

## Organoklorlu Pestisitlerin Yüksek Omurgalı Böbreği Üzerindeki Histopatolojik Etkileri

Özlem ÖNEN<sup>1,\*</sup>, Gülname FINDIK GÜVENDİ<sup>2</sup>, Hatice BEŞEREN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars

<sup>2</sup> Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kars

<sup>3</sup> Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kars

Yayın Kodu (Article Code): 9-2A-6

**Özet:** Dünya nüfusunun hızlı artışı doğrultusunda açlık sorununun giderilmesi amacıyla tarımsal üretimde pestisitlerin kullanılması, çevreye atılan endüstriyel atıklar ve diğer zehirleyici maddeler toplum sağlığını giderek artan boyutlarda tehdit etmektedir. Sunulan derlemede organoklorlu pestisitlerin yüksek omurgalılarından memelilerin böbrek histopatolojisi üzerindeki etkilerine dair elde edilen raporların değerlendirilerek özetlenmesi amaçlanmıştır.

Mevcut literatür bilgileri, Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji ve Ekotoksikoloji Laboratuvarları ve Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarındaki çalışmalar ışığında gözden geçirilerek derleme halinde düzenlenmiştir.

Günümüzde kullanılan insektisitlerin çoğu nörotoksiktir ve etkilerini hedef organizmaların sinir sistemlerini etkileyerek gösterirler. İnsektisitlerin omurgalılarda sinir sistemi dışında üreme sistemini, kan yapımını, karaciğer, endokrin sistem, boşaltım sistemi ve diğer sistemleri de etkilediğini gösteren bazı çalışmalar vardır. Organoklorlu pestisitler etkisiyle yüksek omurgalıların böbrek dokusunda, glomerüller ve tübüllerde yapısal düzensizlikler, glomerüler bazal membranda ondulasyonlar, tübüllerde vakuoler dejenerasyona bağlı genel görünümde bozulmalar ve hidropik dejenerasyon varlığının yanısıra mononükleer hücre infiltrasyonu bulguları rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, organoklorlu pestisitlerin yüksek omurgalıların böbrek dokusunda neden olduğu doku hasarlarına dair sonuçlar biraraya getirilmiştir. Histopatolojik yönden incelendiğinde böbrek dokusunun organoklorlu pestisitlerden çarpıcı boyutta etkilendiği saptanmıştır. Bunun olası nedeninin, organoklorlu pestisitlere bağlı böbrek dokusunda gözlenen histopatolojik değişikliklerin gelişiminde oksidatif stresin devreye girmesi olabileceği bildirilmiştir. Meydana gelen histopatolojik değişikliklerin bu kimyasallara spesifik olduğunu ortaya koymak için, daha fazla araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Organoklorlu pestisitler, yüksek omurgalılar, böbrek, histopatoloji.

### The Histopathological Effects of Organochlorine Pesticides on Kidney of Advanced Vertebrates

**Abstract:** The use of pesticides in agricultural production, industrial wastes and other toxic substances threaten the public health in an increasing order in the line with the rapid growth of world population in order to overcome the hunger problem. It was aimed to summarize the reports obtained about the effects of organochlorine pesticides on mammalian renal histopathology of advanced vertebrates in this review. The available literatural information arranged as compilation by revised in accordance with the works in the Kafkas University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Zoology and Ecotoxicology Laboratories and Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology Laboratories.

Most of insecticides currently used are neurotoxic and they show their effects by affect the nervous systems of target organisms. There are some studies showing that insecticides affect reproduction system, blood production, liver, endocrine system, urinary system and also other systems except the nervous system in

vertebrates. Due to the organochlorine pesticides, it was reported the structural irregularities in glomeruli and tubules, undulations in glomerular basement membrane, deterioration in general appearance depending on the vacuolar degeneration in the tubules and the presence of hydropic degeneration as well as the findings of mononuclear cell infiltration in kidney tissue of advanced vertebrates.

The results concerning tissue damages caused by organochlorine pesticides in kidney tissue were combined in this study. It was determined that kidney tissue was affected dramatically from organochlorine pesticides. It was reported that its probable cause was the activation of oxidative stress in the development of histopathological alterations which were observed in renal tissue depending on organochlorine pesticides. It can be concluded that there is need more researches to reveal if the resulting histopathological changes are specific to these chemicals.

