

# Malathion'un böbrek üzerine etkilerinin ultrastrüktürel incelenmesi: Deneysel çalışma

## *Ultrastructural examination of the effects of malathion on kidney: An experimental study*

Kazım Tuğyan<sup>1</sup>

Nüket Tuğyan<sup>2</sup>

Güven Erbil<sup>1</sup>

Zişan Buldan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji -Embriyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı- İzmir

<sup>2</sup> Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Yeşilyurt-İzmir

### Özet

**Giriş ve amaç:** Malathion; tarımda ve günlük yaşamda böcekleri öldürmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir insektisittir. Yararları yanında çeşitli nedenlerle insanlara ve tüm ekosisteme zararlı olabilen bu ürünün istenmeyen en önemli etkisi zehirlenmelerdir. Çalışmamızda Malathion ile zehirlenmede görülen böbrek dokusundaki bozuklukların hücresel hasara bağlı olup olmadığını ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik olarak incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda 28 adet Balb-c türü fare kullanıldı. Bir grup (n: 7) kontrol grubu olurken diğer 3 gruba LD50 (n: 7), LD50/2 (n: 7), LD50/4 (n: 7) dozunda malathion verildi. Deneyden 24 saat sonra böbrek dokuları alındı. Rutin histolojik takip işlemlerinden sonra elde edilen dokulara ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Malathion verdiğimiz gruplardan elde edilen böbrek dokusu incelendiğinde, özellikle damar çevresinde belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu tubulus lümenlerinde eritrosit kümeleri, tubuluslarda tiroidizasyon, intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu gözlemlendi. Elektronmikroskopik incelenmesinde özellikle glomerüler bazal membran kalınlığının düzensizleştiği ve mezangial hipertofi saptandı. Malathion uygulanan gruplara ait bulgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ).

**Sonuç:** Organofosfat bileşikleriyle oluşan zehirlenmelerde görülen sistemik yakınmaların nedeninin ilgili organlarda oluşan hücresel hasar olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Malathion, böbrek ultrastrüktürü, deneysel çalışma.

### Summary

**Introduction and purpose:** Malathion is an insecticide widely used in agriculture in our daily life for killing insects. On behalf of its benefits, it has harmful and toxic effects on ecosystems, and on human. In our study we aimed to evaluate whether the disorders in kidney caused by malathion intoxication are related to the cellular damages light microscopically and electron microscopically.

**Materials and methods:** 28 Balb-c mice were used. The mice were grouped as; control (n: 7), LD50 (n: 7), LD50/2 (n: 7), LD50/4 (n:7) respectively. The mice were given malathion orally at LD50, LD50/2, LD50/4 doses. 24 hours later, kidneys were harvested and after routine histological procedures kidney tissue cross sections were evaluated by light microscope and electron microscope.

**Results:** Especially perivascular mononuclear cell infiltrations, erythrocyte clusters in tubule lumens, thyroidisations of tubules and interstitial erythrocyte extravasations were seen at the histological sections of the kidneys taken from the malathion given groups. Electron microscopically, irregularity of the glomerular basement membrane and mesangial hypertrophy were found. When the results of the control group and the malathion given groups compared, it was found statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** We think that the systemic symptoms seen in organophosphate intoxications may be related to the cellular damage in involved organs.

**Key words:** Malathion, kidney, ultrastructure experimental study.

**K**imya endüstrisinin hızlı gelişimi sonucu günlük yaşamımızda evlerde, tarımda ve endüstride birçok kimyasal madde ile karşı karşıya kalmaktayız. Bu kimyasal maddeler çağdaş yaşamın vazgeçilmez gereksinimleridir. Bugün insanlar "kimyasal maddelerin oluşturduğu bir okyanus" içinde yaşamaktadır. Tüm ekosisteme zararlı olabilen bu kimyasal maddelerden biri de pestisitlerdir.

Pestisitler, besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında, besin değerini bozan ve besinleri yok edip zarar veren haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları yok etmek amacı ile kullanılan maddelerdir (1).

Toplumdaki bireylerin çok büyük oranda pestisitlere maruz kaldığı açıktır. Çünkü pestisitler, antifungal ajanlarda, boyalarda, yüzme havuzlarındaki alglerin kontrolünde, kuru temizleme malzemelerinin içinde, plastik yapımında, kemiriciler, böcekler ve diğer pestisitleri yok etmek amacıyla kullanıldığı gibi hayvanlarla taşınan vektör hastalıklarıyla mücadelede, ormanlarda, kara yollarında yabancı otlara karşı, sivrisinek ve rodentlere karşı, ayrıca kişisel olarak evlerde ve bahçe işlerinde de geniş ölçüde kullanılmaktadır. Fakat pestisitler asıl "tarım savaş ilaçları" olarak kullanılmaktadır (1, 2).

