

Okratoksin A'nın Toksik Etkileri ve Eliminasyonu

TOXIC EFFECTS AND ELIMINATION OF OCHRATOXIN A

Mustafa SOYÖZ*, Nurten ÖZÇELİK**

* Arş.Gör.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,

** Prof.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, ISPARTA

Özet

Çeşitli araştırmalar bir mikotoksin olan Okratoksin A'nın (OTA), karsinojenik, genotoksik, teratojenik, immunotoksik ve nefrotoksik olduğunu ortaya koymaktadır. OTA, DNA kırılmaları, protein sentezinin inhibisyonu ve glikoneoenezis, lipid peroksidasyonu, mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun bozulması, kanın pıhtılaşmasının engellenmesi ve apoptotik etkisi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Toksinin bir bölümünün eliminasyona uğradığı ilk organ karaciğerdir, daha sonra safrayla atılır ve sistemik kan dolaşımına girer. Eliminasyonun diğer önemli bir organı böbrektir. OTA, bütün nefron segmentlerinden geri emilir, bu süreç toksinin böbrek dokusunda birikmesine ve toksisitesinin artmasına neden olur. OTA'nın kanser oluşturma riski üç fare ve bir rat türünde araştırılmış, böbrek ve bir bölümü olan tübüler epitel hücrelerin, OTA'nın lezyonlara yol açtığı birincil hedef organ olduğu belirlenmiştir. Erkek ddY ve DDD farelerinde, atipik hücre çoğalmasına, renal tübüler hücrelerde epitelden gelişip yer yer kistik oluşumlar gösteren iyi ve kötü huylu tümör oluşumuna yol açtığı gibi, karaciğerde tümör yapısında nodül ve karaciğer hücre tümörleri oluşturmaktadır. Erkek ve dişi F344 ratlarda OTA, böbrekte tümöral (adenomlar ve metastaz gösteren karsinomlar) ve tümöral olmayan (dejenerasyon, çekirdek büyümesi, proliferasyon, sitoplazmik değişiklikler, hiperplazi), oluşumlara yol açmakta; dişi ratlarda, meme bezlerindeki fibroadenomların insidansını yükseltmektedir. Son yıllarda özellikle OTA'nın, insanlarda toksik ve karsinojenik etkileri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Okratoksin A, Mikotoksin, Mikotoksikozis, Karsinojen

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:421-427

Summary

Various studies indicate that the mycotoxin Ochratoxin A (OTA) is carcinogenic, genotoxic, teratogenic, immunotoxic and nephrotoxic. The sequence of effects underlines the importance of this substance such as DNA breakage, inhibition of protein biosynthesis and gluconeogenesis, lipid peroxidation, disruption of oxidative phosphorylation in mitochondria, inhibition of blood clotting and apoptosis. Part of the toxin is subjected to a hepatic first-pass elimination and is removed by the bile before it can enter the systemic blood circulation. Another important organ of elimination is the kidney. OTA can be reabsorbed in all nephron segments, this process may lead to accumulation of the toxin in renal tissue and to the increase of its toxicity. The carcinogenicity of OTA was evaluated in three strains of mice and in one strain of rat; the kidney, and in particular the tubular epithelial cells, was the major target organ for OTA-induced lesions. OTA induced atypical hyperplasia, cystadenomas and carcinomas of the renal tubular cells in male ddY and DDD mice, as were neoplastic nodules and hepatocyte tumours of the liver. In male and female F344 rats, OTA induced nonneoplastic (degeneration, karyomegaly, proliferation, cytoplasmic alteration, hyperplasia) and neoplastic effects (adenomas and carcinomas with metastases) in the kidneys; the incidence of fibroadenomas of the mammary glands was also increased in female rats. Especially, toxic and carcinogenic effects of OTA in humans has been studied in last years.