**Keywords:** Organochlorine pesticides, advanced vertebrates, kidney, histopathology.

\* **e-mail:** onnozlem@gmail.com

## Giriş

Organoklorlu pestisitler yapılarında klor bulunan aromatik veya alifatik bileşikler olup; karbon, hidrojen ve klor içeren çeşitli bileşikler içerir (Dağlıoğlu, 2009; Wong et al., 2015). Bu bileşikler son derece toksik olabilirler ve birçoğu doğada yavaş bozunmaları, biyobirikim ve toksisiteyi sebebiyle yasaklanmış durumdadır (Stockholm Sözleşmesi, 2016). Bunlar arasında daha dikkat çekici örnekler arasında diklorodifenil trikloroetan (DDT) bulunur; ki 1930'ların sonlarında İsviçreli kimyager Paul Müller'in sentezlemesi ve daha sonra insektisit olarak etkinliğinin gösterilmesiyle bu buluş Müller'e 1948'de Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Ödülü'nü kazandırmış olsa da (Müller, 1965), 1972'de ABD'de DDT kullanımı yasaklanmıştır (USEPA, 2016). Bu maddelerin toksisitesi, moleküler büyüklüğüne, uçuculuğuna ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine göre değişir. Genel olarak toksik ajana ve dozuna bağlı olarak merkezi sinir sisteminin baskılanması veya uyarılmasına neden olur (Bhalla ve Thami, 2004). Farklı araştırmacılarca değişik gruplar halinde sınıflandırılırsalar da genel olarak beş grupta incelenirler: a) DDT ve analogları (örneğin, dikofol, metoksiklor); b) Hekzaklorosikloheksan (yani, benzen heksakloride) ve izomerler (örneğin, lindane, gama-heksaklorosikloheksan); c) Siklodienler (örn., Endosulfan, klordan, heptaklor, aldrin, dieldrin, endrin, izobenzan); d) Klordekon, kelevan ve mireks; e. Toksafen. Toksafen (yani klorlanmış kamfen, kamfeklor), terebentin distilasyonunun bir yan ürünü olan alfa-pinen'in izomerizasyonu ile elde edilen kamfenin klorlanmış türevlerinin (yani, poliklorlanmış on karbonlu siklik bileşikler) kompleks bir karışımıdır. Belirlenen önemli bir toksik bileşen heptaklorobornandır. Toksafen, yağda

çözünebilen, düşük moleküler ağırlıklı ve düşük uçuculuğu olan tatsız, hoş kokulu bir karışımdır. Renk kehribar-sarı ve mumsu kıvamda; terebentine benzer bir kokudadır. Toksafen doğada biyolojik olarak çok bozunabilir değildir (yani yavaş biyotransformasyon ve bozunma); çevrede kalır ve biyolojik sistemlerde (örn., balık, kümes hayvanları, sığırların besin zinciri) birikir (Klaassen, 2001; Wong et al., 2015).

## Patofizyoloji

Organoklorlu pestisitler oral yolla ve inhalasyonla iyi emilirken, transdermal emilimleri düşüktür. Örneğin, DDT transdermal olarak az emilirken, siklodienlerin transdermal emilim oranları kaydadeğerdir (Reigart ve Roberts, 1999). Bu pestisitlerle gıda kontaminasyonunda olduğu gibi oral yolla alındığında, siklodienlerin emilim düzeyleri yüksektir (Wong et al., 2015). Lindanın topikal uygulama sonrasında absorbe edildiği bilmekle birlikte, ağız yoluyla yutulması pek nadir değildir (CDCP, 2005). Genç yaş, yetersiz beslenme ve sık maruziyet, toksisite riskini artırır (Wong et al., 2015).

Organoklorlu bileşiklerin yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan, beyin ve karaciğer gibi yüksek lipid içeriğine sahip vücut dokularında birbirlerinden ayrılırlar. Sonuç olarak, kan seviyeleri yağ dokusu seviyelerine kıyasla çok daha düşük olma eğilimindedir (Reigart ve Roberts, 1999). Organoklorlu bileşiklerin lipofilik eğilimi, aşırı dozda uzun süreli sistemik etkilere neden olur. DDT'nin yarılanma ömrü aylar ya da yıllar halinde ölçülürken diğer organoklorlu bileşikler daha hızlı metabolize edilir; örneğin, lindanın yarı ömrü 21 saattir (Mortensen, 1986).

### Toksisite Mekanizması

İnsanlarda toksisite, büyük oranda merkezi sinir sisteminin uyarılmasından kaynaklanmaktadır. Siklodienler (örn: endosulfan), heksaklorosikloheksanlar (örn: lindane) ve toksafen ağırlıklı olarak gamma aminobenzoik asit (GABA) antagonistleri olup kalsiyum iyonu girişini engellerler, aynı zamanda kalsiyum ve magnezyum adenosin trifosfatazi (ATPaz) inhibe edebilirler. Nöronal uç plaklarda kalsiyum iyonlarının birikimi, uyarıcı nörotransmitterlerin sürekli salınmasına neden olur (Karatat et al., 2006; Roberts et al., 2004).

DDT, potasyum ve gerilime bağlı sodyum kanallarını etkiler. Bu değişimler, ajitasyon, konfüzyon ve nöbetlere neden olabilir. Kardiyak etkiler, dolaşımdaki katekolaminlere karşı miyokardiumun hassaslaşmasına bağlanmıştır.