Tarımsal ürünleri çeşitli zararlılardan koruyan fakat yaygın olarak kullanılan pestisitler, sıcak kanlılar ve memeliler için toksik ilaçlardır. Pestisit artıkları taşıyan besin maddelerini yiyen hayvan ve insanlar bu ilaçların toksik etkilerine maruz kalırlar. Pestisitler, önemli çevre kirlenmeye neden olan kimyasallardır (3).

Organik fosforlu (organofosfat) bileşikler, en çok kullanılan pestisit grubudur ve kullanılmakta olan pestisitlerin %80'ini den fazlasını oluşturmaktadır (4). Tüm dünya ülkelerinde genel popülasyon, endüstriyel kimyasallar da dahil olmak üzere bir çok kimyasal maddeden daha fazla oranda pestisitlerle karşılaşmaktadırlar. Bununla birlikte pestisitlerin insana zarar vermemesi için yıllardır çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Bu araştırmalar sonucunda, bazı pestisit gruplarında toksisitenin etkisi moleküler düzeyde açıklanabilirken bazılarında gözlenen semptomların nedeni yeterince açıklanamamıştır. Bu çalışmada organofosfat bileşikleriyle olan zehirlenmelerde görülen böbrek dokusundaki bozuklukların hücresel hasara bağlı olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında üretilen, 28 Adet 35±5

gram ağırlığında, 12 aylık erkek Balb/C türü fare kullanıldı. Deney hayvanları 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ortamda, 20±2°C'de barındırıldı. Standart pellet yemi ve dinlendirilmiş musluk suyu verilerek beslenmeleri sağlandı. Deneye alınacak fareler 1 gece (12 saat) önceden aç bırakıldı.

Deney için 4 ayrı grup oluşturuldu.

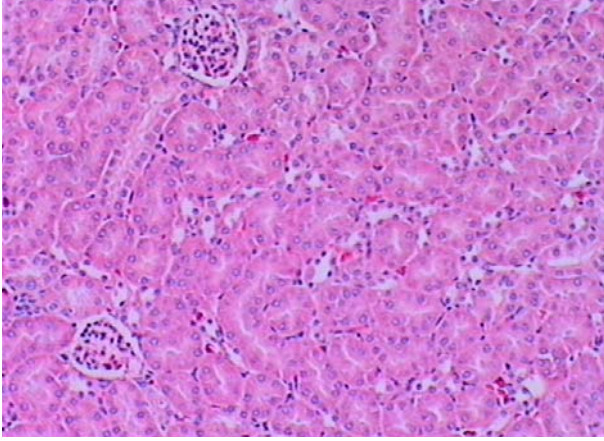
- I. (Kontrol grubu). 7 adet fareye peroral (PO) 0,5 ml serum fizyolojik verildi.
- II. 7 adet fareye LD50 (1375 mg/kg) malathion gastrik sonda ile verildi (1).
- III. 7 adet fareye LD50/2 dozu olan malathion gastrik sonda ile verildi.
- IV. 7 adet fareye LD50/4 dozu olan malathion gastrik sonda ile verildi.

Deney sonunda, malatyon verilmesinden 24 saat sonra her grup ve kontrol grubundaki fareler servikal dislokasyonla sakrifiye edilerek böbrek dokuları alındı. Dokuların bir bölümü ışık mikroskopik işlem için %10'luk tamponlanmış formalin ile perfüze edildi (5, 6). Daha sonra %10'luk nötral formalinle fikse edilerek rutin ışık mikroskopik doku işlemi uygulandı. Elde edilen kesitlerden böbrek dokularına Hemotoksilen-Eosin (H-E), Mason trichrom boyaları ve Periodic Asid Schiff (PAS) reaksiyonu uygulandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek histolojik değerlendirme yapıldı. Tüm veriler Fischer Exact X<sup>2</sup> testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Dokuların bir bölümü ise glüteraldehit ile tespit edilerek alışımlı elektron mikroskop işlem yöntemleri ile bloklandı. Elde edilen ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM 900'de incelenerek resimlendirildi.