Key Words: Ochratoxin A, Mycotoxin, Mycotoxicosis, Carcinogenicity

T Klin J Med Sci 2002, 22:421-427

Mikotoksinler ve Mikotoksikozis

Mikotoksinler, çeşitli patojenik mantar türleri tarafından oluşturulan, alındıkları zaman insan ve hayvanlarda, latent, akut, subakut veya kronik toksikasyonlara neden olan sekonder metabolitlerdir. Bu toksik maddeler, mantarların üzerinde veya içinde geliştikleri substratlara geçerler ve yayılırlar (1). Mikotoksikozis, mikotoksinlerin yol açtığı bir hastalıktır ve küflerin gelişebilmesi için uygun ortama sahip, sıcak ve nemli bölgelerde sıkça görülür (2,3). Mikotoksikozis,

toksin içeren su veya çeşitli gıda maddelerinin sindirim sisteminden vücuda girdikten sonra toksinin türü, miktarı, alınan gün veya alınma miktarı, hayvanın yaşı, cinsiyeti ve türü, çevresel koşullara bağlı olmak üzere, açık veya gizli enfeksiyonlarla ortaya çıkar. Bir kez ve çok fazla miktarda alınan mikotoksinler, genellikle akut mikotoksikozislere neden olur. Bazı hallerde hiçbir klinik tablo görülmeyebilir veya atipik seyir izleyebilir (latent enfeksiyon) (1). Epidemiyolojik, klinik ve histolojik bulgular, aflatoksin, ergot, tricothecenes, okratoksin A, 3-nitropropionik asit,

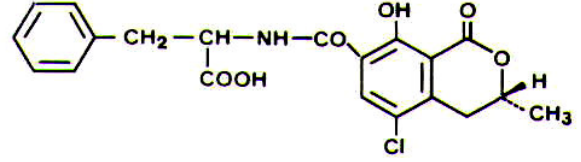
zearalenone ve fumonisinlere maruz kalmanın, mikotoksikozise sebep olduğunu göstermiştir (2). Toksik mantarların üremesi ve toksin oluşturmada rol oynayan en önemli faktörler; rutubet (%50-60'ın üstünde relatif rutubet), optimal üreme ısısı (genel olarak 15°C nin üstü), üredikleri substratın kimyasal yapısı, pH'ı ve mantarın türüdür (1).

Okratoksin A'nın Özellikleri ve Bulunış Yerleri

Okratoksin A (OTA), bazı *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri tarafından üretilen (4-7), çeşitli hayvan yemlerinde, insan gıdalarında ve çeşitli batı ülkelerinde insan kan örneklerinin %80'inde bulunmuş bir mikotoksindir (8). Hububatların, hububat ürünlerinin ve diğer bitkisel ürünlerin depolanması sırasında oluşturulur ve besin zincirine girer (9,10), kurutulmuş meyve, kahve ve kakaoda da bulunur (11). OTA, gıdaya kontamine olmuşsa oral yolla alındığı zaman insanda kalıcıdır ve serum yarılanma ömrü 840 saattir, buna karşın hayvanlarda serum yarılanma ömrü oldukça düşüktür (maymundada 170 s., ratta 150 s., domuzda 48 s., farede 12 s.) (9).

OTA, beyaz, kristal bir tozudur. Ksilen ile yeniden kristalize edilebilir. Kristal formda, ultraviyole altında, asit solüsyonda yeşil ve alkalik solüsyonda mavi floresans verir, bu kristallerin erime noktası 169°C dir. OTA'nın serbest asidi polar organik çözücüler içinde çözülebilir. OTA, ışık ve havada stabil değildir. Işık ve özellikle nemli koşullara maruz kaldığı zaman bozulabilir ve etkisini kaybedebilir. Etanol solüsyonunda, karanlık ve soğukta muhafaza edildiği zaman, bir yıldan fazla stabil kalabilir. OTA, ısıya karşı oldukça stabildir; hububat ürünlerinin otoklavda (121°C, 1 Atm) 3 saat kalması durumunda da toksinin %35 i etkinliğini sürdürür. Isıyla ayrıştırıldığı zaman toksinden, klorun toksik buharı ve nitrik oksit ortama verilir. Normal koşullar altında Okratoksin A ve B oluşturulur. Okratoksin B, Okratoksin A'dan daha az toksiktir ve karaciğer hücrelerinde protein biyosentezini inhibe etmez. OTA, dihidro-metil-izokumarin halka sisteminde C5 üzerinde klor atomuna sahiptir, bu atom okratoksin B'de bulunmaz ve klor atomuna fenolik OH eklenmesi toksisiteyi artırır. Fenilalanin ve dihidroizokumarin bileşikleri, amid bağı ile bağlanırlar, bu bağ ısıya ve hidrolize karşı çok stabildir (Şekil 1) (12).