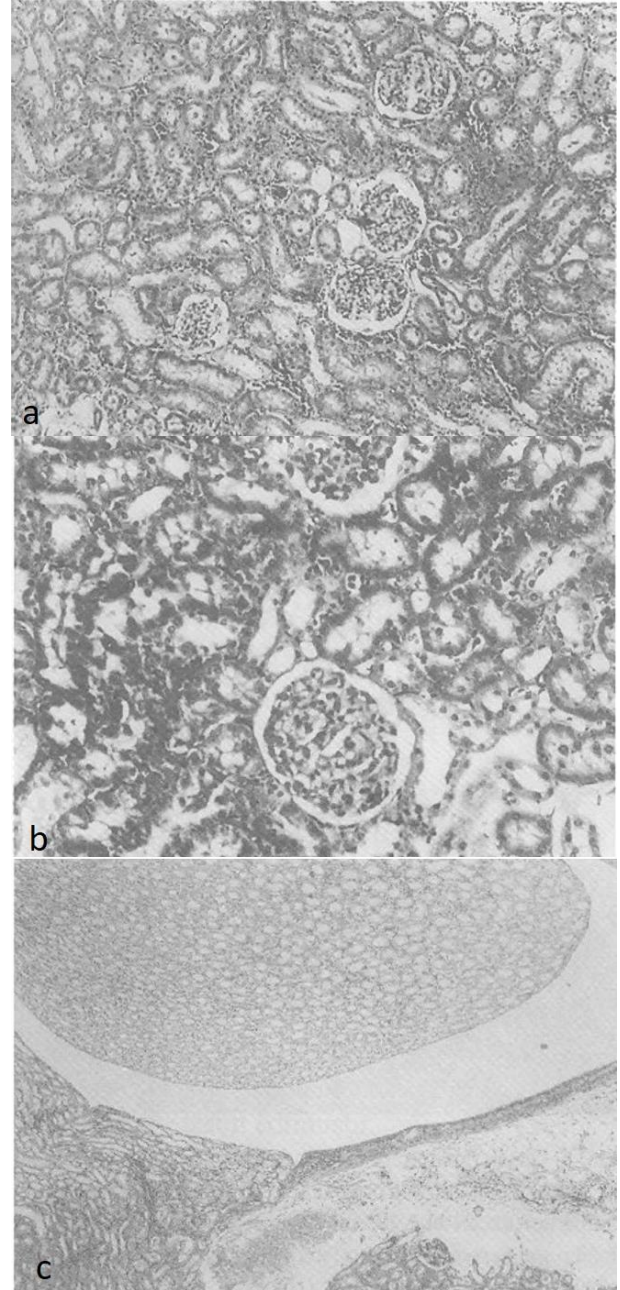
Daha uçucu organoklorlu bileşiklerden bazıları buhar halindeyken solunabilir veya sıvı haldeyken yutulabilir. Vücuda alındıktan sonra toksik buharların solunması veya sıvının aspirasyonu akciğerlerde oksijenlenmenin azalmasına, soluk borusunda sıkışmaya, oksijen yetmezliğine ve kimyasal etkili bir tip pnömoniye sebep olabilir. Hatta ağır vakalarda, akut akciğer hasarına, kanamalara ve akciğer dokusunun nekrozuna neden olabilir. Sıvı formda deri ve gastrointestinal kanal yoluyla kolayca emilebilir. Yüksek toksisiteye sahip organoklorlu bileşikler aldrin, dieldrin, endrin ve endo sülfan içerirken; orta derecede toksik organoklorlu bileşikler klordan, DDT, heptaklor, kepon, lindan, mireks ve toksafen içerir (Kintz et al., 1992; Kanthasamy et al., 2003; var der Hoek ve Konradsen, 2005; Wilson et al., 2014).

Organoklorlu pestisitler seçici değildirler ve hedef organizmalar kadar hedef olmayan canlıları da etkilerler. doğal dengeyi bozarak besin maddeleri üzerinde, toprakta ve suda uzun süre parçalanmayan kalıntılar bırakarak, besin zinciri yolu ile yüksek yapılı organizmalara ve insanlara geçerek dokularda biriktiği bilinen bir gerçektir (Kayhan et al., 2009). Organoklorlu pestisitler, çözücüler ve fumigantların kullanımı dünyanın birçok yerinde yasaklanmış olsa da, birçok gelişmekte olan ülkede yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir. Buna ek olarak, bu kimyasallar kullanımının yasaklandığı ülkelerin birçoğunun depolarında da bulunabilmektedir (Wong et al., 2015). Bu derlemede yüksek omurgalılarından memelilerde toksinleri ayıran

böbreklerin organoklorlu pestisitlerin etkisiyle meydana gelen değişimlerini histopatolojik olarak değerlendirilerek özetlenmesi amaçlanmıştır.