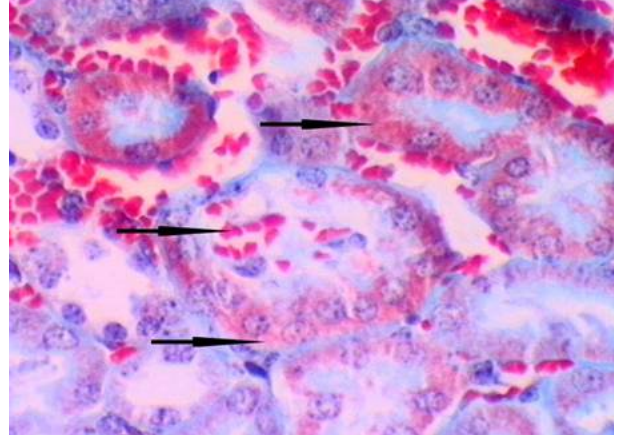
## Bulgular

Organofosfatlı insektisitlerden malatyon verilen farelerin tümünde OP alımını izleyen 8-20 dakika içinde zehirlenme belirtileri ortaya çıktı. Bu belirtiler hipersalivasyon, fasikülasyon, tremor, solunum güçlüğü, titrek (straub) kuyruk, diyare gibi semptomlardı. Belirtiler 24 saat boyunca devam etti. Semptomların şiddeti verilen malathion dozu ile paralellik gösterdi.

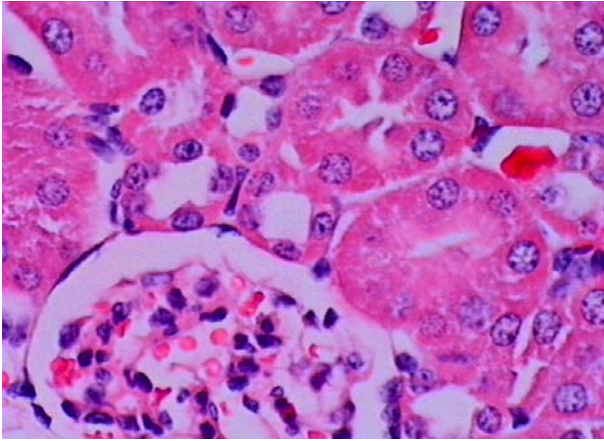
LD50 (1375 mg/kg) malatyon verilen gruptan 2 fare (26, 65 dakika), LD50/2 verilen gruptan 2 fare (3.5, 5 saat), LD50/4 verilen gruptan 1 fare (3 saat) 24 saatten önce öldü. Bu farelerdeki semptomların diğer farelere göre daha şiddetli olduğu gözlemlendi.



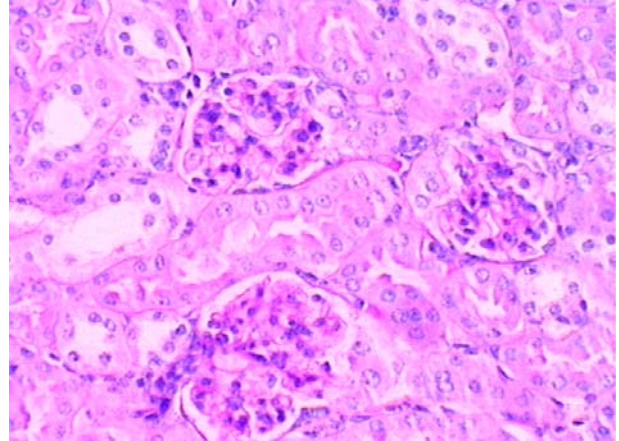
Resim 1. Kontrol grubuna ait normal böbrek korteks kesiti (H+E X100).



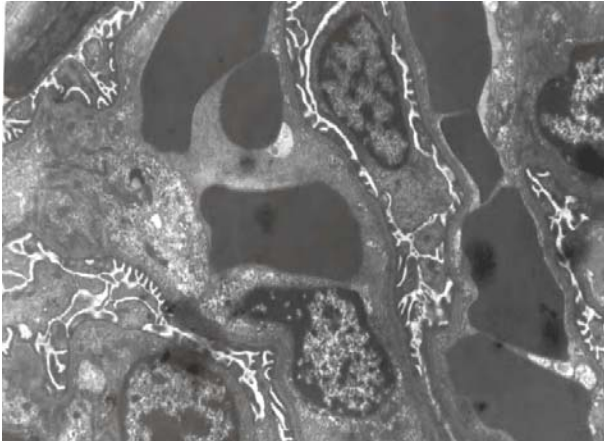
Resim 4. LD50 grubuna ait böbrek medulla kesiti (→) tubulularda tiroidizasyon (H+E X 400).