Çeşitli araştırmalar OTA'nın, karsinogenik, genotoksik, teratojenik, immunotoksik ve nefrotoksik etkilerini ortaya koymuştur (9,13-17). Deney hayvanları ve hücre kültürleri ile yapılan çalışmalara ait sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir (18-48). DNA kırılmaları, protein sentezinin inhibisyonu ve glikoneogenezis, lipid peroksidasyonu, mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun bozulması, kanın pıhtılaşmasının engellenmesi ve apoptoza



Şekil 1. Okratoksin A'nın kimyasal yapısı.

neden olması, OTA'nın insan sağlığı için büyük önem taşıdığını göstermektedir (9).

Okratoksin A'nın Organizmadaki Değişim Süreci

OTA'nın gastrointestinal sisteme girişi gıdalar vasıtasıyla olur, geri emilimin hangi kısımda gerçekleştiği hakkında çeşitli görüşler vardır. OTA konsantrasyonunun, ratlara yem ile verildikten sonra en yüksek düzeyde mide mukozasında bulunduğu, enjeksiyondan sonra bağırsak sisteminde en yüksek absorpsiyon değerinin ince bağırsakta olduğu gösterilmiştir (49). OTA'nın bağırsak sisteminde emiliminin, domuzlarda %65.7, tavşanda %55.6, tavuklarda %40.0 olduğu bildirilmektedir. OTA, kanda serum albuminine bağlanır ve organizmaya dağılır (50). Karaciğerde OTA, OTA ve fenilalanine hidrolize edilir. Böbrekte ve bağırsakta eliminasyon gerçekleşir (51). Elling ve arkadaşları, dört domuzda 5 gün boyunca 800µg/kg OTA uygulamışlar, bu hayvanların üre ve safra salgılarında OTA ve OTA'nın çeşitli metabolitlerini tespit etmişlerdir (52).

Deneysel olarak, oral yolla verilen OTA'nın yarılanma ömrü, intravenöz enjeksiyona göre daha kısadır. Toksinin bir bölümünün eliminasyona uğradığı bölge karaciğerdir ve daha sonra safrayla atılır ve sistemik kan dolaşımına girer. Karaciğerin temizlenmesi, karaciğer hücrelerinin membranında bulunan oatp (organic anion transporting polipeptid carrier) taşıyıcıları ile yerine getirilir (9). Eliminasyonun diğer önemli organı böbrektir (9,53-56). OTA'nın, doğal olarak bulunan doymamış konsantrasyon aralığı 1-100 nM dır, plazma proteinine %99 bağlanma potansiyeli gösterir. Bu yüzden OTA glomerüler filtrasyonla ortamdaki uzaklaştırılmaz, daha çok tübül eliminasyon ile üreye geçer. Bu süreç, proksimal tübül hücresinin bazolateral hücre membranındaki para-aminohippuronik-asit taşıyıcı sistemi gibi diğer multispesifik ksenobiyotik taşıyıcılar aracılık eder. Probenesid, bu taşıyıcı sistemin inhibitörüdür ve OTA'nın nefrotoksitesini azaltma eğilimindedir. Proksimal tübül kökenli böbrek hücrelerinin, uzun süreli nanomolar konsantrasyonda OTA'ya maruz kalması, hücrenin genel fonksiyonunu etkilememekle beraber organik anyon transportunu azaltır. Bu hücrelerden

