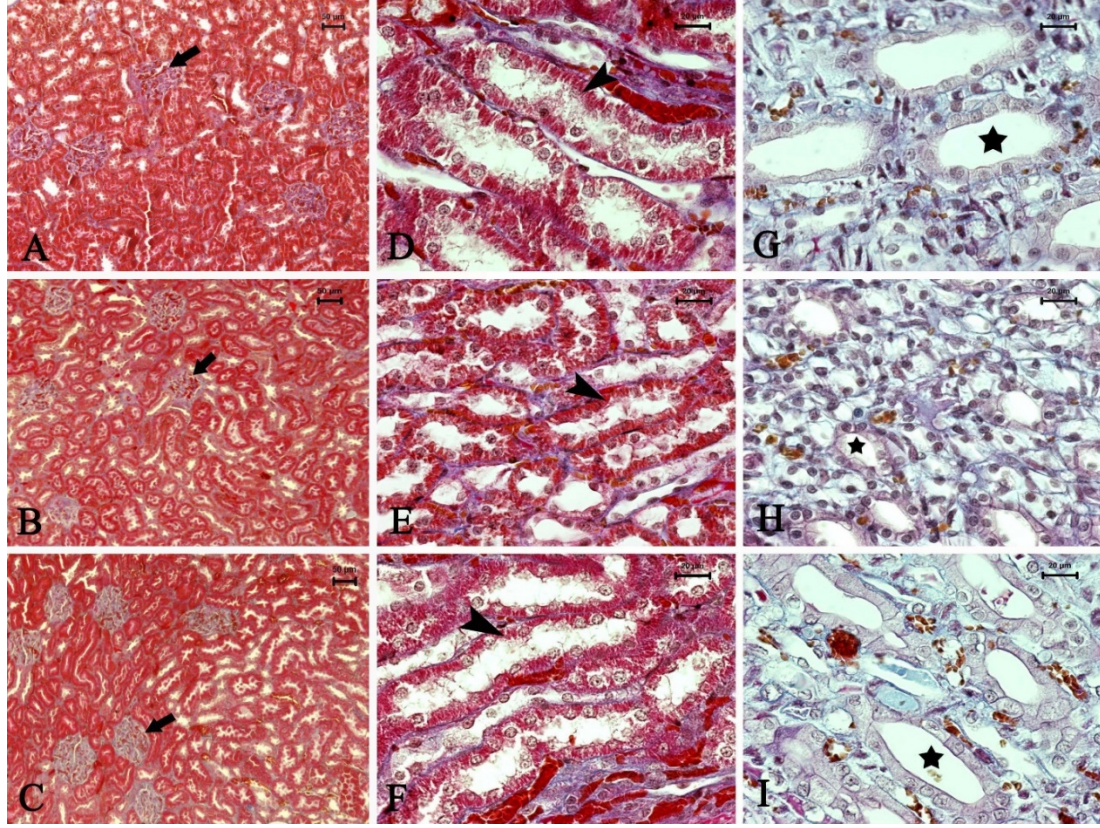
Parametre	Sham	E vitamini	BPA	E vitamini+BPA	P
	n=6	n=6	n=6	n=6	
SOD (U/mg protein)	3,51 ± 0,13 ^a	3,45 ± 0,20 ^a	1,99 ± 0,18 ^b	3,46 ± 0,16 ^a	***
MDA (nmol/mg protein)	73,55 ± 3,21 ^b	60,16 ± 3,13 ^c	86,64 ± 5,73 ^a	62,04 ± 4,31 ^{b,c}	***

^{a,b,c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan veriler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir.

*** p<0.001.



Şekil 1. Böbrek dokusunda sham (A) ve BPA (B) gruplarına ait proksimal ve distal tübüllerin mikroskopik görünümleri. Proksimal (oklar) ve distal tübül (ok başları) çaplarının sham grubuna göre BPA grubunda azaldığı görülmektedir. Crossman'ın üçlü boyama yöntemi. Bar: 20 µm



Şekil 2. Böbrek dokusunda sham (A, D, G), BPA (B, E, H) ve E vitamini+BPA (C, F, I) gruplarına ait korpuskulum renis, çıkan henle ve toplayıcı kanalların mikroskopik görünüşleri. Korpuskulum renis (oklar) sayısı ile çıkan henle (ok başları) ve toplayıcı kanal (yıldızlar) çaplarının sham grubuna göre BPA grubunda azaldığı, BPA grubuna kıyasla E vitamini+BPA grubunda ise arttığı gözlenmektedir. Crossman'ın üçlü boyama yöntemi. Bar: 50 µm (A, B, C), 20 µm (D-I).