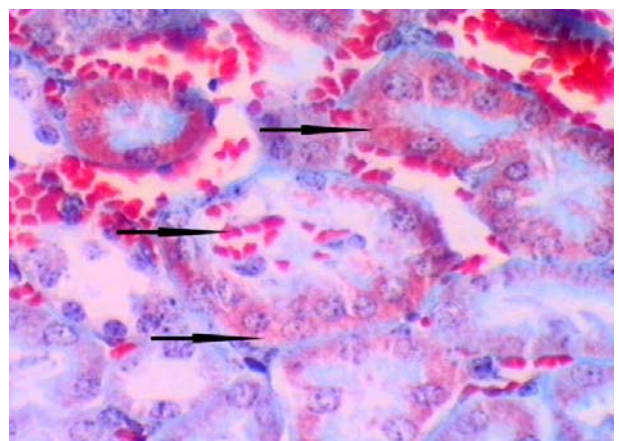
Resim2. Kontrol grubuna ait normal böbrek korteks kesiti (H+E X400).



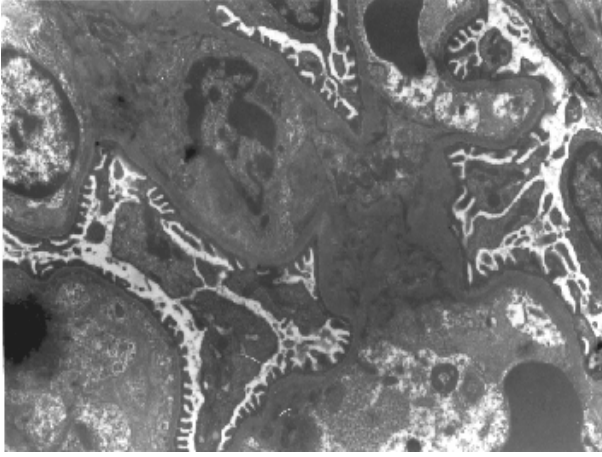
Resim 5. LD50 grubuna ait böbrek korteks kesitinde (→) bütünlüğü bozulmamış glomerül ve proksimal bazal membranı (PAS X400).



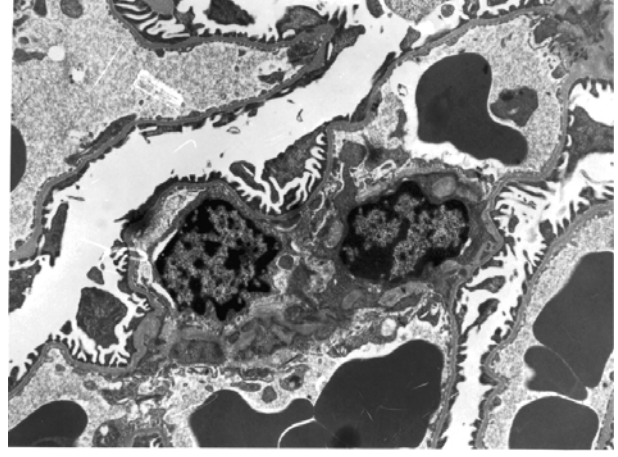
Resim 3. Kontrol grubuna ait EM mikrografı (X900).



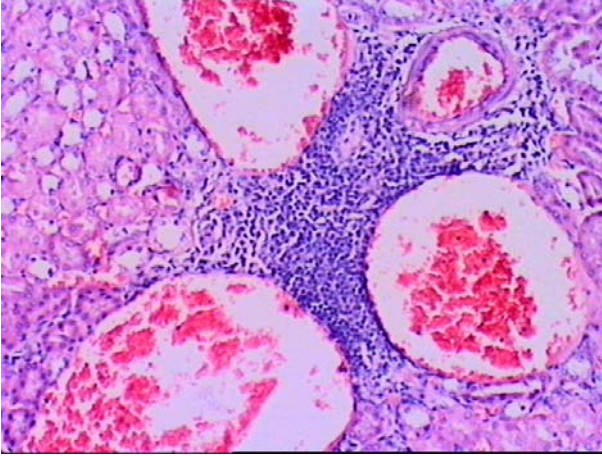
Resim 6. LD50 grubuna ait böbrek medulla kesitinde (→) bütünlüğü bozulmamış bazal membranlar ve tubulus lümeninde eritrositler (Masson+Trickrom X400).