Tablo 1. Çeşitli deney hayvanları ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda Okratoksin A'nın farklı etkileri

Deney Hayvanı	Okratoksin A dozu	Etkisi	Kaynak
Rat	21; 70; 210 g/kg KGW/d	Erkeklerde dişilere göre daha fazla böbrek tümörleri	BOORMANN, 1989 (18)
Rat	0.1-1 mg/kg Futter	İmmünesupresyon, T lenfositleri	JAHN ve FINK-GREMMELS, 1988 (19)
Rat		Sitotoksik	ALBASSAM et al., 1987 (20)
Rat, gebe	1.75 mg/kg KGW	Malformasyon	MAYURA et al., 1982 ve 1983 (21 ,22)
Rat, gebe	0.75-1 mg/kg KGW	Yağların emilimi, gelişme geriliği	BROWN et al., 1976 (23)
Fare, Rat, Hamster, Tavuk		Teratojen	FUKUI et al., 1987 (24)
Fare	1 g/kg KGW	İmmünesupresyon	CREPPY et al., 1983 (25)
Fare	5 mg/kg KGW	Lenfosit – stimulasyonu	PRIOR ve SISODIA, 1982 (26)
Fare	40 mg/kg KGW	Karaciğer ve böbrek tümörleri	KANIZAWA ve SUZUKI, 1978 (27)
Fare	40 mg/kg KGW	Böbrek tümörleri	BENDELE et al., 1985 (28)
Fare	0.34-13.4 mg/kg KGW	Öldürücü hücrelerin inhibisyonu	LUSTER et al., 1987 (29)
Fare	0.005 g/kg KGW	İmmünesupresyon	HAUBECK et al., 1981 (30)
Fare		Öldürücü hücreler, kanserojen	LOTZOVA ve HERBERMAN, 1986 (31)
Fare, gebe	5 mg/kg KGW	Fetotoksik, mutajen	HAYES et al., 1974 (32)
Fare, gebe	2-4 mg/kg KGW +T-2 Toxin	Fetotoksik, mutajen	HOOD et al., 1978 (33)
Fare, gebe	3-5 mg/kg KGW	Embriyotoksik	SZCZECH ve HOOD, 1981 (34)
Hamster	5-20 mg/kg KGW	Fetotoksik, teratojen	HOOD et al., 1976 (35)
Tavuk		İmmünesupresyon, Bursa fabricii	HARVEY et al., 1987 (36)
Tavuk	4 u. 8 µg/g Futter	İmmünesupresif	CHANG ve HAMILTON, 1980 (37,38)
Tavuk	0.5-2 mg/kg KGW	Hücrel bağışıklık, Timus, Bursa fabricii u. Milz	SINGH et al., 1990 (39)
Tavuk	0.2 u.4 mg/kg KGW	İmmünesupresif	DWIVEDI ve BRUNS, 1984 (40)
Hindi	4 mg/kg KGW	IgG, IgA, IgM	DWIVEDI ve BRUNS, 1985 (41)
Köpek	0.2-3 mg/kg KGW	İmmünesupresif	
Domuz	1-2 mg/kg KGW	Lenf düğümü nekrozu	SZCZECH et al., 1973 a (42)
Domuz	2.5 mg/kg KGW	Lenf düğümü nekrozu	SZCZECH et al., 1973 b (43)
Domuz	2.5 mg/kg KGW	Hücrel immünite	HARVEY et al., 1992 (44)
Domuz	0.06-4 mg/l Blut	Lenfosit-stimulasyonu	HOLMBERG et al., 1988 (45)
Domuz lenfositleri	100 M	İmmünglobulin sentezinin azalması	FINK-GREMMELS ve JAHN, 1992 (46)
İdrar torbası epiteli	100 pM - 100 nM	Kardeş kromatid değişimi	DEGEN et al., 1995 (47)
İnsan Lenfositleri	5-20 g/ml	DNA-Dejenerasyonu	SEEGERS et al., 1994 (48)