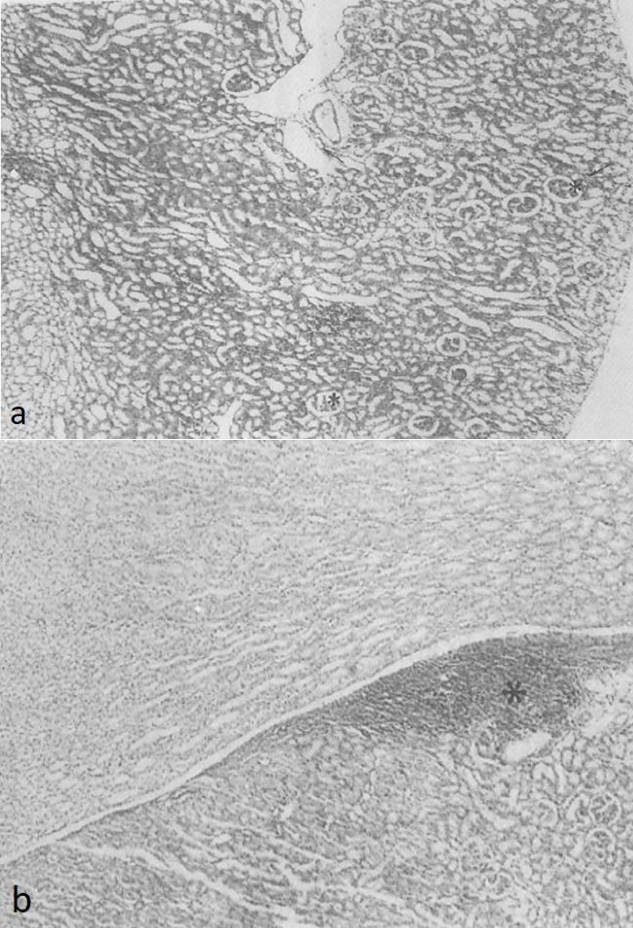
### Materyal ve Metot

Mevcut literatür bilgileri, Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji ve Ekotoksikoloji Laboratuvarları ve Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarındaki çalışmalar ışığında gözden geçirilerek derleme halinde düzenlenmiştir.



**Şekil 1.** Kontrol grubu sıçan böbrek dokusunda korteks, **a.** (x120, Masson trichrome), **b.** (x240, Masson trichrome) **c.** Korteks medulla bileşkesinden geçen enine kesit, HE x 48 (Karaöz et al., 2001).

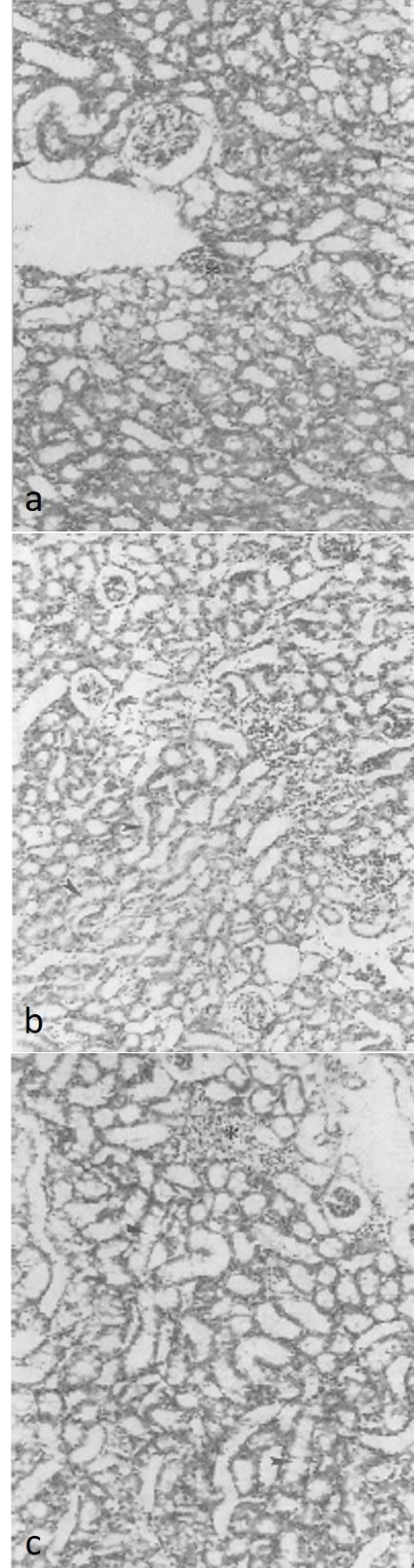




**Şekil 2. a.** Düşük doz endosülfan uygulanmış sıçan böbreği. Glomerüller (\*) ve tübüllerde (küçük ok) yapısal düzensizliklerin yanısıra peritübüler ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları (büyük ok); **b.** korteks-medulla bileşkesinden geçen kesitte diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu (\*), HE x 48 (Karaöz et al., 2001).

Yapılan çalışmalarda yüksek dozda verilen organoklor pestisitlerin patolojik değişimlere, düşük dozlarda ise yapısal değişikliklere neden olduğu görülmüştür. 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. Glomerular 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 (Kayhan et al., 2009).



**Şekil 3. a.** düşük, **b.** orta ve **c.** yüksek doz endosülfan uygulanmış sıçan böbreği. Perivasküler ve peritübüler alanlarda odaklanmış mononükleer hücre infiltrasyonları (\*), tübüllerde vakuoler dejenerasyona bağlı olarak köpüğümsü görünüm (ok uçları) ve hidropik değişiklikler, HE x 120 (Karaöz et al., 2001).

Yapılan çalışmalarda yüksek dozda verilen organoklor pestisitlerin patolojik değişimlere, düşük dozlarda ise yapısal değişikliklere neden olduğu görülmüştür. 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. Glomerular 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 (Kayhan et al., 2009).

Organoklorlu pestisitlerin (özellikle endosülfan) 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 endosulfanın 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 (Chaudhary et al., 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 (Barlas ve Kolonkaya, 1996).