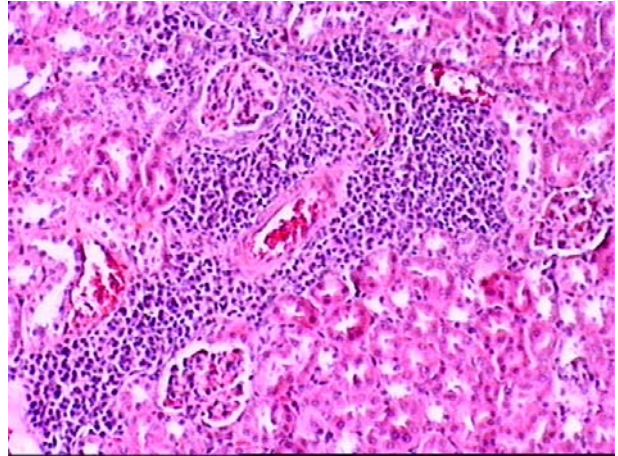
Resim 7. LD50 grubuna ait EM mikrografında glomerüler bazal membran kalınlığının düzensizliği ve mezangial hipertrofi gözlenmekte ( X900).



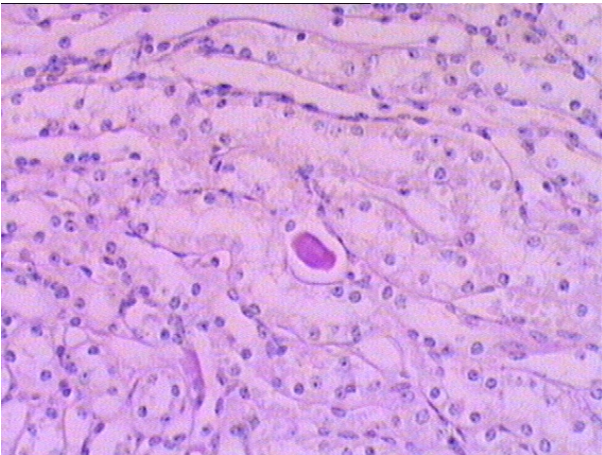
Resim 10. LD50/2 grubuna ait EM mikrografı (X900).



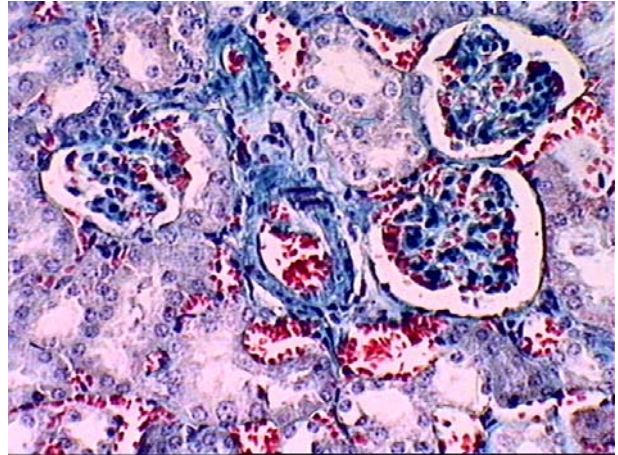
Resim 8. LD50/2 grubuna ait böbrek medulla kesitinde (→) perivasküler, intertisyel alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (H+E X100).



Resim 11. LD50/4 grubuna ait böbrek medulla kesitinde (→) perivasküler, intertisyel alanda mononükleer hücre infiltrasyonu ( H+E X100).

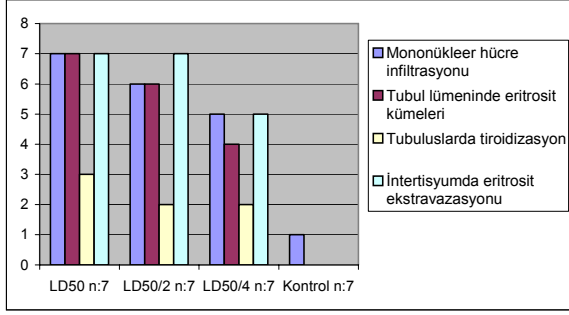


Resim 9. LD50/2 grubuna ait böbrek medulla kesiti (→) tubulularda tiroidizasyon (H+E X400).



Resim 12. LD50/4 grubuna ait böbrek korteks kesitinde (→) bütünlüğü bozulmamış glomerül ve proksimal bazal membranı (Mason+ Trickrom X400).

Bulgular, ışık mikroskopik olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubuna ait korteks böbrek histolojisi normal görünümdeydi. Ayrıca, glomerüller, proksimal ve distal tubuluslar normal olarak gözlemlendi (Resim 1-2). Ancak bir kesitte mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu vardı (Tablo I ve Grafik 1). Kontrol grubu örnekleri ultrastrüktürel olarak incelendiğinde ise, glomerüller ve proksimal-tübül morfolojisinin normal olduğu gözlemlendi (Resim 3).



Grafik 1. Malatyon'un böbrek üzerine olan etkileri.