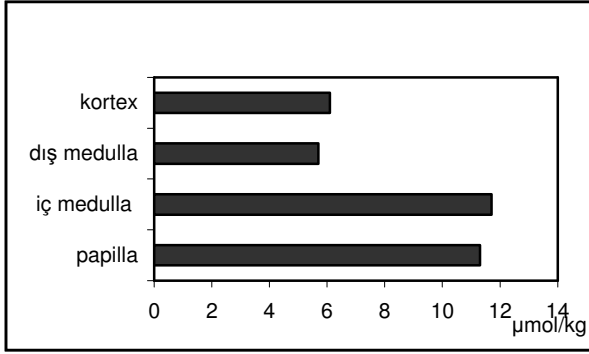
OTA'nın salgılanması azalır, diğer ksenobiotik taşıyıcıların ve ilaçların dışarı atılması da azalır. OTA, bütün nefron segmentlerinden geri emilir. Bu süreç toksinin böbrek dokusunda birikmesine ve toksisitesinin artmasına neden olur, böbrek papillasında pH dengesinde bozukluk görülmesi gibi (9).

Ara-taşıyıcıların toksini kandan ayırması organizmanın toksik yükünü azaltır, fakat aynı anda böbrek

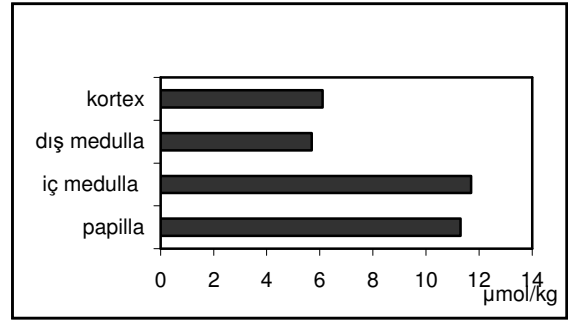
ve karaciğer üzerindeki eliminasyon yükünde artışa neden olur. Safra kesesinden uzaklaştırılan toksini ayıran ince bağırsaklardır. Bu yüzden özel toksik etkileri bu organlarda gözlenir (9).

Böbrekteki OTA Hasarı

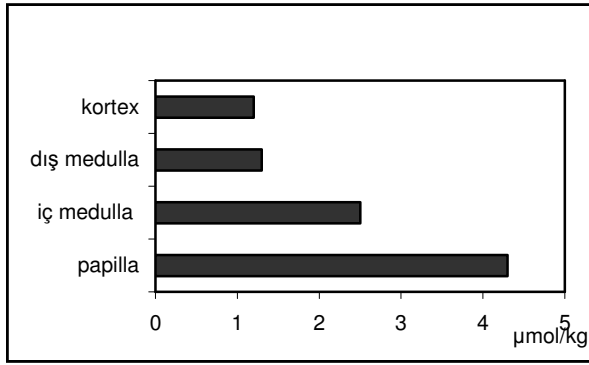
Patofizyolojik çalışmalar, OTA'nın nefron boyunca değişik bölgeleri etkilediğini göstermektedir (52-55). Akut olarak OTA'ya maruz kalma, postproksimal nefron



A



B



C

Şekil 2. (A) Tek doz 1,25 mg/kg v.a. OTA' nın intraperitonel olarak verilmesinden iki saat sonra , iki yaşındaki erkek Wistar ratların böbreklerinde tespit edilen OTA miktarları. (B) Altı günlük periyotta 0,5 mg/kg v.a. OTA verilen iki yaşındaki ratların böbreklerinde tespit edilen OTA miktarları. (C) Altı gün süreyle 0,5 mg/kg v.a. OTA enjekte edilen altı haftalık ratların böbreklerinde tespit edilen OTA miktarları.