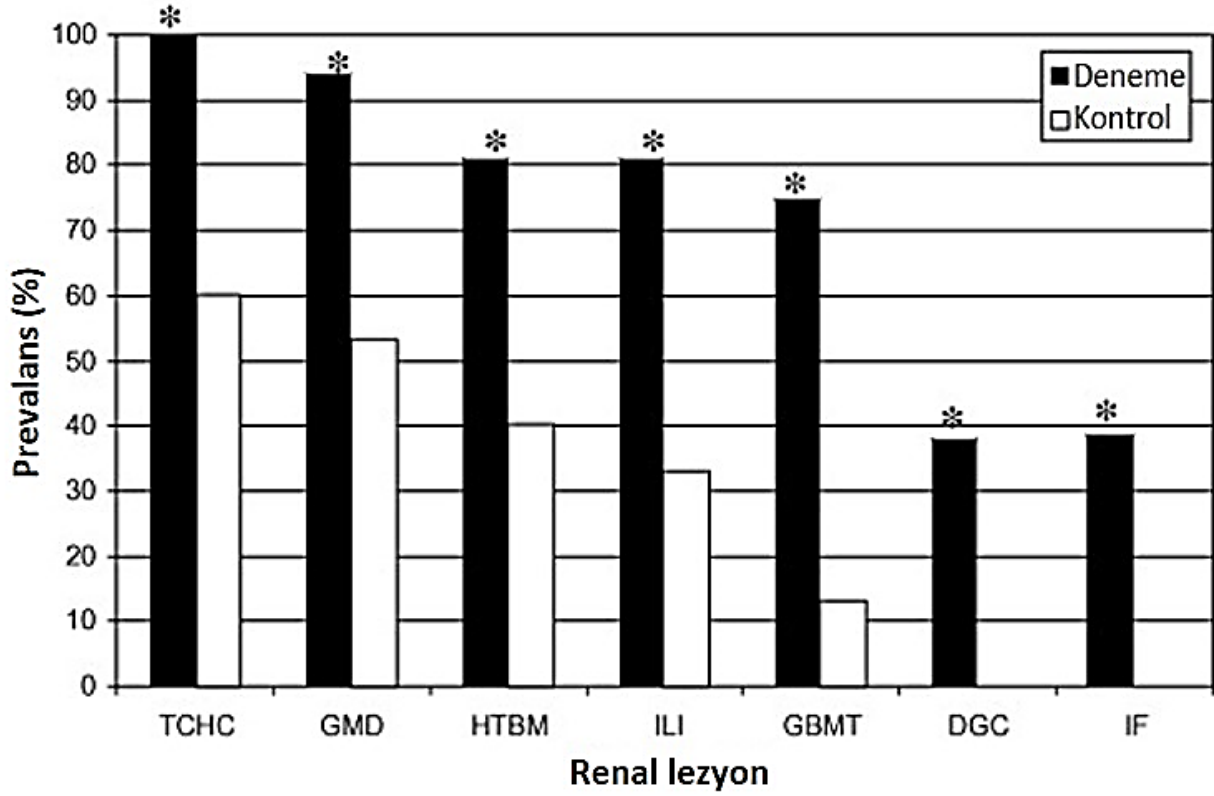
Karaöz ve diğerleri (2001) tarafından endosulfan toksisitesini belirlemek amacıyla yapılan bir

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. Hasarlı tübül hücre sitoplazmalarının arttığı ve vakuoler dejenerasyon nedeniyle köpüğümsü yapı kazandığı rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada, böbrek dokusu üzerine doza bağlı olarak olumsuz etki gösteren diğer bir pestisit hexachlorobenzen olduğu belirtilmiştir (Koptagel ve Bulut, 2002). Benzer özelliklere sahip bir insektisit olan cypermethrinin ise böbrek glomerulusları ve proksimal ve distal tübüllerinde kistik dilatasyonla, kapiller damarların sayısında artış gibi histopatolojik bozukluklara sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cypermethrinin, glomerüler kapillerlerde düzensizliğe, bazal membranda ondulasyon ve kalınlaşmaya, endotel hücrelerin fenestralarında dejenerasyona, podosit pedisellerinde düzensizliklere, distal tübül hücrelerinde yer yer mikrovillusların kaybına, interstisiyal alan vaskülarizasyonunda artışa ve kan damarlarının genişlemesine sebep olduğu açıklanmıştır (Karabay Yavaşoğlu et al., 2000).

Referans olarak çalışmalardan birinde (Sonne et al., 2008) organoklorlu pestisit etkisiyle Arktik tilkinin (*Vulpes lagopus*) böbrek dokusunda lezyonlar meydana geldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada deneme grubu örneklerinde böbrekteki glomerular, tubular ve interstisiyal lezyonların görülme sıklığı önemli ölçüde yüksek bulunmuş olup, lezyonların sıklığında yaz ve kış arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Şekil 4, Grafik 1).