Tablo I. Malatyon'un böbrek üzerine olan etkileri (n fare sayısı)

Doz Bulgular	LD50 n: 7	LD50/2 n: 7	LD50/4 n: 7	Kontrol n: 7
MNH infiltrasyonu	7	6	5	0
Tubulus lümeninde eritrosit kümeleri	7	6	4	0
Tubuluslarda tiroidizasyon	3	2	2	0
İntertisyumda eritrosit	7	7	5	0

LD50 malathion dozu uygulanan doku örnekleri incelendiğinde tümünde, özellikle damar çevresinde belirgin MNH infiltrasyonu gözlemlendi. Tubulus lümenlerinde eritrosit kümeleri, tubuluslarda tiroidizasyon, intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu dikkati çekti, bazal membranlar korunmuştu ve tubulus epiteli atrofik hiyalin materyal içeriyordu (Resim 4-6) (Tablo I ve Grafik 1). Bu grubun elektron mikroskopik incelenmesinde özellikle glomerüller bazal membran kalınlığının düzensizleştiği ve mezangial hipertrofi gözlemlendi (Resim 7).

LD50/2 dozu uyguladığımız gruptaki böbrek doku örnekleri değerlendirildiğinde, 6'sında perivasküler ve intertisyel alanda MNH infiltrasyonu, 2'sinde tiroidizasyon bulgusu gözlemlendi. Ayrıca, tüm kesitlerde intertisyum-

da eritrosit ekstrasvazasyonu gözlemlendi (Resim 8-9) (Tablo I ve Grafik 1). Bu grubun elektron mikroskopik incelenmesinde özellikle glomerüller bazal membran kalınlığı düzensiz ve kontrol grubuna benzer görünümdeydi, mezangiumdaki artış LD50 grubundakinden daha az ve kontrol grubuna yakındı (Resim 10).

LD50/4 dozu uyguladığımız gruptaki 7 deneğin kortikal böbrek doku örnekleri değerlendirildiğinde, MNH mononükleer hücre infiltrasyonu, tubulus lümenlerinde eritrosit kümeleri ve tiroidizasyon, intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu gözlemlendi (Resim 11,12) (Tablo I ve Grafik 1). Bu grubun ultrastrüktürel incelemesi sonucunda kontrol grubu ile benzer bulgular elde edildi.

Ayrıca, malatyon uygulanan gruplara ait bulgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.05$ ).

Mononükleer hücre infiltrasyonu deney gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (LD50 P: 0.00058, LD50/2 P: 0.0046, LD50/4 P: 0.021). Tubulus lümeninde eritrosit kümeleri, kontrol grubunda hiç gözlenmezken deney gruplarında sıkça rastlanan bulguydu (LD50 P: 0.00058, LD50/2 P: 0.0046, LD50/4 P: 0.069) Tubuluslarda dikkati çeken tiroidizasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (LD50 P: 0.192, LD50/2 P: 0.411, LD50/4 P: 0.461). İntertisyumda eritrosit varlığı deney gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla gözlemlendi (LD50 P: 0.00058, LD50/2 P: 0.0046, LD50/4 P: 0.021). (Periodic acid Schiff) PAS reaksiyonu uygulanan doku örnekleri incelendiğinde, tüm gruplarda tubuluslarda ve glomerüllerde bazal membranın korunduğu gözlemlendi.

## Tartışma

OP bileşikler, asetilkolini parçalayan asetilkolin esteraz enzimine kovalent bağ ile bağlanarak, bu enzimin aktivasyonunu ihhabe eder. Bunun sonucunda merkezi ve periferik sinir sistemindeki bütün sinapslarda asetilkolin birikir ve toksik etkiler ortaya çıkar (7).

OP bileşiklerinin toksik etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Fakat bu çalışmaların çoğunu; ülke veya bölge bazında zehirlenme olgularının istatistiksel bildirimi ve epidemiyolojik çalışmalar oluşturmaktadır (8-15). Ayrıca olgu sunumu şeklinde klinik bulguları araştıran çalışmalar da vardır (16, 17).

Kaynaklarda organofosfatlarla ilgili yapılmış deneysel çalışmalarda akciğer, karaciğer, iskelet kası, pankreas

ve merkezi sinir sisteminin hasarı ve mekanizmaları hücrel boyutta gösterilmiştir (18-26).

Böbrekle ilgili çalışmalarda organofosfatlı insektisitlerle zehirlenen hastalarda mikroskobik hematürinin nedenini araştırmak için Yavaşçaoğlu ve ark;1993 deneysel bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada yapılan histolojik değerlendirme sonucunda deney grubundaki sıçanların tümünün böbrek glomerüllerinde ve intertisyumda ileri derecede hiperemi, intertisyumda ekstrasvazyon, ayrıca daha büyük eritrosit toplulukları içeren kanama odakları ve bazı tubulus lümenlerinde eritrositlerin bulunduğu gözlemlenmiştir (27).