fonksiyonunda bozulmaya yol açar, özellikle toplama kanalında elektrolit ve titre edilebilen asit atılımında değişikliklere sebep olur. Bu mekanizma; OTA'nın nanomolar konsantrasyonları ile kültür böbrek hücrelerinde görülen hücrel asit-baz dengesinin bozulması ve plazma membrandaki anyon iletiminin engellenmesi ile benzerlik göstermektedir. Hücrel pH dengesinin bozulması, OTA'nın kültür böbrek hücrelerine transforme olmasıyla ortaya çıkabilir. Kronik olarak OTA'ya maruz kalma ürenin kıvamında azalmaya neden olur. OTA'ya kronik maruz kalma, proksimal tübülün renal hemodinamiği ve salgı fonksiyonunu etkilediği halde akut maruz kalma etkilememektedir. OTA, renal kan akışını ve glomerular filtrasyon oranındaki azalma ile vas efferens'in geçirgenliğini artırır. Proksimal tubuler hücreler, organik anyonların salınma kapasitesinde bir azalma ile OTA'ya yanıt verir. Aminosit gibi küçük moleküllerin emilme kapasiteleri minör derecede etkilenir ancak albuminin endositotik alınımı oldukça azalır. OTA, rat proksimal tübül hücre kültürüne nanomolar konsantrasyonlarda uygulandığında mutajenik potansiyele sahiptir, ancak mikromolar konsantrasyonlarda hücre gelişimini inhibe eder. OTA, doz ve zamana bağlı olarak renal fonksiyon üzerinde kompleks etkiler ortaya çıkarır (8).

İki yaşında wistar ratlar, tek doz 1.25 mg/kg vücut ağırlığı (v.a.) OTA'ya maruz bırakıldıktan iki saat sonra, plazma konsantrasyonunun 89.7 ± 15.1 µmol/l ve üredeki OTA konsantrasyonunun 22.4 ± 1.9 µmol/ml olduğu gözlenmiştir. Tek doz OTA uygulamasından sonra renal dokudaki OTA miktarları Şekil 2A'da görülmektedir. Buna göre iç medulla ve böbrek papillasında yüksek OTA konsantrasyonları tespit edilmiştir. Kortikal ve dış meduller dokudaki konsantrasyonlar, en yüksek değerlerin yarısı kadardır. Altı gün süre ile 0.5 mg/kg v.a. OTA'ya maruz bırakılan iki yaşındaki ratlarda plazma konsantrasyonu 23.0 ± 0.4 µmol/l olarak bulunmuş, ayrıca OTA iç medulla ve böbrek papillasında da yüksek oranlarda toplanmıştır (Şekil 2B). Birbirini takip eden altı günlük uygulama (0,5mg/kg v.a. OTA günlük) yapılan altı haftalık ratların plazmalarındaki OTA konsantrasyonu, iki yaşındakilerle kıyaslandığında önemli derecede düşük bulunmuştur. Altı haftalık ratların böbreklerinde, yüksek konsantrasyonda OTA papilla ve iç medullada tespit edilmiştir (Şekil 2C). Kortikal dokudaki bir miktar OTA, akut maruz kalmaya göre önemli derecede düşüktür. 0.5 mg OTA kg/v.a. OTA'ya maruz kalan yaşlı ve genç ratların ürelerindeki OTA konsantrasyonlarında önemli derecede farklılık olmadığı bildirilmiştir (56).