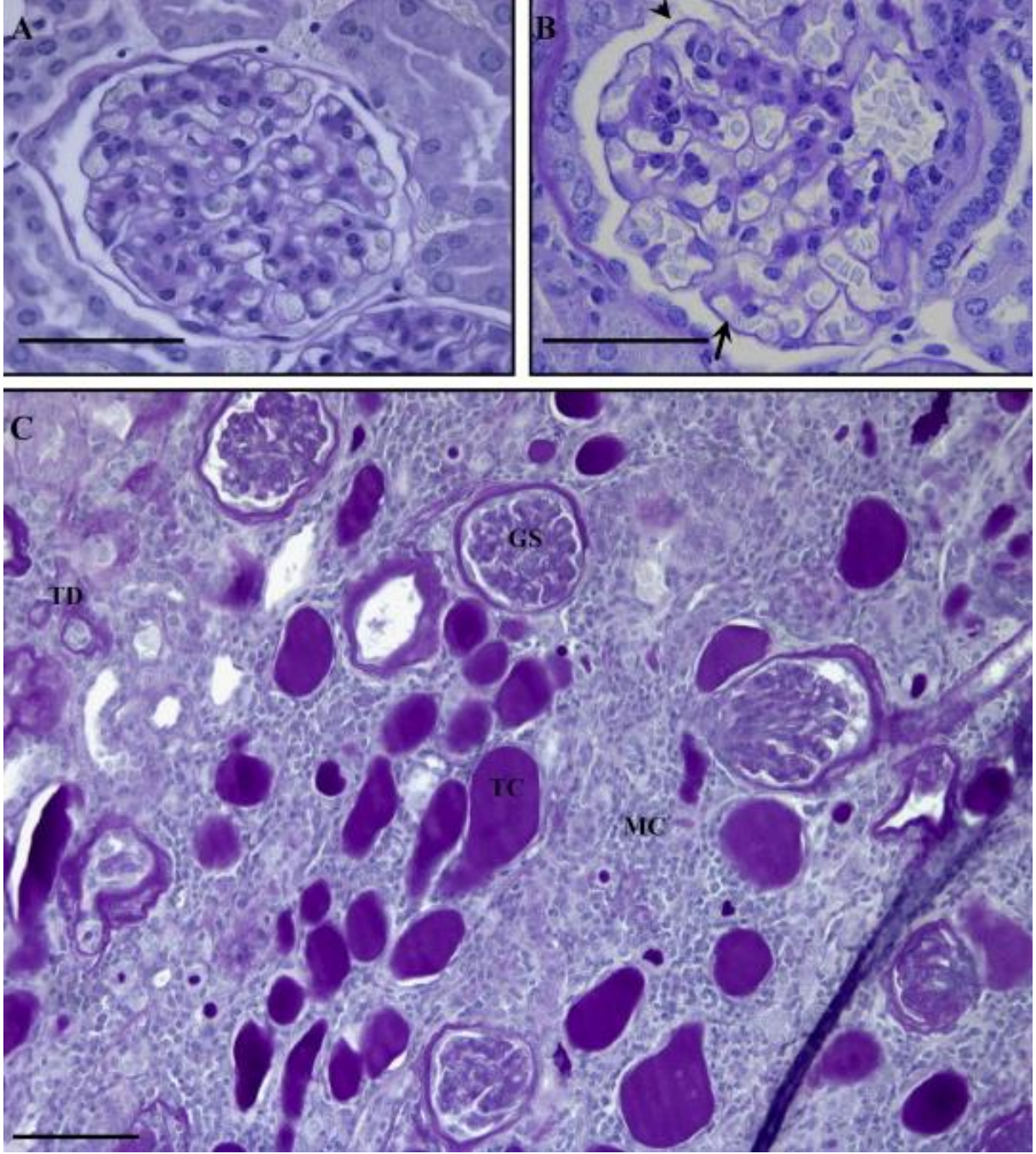
Çevrede doğal beslenmeleri yoluyla poliklorlu bifeniller ve organoklorlu pestisitler gibi kalıcı organik kirleticilere maruz kalan tilkilerin kronik böbrek hasarı gelişmesi yönünden risk altında olduğunu belirtmişlerdir. Bu tür lezyonların hayvanların yaşı ve sağlığı üzerinde kalıcı bir etkiye sahip olup olmadığı konusunun belirsizlik gösterdiği rapor edilmiştir.

Benzer sonuçlar, referans olarak alınan diğer çalışmalarda da belirtilmiştir (Capkin et al. 2006, Kayhan et al., 2009).



**Grafik 1.** Kontrol grubu ve PCB/OCP'ye maruz kalmış tilkide renal lezyonların görülme sıklığı. Glomerular kapillerlerde dilatasyon: DGC, glomerular mezangial birikimler: GMD, glomerular bazal membranda kalınlaşma: GBMT, tübüler bazal membranda hyalinleşme, tübüler silindirik hyalin atılmaları: TCHC, interstisiyal limfohistiyositik infiltrasyon: ILI, interstisiyal fibroz: IF,  $p < 0,05$  seviyesinde maruziyet grubundaki önemli derecede yüksek görülme sıklığı (ki-kare): \* (Sonne et al., 2008).