Betrosian ve ark;1995 yaptığı bir klinik çalışmada da, intihar girişimi sonucu OP bileşikleriyle zehirlenen bir olguda böbrekte akut tubuler nekroz bulguları saptanmıştır. İntihar girişiminden 12 gün sonra ölen olguya yapılan otopside, böbreklerin histolojik incelemesinde proksimal kıvrımlı tüplerde, daha az olarak da distal tüp segmentlerinde yaygın nekroz görüldüğü bildirilmiştir (28).

Çalışmamızda da LD50, LD50/2, LD50/4 dozu malathion uyguladığımız farelerin böbrek kesitlerinin çoğunda ışık mikroskobik düzeyde MNH infiltrasyonu, tubulus lümenlerinde eritrosit kümeleri, tubuluslarda tiroidizasyon ve intertisyumda yaygın eritrosit ekstrasvazyonu görülmüştür. Bulgularımız Betrosian ve ark; 1995 ve Salhaug ve ark; 2004'un bu düzeydeki bulgularını desteklemektedir. Ayrıca, bu çalışmada ultrastrüktürel düzeyde deney gruplarında gittikçe azalan OP dozuna koşut olarak proksimal tübülde gözlenen mitokondrial swelling, bazı tübül hücrelerindeki apoptotik çekirdekler ve irili ufaklı çok sayıda vakuol görünümünün de azaldığı dikkati çekmiştir (29).

Birçok çalışmada özellikle diafragmada izlenen koagülasyon nekrozunun hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda çeşitli organlarda incinme meydana geldiği

belirtilmektedir (19, 30). Böbrekler hipoksiye oldukça duyarlıdır. Ancak hipoksi sonucunda tubulus bazal membran rüptürü izlenir. Çalışmamızda proksimal tubulus bazal membranlarının ışık mikroskobik düzeyde korunmuş görünmesi ve ultrastrüktürel düzeyde glomerüler bazal membran kalınlığında düzensizlik ile mezangial hipertrofi şeklindeki bulgular bize böbrekte oluşan hasarın hipoksiye bağlı değil doğrudan OP'in toksisitesine bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Kontrol grubu dahil malatyonun LD50, LD50/2, LD50/4 dozu ile oluşturulan toplam dört grubun incelenen böbrek korteks dokusu kesitlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Deney gruplarında gözlenen mononükleer hücre infiltrasyonu, tübül lümenlerinde eritrositler, tubuluslarda tiroidizasyon ve intertisyumda eritrosit ekstrasvazyonu ölçüt alındığında kontrol grubuna göre anlamlıdır.

Literatürdeki klinik gözlemlerin ve OP ile ilgili olarak yapılan postmortem çalışmaların sonuçları; böbrekte fonksiyonel bozukluklara dikkat çekmektedir. Bizim görüşümüze göre de bu bulguların kökeni hücrel toksik hasarlardır ve bu bulgular deneysel modelimizde de son derece açık olarak gösterilmiştir. Ancak burada önemli olan nokta oluşan doku hasarının yeri, düzeyi ve yaygınlığıdır. Yapılan çalışmalarda, buna bağlı olarak malathion ve diğer organik fosfor bileşiklerine maruz kaldıktan uzun bir süre sonra bile organ fonksiyon bozuklukları ve ölümler bildirilmiştir.

Sonuç olarak organofosfat bileşiklerine maruz kalan kişilerde zehirlenmeye bağlı sistemik yakınmaların nedeninin böbrek ilgili organlarda oluşan hücrel hasar olabileceği unutulmamalıdır. Bu olgular akut dönemde gözlem altına alınmalı ve sonrasında da kontrollerin arası açılarak devam edilmelidir. Yinede kontrollü ve korunmalı kullanımın en ucuz ve kolay yöntem olduğu açıktır.