OTA'nın Deneysel Hayvanlarında Kanser Oluşturma Riski

Üç fare ve bir rat türünde OTA'nın kanser oluşturma riskinin araştırıldığı bir çalışmada, böbrek ve bir bölümü olan tübüler epitel hücrelerin, lezyonların ortaya çıktığı birincil hedef bölgeler olduğu görülmüştür. Erkek ddY ve DDD farelerinde, atipik hücre çoğalmasına, renal tübüler hücrelerde epitelden gelişip yer yer kistik oluşumlar gösteren iyi ve kötü huylu tümör oluşumuna neden olmuş, karaciğerde tümör yapısında nodül ve karaciğer hücre tümörleri oluşturmuştur. B6C3F1 erkek farelerde, tübüler hücre adenomları ve karsinomlarına yol açmakta, karaciğer hücresi adenom ve karsinomlarının insidanslarını yükseltmektedir. Erkek ve dişi F344 ratlarda OTA, tümöral (adenomlar ve metastaz gösteren karsinomlar) ve tümöral olmayan (dejenerasyon, çekirdek büyümesi, proliferasyon, sitoplazmik değişiklikler, hiperplazi), etkilere yol açmakta; dişi ratlarda, meme bezlerindeki fibroadenomların insidansını yükseltmektedir. Çeşitli gıdaların tüketimi ile OTA'ya maruz kalan insanlarda da toksik ve karsinojenik etkileri olduğu tahmin edilmektedir (16).

Yirmidört ay süren bir çalışmada, 50 erkek ve 50 dişi B6C3F1 fareleri gruplara ayrılmış ve grup başına 0,1 veya 40 ppm OTA ile beslenmiş, 40 ppm doz uygulanan gruptaki erkek farelerde renal neoplazmalar, karsinom ve adenomlar artmıştır. Renal karsinom görülen 49 hayvandan 14'ü en az 20 ay hayatta kalmış, 26 farede renal adenomlar görülmüştür. 40 ppm doz grubundaki farelerde nefropati (renal tubuler genişleme, astarlayan epitelde yassılaşıma veya hiperplazi ve rejeneratif tübüllerde hücre çoğalması) gelişmiştir. OTA ile beslenen erkek ve dişi farelerde karaciğer hücre neoplazmalarının insidansında az miktarda artış tespit edilmiştir. Bu çalışma OTA'nın erkek B6C3F1 farelerde renal karsinojen olduğunu ayrıca erkek ve dişi farelerde zayıf karaciğer karsinojeni olduğunu ortaya koymuştur (57).

OTA, kemirgenlerde nefrotoksik ve kuvvetli renal karsinojendir. Çeşitli çalışmalar, OTA'nın oksidatif hasara yol açtığını göstermiştir. İn vitro olarak NADPH varlığında rat karaciğer mikrozomlarının inkübasyonu ile yapılan bir çalışmada, lipid peroksidasyonunun biyomarkırı olan malondialdehit (MDA) oluşumunun arttığı bildirilmiştir. MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür, bu yüzden oksidatif ve hücre hasarın geç biyomarkırı olarak düşünülebilir. Lipid peroksidasyonunun diğer bir markırı da etan ekshalasyon oranındaki artıştır, yüksek dozda OTA (6mg/kg) uygulanan ratlarda gözlenmiştir. Oksidatif hasarda ve DNA bozulmalarında kullanılan diğer bir biyomarkırı 8-oxo-7,8 dihidro-2'-deksiguanozin (8-oxodG) dir ve ratlar bazı oksidantlara ve renal toksinlere maruz bırakıldığı zaman 8-oxodG'da artış olduğu belirtilmektedir (14).

OTA, lastik sonda ile uygulandığında, erkek ve dişi ratların böbreklerinde tübüler hücre ve karsinomların insidansını yükseltmektedir. Aynı zamanda OTA, dişi ratların meme bezlerinde fibroadenomların insidanslarını ve çeşitliliğini artırır. OTA'lı yemlerle beslenen erkek farelerde renal adenomlar ve karsinomlar gözlenmiş, dişi farelerde karaciğer hücre karsinomlarına rastlanmıştır. Benzer bir çalışmada, erkek ratlarda hepatomlara ve renal hücre tümörlerine yol açtığı görülmüştür (12).