**Şekil 4.** A. Normal glomerüller (kontrol grubu), PASx40, B. PCB/OCP'ye maruz kalmış tilkide glomerular kapiller dilatasyon (ok) ve gomerular kapiller bazal membranda kalınlaşma, PAS × 40, C. PCB/OCP'ye maruz kalmış tilkide glomerular skleroz (GS), tübüler dejenerasyon (TD), tübüler protein birikimleri (TC) ve mononükleer hücre infiltrasyonları (MC), PAS × 10, Bar: 50 µm (Sonne et al., 2008).

## Kaynaklar

**Alarami AMJ 2015.** Histopathological Changes in the Liver and Kidney of Albino Mice on Exposure to Insecticide, Dimethoate. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 4(7): 287-300. ISSN: 2319-7706

**Baras A 2014** Histology of the Kidney and Urinary System. ([http://www.hopkinsmedicine.org/mcp/education/300.713%20lectures/2014/baras\\_alex\\_09.26.2014.pdf](http://www.hopkinsmedicine.org/mcp/education/300.713%20lectures/2014/baras_alex_09.26.2014.pdf), Erişim tarihi: 26.09.2014).

**Barlas NE, Kolonkaya D 1996.** A histopathological Study on the Effects of Commercial and Biodegraded Malathion on Liver, Kidney and Spleen of Mice. *Turkish Journal of Zoology*, 20: 149-154.

**Bhalla M, Thami GP 2004.** Reversible neurotoxicity after an overdose of topical lindane in an infant. *Pediatric Dermatology*, 21(5): 597-599.

**Capkin E, Altinok I, Karahan S 2006.** Water quality and fish size affect toxicity of endosulfan, an organochlorine pesticide, to rainbow trout. *Chemosphere*, 1-9.

**CDCP (Center for Disease Control and Prevention) 2005.** Unintentional topical lindane ingestions-United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 54(21): 533-535.

**Chaudhary N, Sharma M, Verma P, Joshi SC 2003.** Hepato and Nephrotoxicity in Rat Exposed to Endosulfan. *Journal of Environmental Biology*, 24: 305-308.

**Dağlıoğlu N 2009.** İnsan Cilt Altı Yağ Dokusunda Organoklorlu Pestisitlerin Kalıntı Düzeylerinin Tespiti, Doktora Tezi, 72 s.

**Fahy GM, Ali SE 1997.** Cryopreservation of the Mammalian Kidney: II. Demonstration of Immediate ex vivo Function after Introduction and Removal of 7.5 M Cryoprotectant. *Cryobiology*, 35: 114-131.

**Hayes AW, Thomas JA, Gardner DE 2004.** Toxicology of the Kidney, 3rd Edition. (ed. JB Tarloff, LH Lash), 1200 pp. doi: 10.1201/9780203646991.sec1, Print ISBN: 978-0-415-24864-8, eBook ISBN: 978-0-203-64699-1

**Hosapatna M, Bangera H, D Souza A, Das A, Supriya, D Souza AS, Ankolekar VH 2015.** Histological differentiation of human fetal kidney. *International Archives of Integrated Medicine*, 2(7): 49-54. ISSN: 2394-0026 (P) , ISSN: 2394-0034 (O)

**Jankeer MH, El-Nouri AA 2009.** Histological Study of the Liver and Kidney of Albino Mice Mus musculus Exposed to Lead. *Rafidain Journal of Science*, 20(2): 42- 51.

**Jimoh FO, Odutuga AA 2004.** Histological changes of selected rat tissues following the ingestion of thermally oxidized groundnut oil. *Biokemistri*, 16(1): 1-10.

**Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kaul S, Yang T, Lahiri DK, Anantharam V 2003.** Proteolytic activation of proapoptotic kinase PKCdelta is regulated by overexpression of Bcl-2: implications for oxidative stress and environmental factors in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1010: 683-686.

**Karabay Yavaşoğlu Ü, Sayım F, Uyanıkgil Y, Aktuğ H, Yavaşoğlu A 2000.** Sipermetrinin Erkek Sıçanların Böbrek ve Böbreküstü Bezi Üzerine Histopatolojik Etkisi. *Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi*, 2: 19-26.

**Karaöz E, Etyemez T, Akdoğan M, Gökçimen A, Öncü M, Akalın FE 2001.** Sıçan Karaciğer Ve Böbrek Dokularında Endosulfan Toksisitesinde Oksidatif Hasarın Rolü; Histolojik ve Biyokimyasal Bir Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21(1): 1-10.

**Karatas AD, Aygun D, Baydin A 2006.** Characteristics of endosulfan poisoning: a study of 23 cases. *Singapore Medical Journal*, 47(12): 1030-1032.

**Kayhan FEB, Koç ND, Contuk G, Muşlu MN, Sesal NC 2009.** Sıçan Böbrek Dokusunda Endosulfan ve Malathion' un Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler, Çankaya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, *Journal of Arts and Sciences*, 12: 43-52.