TARTIŞMA

Endokrin bozucu bir kimyasal olan BPA'nın böbrek tübüllerinde dejenerasyon, vakuolizasyon, nekroz, fırça kenar kaybı ve nükleer piknozise neden olduğu bildirilmiştir^{3,5-10}. Ayrıca BPA'nın glomerüllerde düzensizlik ve Bowman kapsülü bazal membranında kalınlaşmaya yol açtığı tespit edilmiştir^{6,8}. Bununla birlikte, BPA'ya maruziyetin böbrek hacmini ve glomerül yoğunluğunu azalttığı¹², tübüllerde ve glomerülde büzülmeye yol açtığı da saptanmıştır^{6,8,9}. Sunulan çalışmada, korpuskulum renis sayısı ile proksimal tübül, distal tübül, çıkan henle ve toplayıcı kanal çaplarının sham grubuna göre BPA grubunda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Buna göre, çalışmamızdaki histomorfolojik veriler literatür ile paralellik göstermekte olup, BPA'nın böbrek

üzerinde yapısal değişikliklere yol açabileceği, nefron fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği ve böbrek hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda, BPA'nın böbrekte CAT, SOD, GSH-Px, GR, GST, GSH ve TAK parametrelerini azalttığı, MDA seviyesini ise artırdığı saptanmıştır^{3,10,11,13}. Çalışmamızda ise, böbrek dokusu SOD aktivitesinin sham grubuna kıyasla BPA grubunda anlamlı olarak azaldığı, aksine MDA seviyesinin ise arttığı tespit edildi. Bu verilere dayalı olarak; BPA'nın antioksidan enzimlerin etkisini azaltabileceği ve lipid peroksidasyonu artışına yol açarak böbrekte oksidatif stresin oluşumunu tetikleyebileceği ifade edilebilir.

E vitamini bir antioksidandır ve hücrelerin oksidatif

hasardan korunmasında rol oynar¹⁴. Yapılan çalışmalarda, E vitamininin böbrekte tübül nekroz oranını¹⁸, glomerüler bazal membran kalınlığını¹⁷ ve dejenerasyon düzeyini azalttığı bildirilmiştir¹⁹. Ayrıca böbrekte tübül organizasyon ile histolojik yapıyı geliştirdiği saptanmıştır^{20,21}. Bununla birlikte, E vitamininin böbrekte apoptozisi inhibe ettiği de gösterilmiştir²². Çalışmamızda ise, korpuskulum renis sayısı ile çıkan henle ve toplayıcı kanal çaplarının BPA grubuna göre E vitamini+BPA grubunda anlamlı olarak arttığı belirlendi. Buna göre, literatürle uyumlu olarak E vitamininin BPA maruziyetinde böbrekte histomorfolojik yapının korunmasına katkı sağlayabileceği söylenebilir. Diğer taraftan, sunulan çalışmada distal tübül çapının sham grubuna göre E vitamini ve E vitamini+BPA gruplarında, proksimal tübül çapının ise sham grubuna göre E vitamini grubunda anlamlı olarak azaldığı saptandı. Literatürde, yüksek dozlarda E vitamini tüketiminin prostat kanseri³² ve hemorajik inme^{33,34} risklerini artırdığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, sıçanlara otuz gün boyunca 500 mg/kg E vitamini uygulamasının böbrek tübüllerinde hafif dilatasyona; 1000 ve 2000 mg/kg dozlarında E vitamini uygulamasının ise proksimal ve distal tübüllerde hafif-orta derece dejenerasyon ve dilatasyona, bazı proksimal tübüllerde piknotik hücre oluşumuna ve hafif glomerüler atrofiye yol açtığı belirlenmiştir³⁵. Bu bulgular E vitamininin fazla miktarlarda alınmasının organizma üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğini akla getirmektedir. Ancak literatürde, çalışmamızda kullanılan 300 IU/kg/gün E vitamini dozunun biyolojik sistemler üzerinde olumsuz etki oluşturduğunu gösteren bir çalışmaya rastlanılmadığı gibi, çalışmamızdaki proksimal ve distal tübül çapları harici diğer parametrelerde de E vitamininin negatif bir etkisi görülmemiştir. Çalışmamızdaki gruplarda altışar hayvan kullanıldığından, daha kesin yargıya varılabilmesi için daha fazla hayvan kullanılarak böbrek üzerine yapılacak başka histomorfolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmalarda, E vitamininin renal dokuda artmış MDA ve NO seviyelerini azalttığı^{17,19,21-23,25,26} SOD, CAT, GST, GSH, GSH-Px parametrelerini ise artırdığı tespit edilmiştir^{17,21,23-26}. Çalışmamızda ise, böbrek dokusunda SOD aktivitesinin BPA grubuna göre E vitamini+BPA grubunda anlamlı olarak arttığı, MDA seviyesinin ise anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Ayrıca sham grubuna kıyasla E vitamini grubunda MDA seviyesinin anlamlı olarak azaldığı da dikkati çekmiştir. Verilerimiz literatür ile uyumlu