## Kaynaklar

1. Vural N. Toksikoloji. Ankara: Hacettepe Yayın Birliği, 1984; 206-212.
2. Goldfrank LR. Toxicologic Emergencies. Newyork: Appleton&Lange, 1994; 1105-1115.
3. Berkan D. Akut Zehirlenmeler ve Sağaltımı. Bornova: Bilgehan Matbaası, 1982; 176-178.
4. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, et all. Ellenhorn's Medical Toxicology; Diagnosis and Treatment of Human poisoning. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; 1614-1630.
5. Drury RAB, Wallington EA, Cameron SR. Carleton's Histological Technique, Fourth Edition. Newyork: Oxford University Press. 1967; 52-153.
6. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. Theory and Practise of Histological Techniques. Edinburg: Churchill. Livingstone 1990; 21-80.
7. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaası, 1993; 2290-2303.
8. Kaloyanova F. Toxicology of Pesticides. European cooperation on Enviromental Health Aspecies of the Control Chemicals-Interim Document 9, Sofia: Bulgaria, 1981; 133-144.
9. Martin RJC, Yelamos RF, Laynez BF, et all. Poisoning caused by organophosphate insecticides. Study of 506 cases. Rev Clin Esp 1996; 196(3): 145-149.
10. Tsoukali H, Tsoungas M. Fatal human poisonings in Northern Greece: 1990-1995. Vet Hum Toxicol 1996; 38(5): 366-367.

11. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson J, et al. Transient diabetes insipidus complicating severe suicidal malathion poisoning 1997; 35(2): 221-222
  12. Garcia RR, Soria MI, Gimenes MP, et al. Deaths from pesticide poisoning in Spain from 1991 to 1996. Vet Hum Toxicol 1998; 40(3): 166-168.
  13. Backer ELJ, Warren M, Zack M, et al. Epidemic malathion poisoning in Pakistan malaria workers. Lancet 1978; 31-34.
  14. Casey P, Vale JA, Deaths From Pesticide Poisoning In England And Wales: 1945-1989. Hum Exp Toxicol 1994; 13(2): 95-101.
  15. Emerson GM, Gray NM, Jelinek GA, et. all. Organophosphate poisoning in Perth, Western Australia, 1987-1996. J Emerg Med 1999; 17(2): 273-277.
  16. Sudakin DL, Mullins ME, Horowitz BZ, et al. Intermediate syndrome after malathion ingestion desp continuous infusion of pralidoxime. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38(1): 47-50.
  17. Furget G. Pesticides and the Third World. J Toxicol Environ Health 1991; 32(1): 11-31.
  18. Cheng Li, Miller TW, Jiang J. Pulmonary edema due to ingestion of organophosphate insecticide. AJR 1989; 152, 265-266.
  19. Cavaliere MJ, Puga FR, Calore EE, et al. Protective effect of pralidoxime on muscle fiber necrosis induced by organophosphate compounds. Clinical Toxicology 1988; 36(4): 295-300.
  20. Dierickx PJ. Cytotoxicity of the MEIC reference chemicals In rat hepatoma-derived Fa 32 cells. Toxicology 2000; 150(1-3): 159-169.
  21. Lopez AC, Arenos BA, Frag A, et al. Persistent pancreatic involvement in malathion poisoning. Med Clin 1999; 112(2): 78-79.
  22. Nigg HN, Knaak JB. Blood cholinesterases as human biomarkers of organophosphorus pesticide exposure. Rev Environ Contam Toxicol 2000;163: 99-111.
  23. Bataillard A, Sannajust F, Yoccoz D, et al. Cardiovascular consequences of organophosphorus poisoning and of antidotes in conscious unrestrained rats. Pharmacol Toxicol 1990; 67(1): 27-35.
  24. Tomilin NV, Kuznetsov VG, Mashanskii VF. Ultrastructure of neuromuscular synapses of 3 types of muscle fibers Of therat diaphragm in acute chlorophos poisoning. Arkh Anat Gistol Embriol 1990; 99(9):20-25
  25. Monje Argiles A, Lison D, Lauwerys R, et all. Acute poly-neuropathy after malathion poisoning. Acta Neurol Belg 1990; 90(4): 190-199.
  26. Vale JA. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus insecticide poisoning. Toxicol Lett 1998 Dec 28; 102-103: 649-652.
  27. Yavaşcaoğlu I, Kahveci ŞF, Kutlay O ve ark. Organik fosforlu insektisid entoksikasyonlarındaki hematüri etyolojisinin deneysel çalışma ile açıklanması. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 1993; 3: 291-293.
  28. Betrosian A, Balla M, Kofiri G, et all. Multiple systems organ failure from organophosphate poisoning. Clinical Toxicology 1995; 33(3): 257-260.
  29. Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. The developing kidney and environmental toxins. Pediatrics. 2004; 113(4): 1084-1091.
  30. Gebbers JO, Lotscher M, Kobel W. Akut toxicity of pridostigmine in rats: Histological findings. Arch Toxicol 1986; 58(4): 271-275.
- 
- Yazışma adresi:**  
Dr. Kazım TUĞYAN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı- İzmir  
Tel : 0232 4124553  
E-mail : kazim.tugyan@deu.edu.tr
-