- Kintz P, Baron L, Tracqui A, Peton P, Coudane H, Mangin P 1992.** A high endrin concentration in fatal case. *Forensic Science International*, 54(2): 177-180.
- Kirshenbaum D 2007.** Histology AN700 – Class Notes. 238 pp. (<http://www.bumc.bu.edu/mybusm/files/2009/08/histology-lecture-notes.pdf> Erişim tarihi: 08.10.2016).
- Klaassen CD 2001.** Casarett&Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th Ed.USA: McGraw-Hill, 763-774.
- Koptagel E, Bulut HE 2002.** Effects of Hexachlorobenzene on Rat Renal Cortex: An Ultrastructural Study. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 26: 1161-1169.
- Mortensen ML 1986.** Management of acute childhood poisonings caused by selected insecticides and herbicides. *Pediatric Clinics of North America*, 33(2): 421-445.
- Müller P 1965.** The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1948. ([http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1948/muller-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1948/muller-bio.html) Erişim tarihi: 18.10.2016)
- Nabipour A 2008.** Histological Structure of the Kidney of Insectivorous Bats. *World Journal of Zoology*, 3(2): 59-62.
- Onaolapo AY, Onaolapo OJ, Mosaku TJ, Akanji OO, Abiodun O 2013.** A Histological Study of the Hepatic and Renal Effects of Subchronic Low Dose Oral Monosodium Glutamate in Swiss Albino Mice. *British Journal of Medicine & Medical Research*, 3(2): 294-306.
- Patil KG 2013.** Histological Structure of Kidney at Term Stage of Embryonic Development in Leaf Nosed Bat *Hipposideros speoris* (Schnider), Chiropteran; Mammalian. *World Journal of Zoology*, 8(2): 206-211.
- Pfeiffer CJ 1997.** Renal cellular and tissue specializations in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) and beluga whale (*Delphinapterus leucas*). *Aquatic Mammals*, 23(2): 75-84.
- Quaggin S, Kreidberg JA 2008.** Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. *Development*, 135: 609-620. doi:10.1242/dev.001081
- Ravindra P, Dayanand A, Bhiwgade DA, Kulkarni S, Rataboli PV, Dhume CY 2010.** Cisplatin induced histological changes in renal tissue of rat. *Journal of Cell and Animal Biology*, 4(7): 108-111. ISSN: 1996-0867
- Ram KS, Sharma A, Sharma, Sahni D, Chawla K, Singh HJ 2014.** Developmental Changes in Histology Of Human Fetal Kidney. *International Journal of Scientific Research and Management*, 2(9): 1394-1400. ISSN (e): 2321-3418
- Reigart JR, Roberts JR 1999.** Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 5th ed. EPA Document 735-R-98-003. United States Environmental Protection Agency, Washington DC.
- Roberts DM, Dissanayake W, Rezvi Sheriff MH, Eddleston M 2004.** Refractory status epilepticus following self-poisoning with the organochlorine pesticide endosulfan. *Journal of Clinical Neuroscience*, 11(7): 760-762.
- Singh SK, Pandey RS 1999.** Gonadal Toxicity of Short Term Chronic Endosulfan Exposure to Male Rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 28: 694-696.
- Sonne C, Wolkers H, Leifsson PS, Jenssen BM, Fuglei E, Ahlstrøm Ø, Dietz R, Maja Kirkegaard M, Muir DCG, Jørgenseng E 2008.** Organochlorine-induced histopathology in kidney and liver tissue from Arctic fox (*Vulpes lagopus*). *Chemosphere*, 71(7): 1214-1224. doi:10.1016/j.chemosphere.2007.12.028
- Spitalnik PF 2016.** Histology Laboratory Manual 2016-2017. Columbia University, 109 pp. (<http://histologylab.ccnmtl.columbia.edu/HistologyLabManual.pdf> Erişim tarihi: 06.09.2016).
- Stockholm Sözleşmesi 2016.** (<http://chm.pops.int/Countries/StatusofRatification/s/Amendmentstoannexes/tabid/3486/Default.aspx>, Erişim tarihi: 03. 08. 2016)

**Teoh SL, Latiff AA, Das S 2010.** Histological changes in the kidneys of experimental diabetic rats fed with *Momordica charantia* (bitter gourd) extract. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(1): 91–95.

**Ulusoy E, Eren B 2006.** Histological changes of liver glycogen storage in mice (*Mus musculus*) caused by high-protein diets. *Histology and Histopathology*, 21: 925-930.

**USEPA (United States Environmental Protection Agency) 2016.** EPA History: DDT (<https://www.epa.gov/history/epa-history-ddt-dichloro-diphenyl-trichloroethane>, Erişim tarihi: 16.12.2016).

**van der Hoek W, Konradsen F 2005.** Risk factors for acute pesticide poisoning in Sri Lanka. *Tropical Medicine & International Health*, 10(6): 589-596.

**Wilson WW, Shapiro LP, Bradner JM, Caudle WM 2014.** Developmental exposure to the organochlorine insecticide endosulfan damages the nigrostriatal dopamine system in male offspring. *Neurotoxicology*, 44: 279-287.

**Wong ML, Rosen CL, Pope JV 2015.** Organochlorine Pesticide Toxicity. In: Medscape (ed. A Tarabar, M Skurky-Thomas) [<http://emedicine.medscape.com/article/815051-overview#a2> Erişim tarihi: 29.12.2015].