olup, BPA maruziyetinde E vitamininin böbrekte oksidatif doku hasarı oluşumunu azaltabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, BPA'nın böbrekte histomorfolojik ve oksidatif değişikliklere neden olabileceği; E vitamininin ise, BPA maruziyetinde oksidatif hasarı azaltarak böbrek dokusunun korunmasına katkı sağlayabileceği ortaya çıkarılmıştır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: MY; Veri toplama: MB, ÖG; Veri analizi ve yorumlama: MY, MB; Yazı taslağı: MY, ŞK; İçeriğin eleştirilme: ŞK, ÖG; Son onay ve sorumluluk: MY, ÖG, MB, ŞK; Teknik ve malzeme desteği: ÖG; Süpervizyon: ŞK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Deneysel protokoller Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 64583101/71).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Desteği: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : MY; Data acquisition: MB, ÖG; Data analysis and interpretation: MY, MB; Drafting manuscript: MY, ŞK; Critical revision of manuscript: ŞK, ÖG; Final approval and accountability: MY, ÖG, MB, ŞK; Technical or material support: ÖG; Supervision: ŞK; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Experiment protocols were approved by Animal Experiments Ethics Committee of Aydın Adnan Menderes University (Decision No: 64583101/71).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH et al. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e211.
2. Koniczna A, Rutkowska A, Rachoń D. Health risk of exposure to bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66:5-11.
3. Mahmoudi A, Ghorbel H, Bouallegui Z, Marrekchi R, Isoda H, Sayadi S. Oleuropein and hydroxytyrosol protect from bisphenol A effects in livers and kidneys of lactating mother rats and their pups'. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67:413-25.
4. Gowder SJ. Nephrotoxicity of bisphenol A (BPA)—an updated review. *Curr Mol Pharmacol*. 2013;6:163-72.
5. Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH. Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicol Ind Health*. 2014;30:581-97.
6. Elshaer FM, Abu-Shaer WA, Bakry SA. Histopathological changes in the kidney of mosquito fish, *Gambusia affinis* and guppy fish, *Poecilia reticulata* exposed to Bisphenol A. *Egypt J Aquat Biol & Fish*. 2013;17:83-93.
7. Helal EGE, Badawi MMM, Soliman MG, Abdel-Kawi NA, Fadel HAE, Abozaid NMG. Physiological and histopathological studies on bisphenol-A compound as xenoestrogen in male albino rats. *The Egyptian*

- Journal of Hospital Medicine. 2013;50:127-36.
8. Ahmed WMS, Moselhy WA, Nabil TM. Bisphenol A toxicity in adult male rats: Hematological, biochemical and histopathological approach. *Global Veterinaria*. 2015;14:228-38.
 9. Faheem M, Jahan N, Lone KP. Histopathological effects of bisphenol-A on liver, kidneys and gills of indian major carp, *Catla catla* (Hamilton, 1822). *The Journal of Animal & Plant Sciences*. 2016;26:514-22.
 10. Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH. Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicol Ind Health*. 2014;30:581-97.
 11. Kobroob A, Peerapanyasut W, Chattipakorn N, Wongmekiat O. Damaging effects of bisphenol A on the kidney and the protection by melatonin: Emerging evidences from in vivo and in vitro studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3082438.
 12. Nuñez P, Fernandez T, García-Arévalo M, Alonso-Magdalena P, Nadal A, Perillan C et al. Effects of bisphenol A treatment during pregnancy on kidney development in mice: a stereological and histopathological study. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9:208-14.
 13. Elobeid, MA, Hassan ZK. Bisphenol-A induced oxidative stress and apoptosis in kidney of male rats. *Journal of Environmental Biology*. 2015;36:685-8.
 14. Rengaraj D, Hong YH. Effects of dietary vitamin E on fertility functions in poultry species. *Int J Mol Sci*. 2015;16:9910-21.
 15. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10:1614.
 16. Santana AT, Guelfi M, Medeiros HC, Tavares MA, Bizerra PFV, Mingatto FE. Mechanisms involved in reproductive damage caused by gossypol in rats and protective effects of vitamin E. *Biol Res*. 2015;48:43.
 17. Kedziora-Kornatowska K, Szram S, Kornatowski T, Szadujkis-Szadurski L, Kedziora J, Bartosz G. Effect of vitamin E and vitamin C supplementation on antioxidative state and renal glomerular basement membrane thickness in diabetic kidney. *Nephron Exp Nephrol*. 2003;95:e134-43.
 18. Salehipour M, Monabbati A, Salahi H, Nikeghbalian S, Bahador A, Marvasti VE et al. Protective effect of parenteral vitamin E on ischemia-reperfusion injury of rabbit kidney. *Urology*. 2010;75:858-61.
 19. Bakar E, Ulucam E, Cerkezayabekir A. Protective effects of proanthocyanidin and vitamin E against toxic effects of formaldehyde in kidney tissue. *Biotechnic Histochemistry*. 2015;90:69-78.
 20. Kutlubay R, Oguz EO, Guven C, Can B, Sinik Z, Tuncay OL. Histological and ultrastructural evidence for protective effects on aluminium induced kidney damage by intraperitoneal administration of alpha-tocopherol. *Int J Toxicol*. 2007;26:95-101.
 21. Badgular PC, Pawar NN, Chandratre GA, Telang AG, Sharma AK. Fipronil induced oxidative stress in kidney and brain of mice: protective effect of vitamin E and vitamin C. *Pestic Biochem Physiol*. 2015;118:10-8.
 22. Zhang D, Okada S, Yu Y, Zheng P, Yamaguchi R, Kasai H. Vitamin E inhibits apoptosis, DNA modification, and cancer incidence induced by iron-mediated peroxidation in wistar rat kidney. *Cancer Res*. 1997;57:2410-4.
 23. Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Attia FF. Protective effects of vitamin E and probucol against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res*. 1999;40:183-7.
 24. Dillioglugil MO, Maral Kir H, Gulkac MD, Ozon Kanli A, Ozdogan HK, Acar O et al. Protective effects of increasing vitamin E and a doses on cisplatin-induced oxidative damage to kidney tissue in rats. *Urol Int*. 2005;75:340-4.
 25. Manali BP, Deshpande S, Shah G. Evaluation of efficacy of vitamin E and N-acetyl cysteine in gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Ren Fail*. 2011;33:341-7.
 26. Aktöz T, Aydogdu N, Alagol B, Yalcin O, Huseyinova G, Atakan IH. The protective effects of melatonin and vitamin E against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Ren Fail*. 2007;29:535-42.
 27. El-Nahrery EMA. Vitamin E protect against neurotoxicity on rat model of Alzheimer's disease. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;4:124-40.
 28. Elobeid, MA, Hassan ZK. Bisphenol-A induced oxidative stress and apoptosis kidney of male rats. *Journal of Environmental Biology*. 2015;36:e685-8.
 29. Crossman, GA. Modification of mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. *The Anatomical Record*. 1937;69:33-8.
 30. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95:351-8.
 31. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988;34:497-500.
 32. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549-56.
 33. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the physicians' health study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2123-33.
 34. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702.
 35. El-Hak HNG, ELaraby EE, Hassan AK, Abbas OA. Study of the toxic effect and safety of vitamin E supplement in male albino rats after 30 days of repeated treatment. *Heliyon*. 2019;5:e02645.