Özçelik ve arkadaşları, sağlıklı bireyler ve farklı böbrek hastalarının kan serum örneklerinde OTA düzeylerini araştırmışlar, diyaliz hastalarında diğer gruplara göre önemli ölçüde yüksek OTA düzeyleri tespit etmişlerdir ($p < 0.0001$). Mesane kanserli ve böbrek taşı olan hastalarda kontrol grubuna göre OTA konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.0002$). Araştırmacılar diyaliz hastalarındaki yüksek OTA konsantrasyonunu, hastaların azalan glomerüler filtrasyon değeri ile açıklamışlar ve uzun süreli OTA'ya maruz kalmanın insan üriner sistem patolojisinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (58). Üriner sistem tümörleri bulunan ve/veya endemik nefropatili hasta gruplarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı Bulgaristan'da yapılan bir çalışmada, hasta gruplarında yüksek oranda OTA konsantrasyonu tespit edilmiştir (59). Yugoslavya'da yapılan bir çalışmada ise endemik nefropati gözlenen bölgelerde diğer bölgelere göre OTA ile kontamine tahıl tüketiminin daha fazla olduğu görülmüştür (12). OTA ve insan kanseri arasında direkt bağlantı olduğunu bildiren yeterli bulguların olmaması, OTA'yı insan karsinojeni olarak değerlendirmemizi engellemektedir.

KAYNAKLAR

1. Arda M, Minbay A, Leloğlu N, Aydın N, Akay Ö. Özel Mikrobiyoloji : Epidemiyoloji, Bakteriyel ve Mikotik İnfeksiyonlar. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Basımevi. 1992: 169-90.
2. Peraica M, Radic B, Lucic A, Pavlovic M. Toxic effects of mycotoxins in humans. Bull World Health Organ 1999; 77: 754-66.
3. Ostry V. Micromycetes, mycotoxins and human health. Cas Lek Cesk 1999; 138: 515-21.
4. Özçelik N, Soysal D. Okratoksin A: Endemik nefropati ile ilişkisi. Genel Tıp Derg 1998; 8: 173-6.
5. Atroshi F, Rizzo A, Sankari S, Biese I, Westermarck T, Veijalainen P. Liver enzyme activities of rats exposed to Ochratoxin A and T-2 Toxin with antioxidants. Bull Environ Contam Toxicol 2000; 64: 586-92.
6. Subramanian S, Kanthasamy A, Balasubramanian N, Sekar N, Govindasamy S. Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats. Bull Environ Contam Toxicol 1989; 43:180-4.
7. Creppy EE. Human ochratoxycosis. Journal of Toxicology 1999;18: 277-93.
8. Gekle M, Silbernagl S. Renal toxicodynamics of Ochratoxin A: A pathophysiological approach. Kidney Blood Pressure Res 1996; 19: 225-35.

9. Petzinger E, Ziegler K. Ochratoxin A from a toxicological perspective. *J Vet Pharmacol Therap* 2000; 23: 91-8.
10. Ferrufino- Guardia EV, Tangni EK, Larondelle Y, Ponchaut S. Transfer of Ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally- contaminated feed. *Food Additives and Contaminants* 2000; 17: 167-75.
11. Creppy EE, Baudrimont I, Betbeder A-M. Prevention of nephrotoxicity of Ochratoxin A, a food contaminant. *Toxicology Letters* 1995; 82/83: 869-77.
12. Ninth report on carcinogenesis; Ochratoxin A. CAS No. 303-47-9.
13. Rasonyi T, Schlatter J, Dietrich DR. The role of α -2u-globulin in ochratoxin A induced renal toxicity and tumors in F344 rats. *Toxicology Letters* 1999; 104; 83-92.
14. Gautier J-C, Holzhaeuser D, Markovic J, Gremaud E, Schilter B, Turesky J. Oxidative damage and stress response from ochratoxin A exposure in rats. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 30: 1089-98.
15. Zepnik H, Pahler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A induced tumor formation: Is there a role of reactive Ochratoxin A metabolites?. *Toxicological Sciences* 2001; 59: 59-67.
16. Huff JE. Carcinogenicity of Ochratoxin A in experimental animals. *IARC Sci Publ* 1991; 115: 229-44.
17. Kane A, Creppy EE, Rösenthaller R, Dirheimer G. Changes in urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of Ochratoxin A in rats. *Toxicology* 1986; 42: 233-43.
18. Boorman GA. NTP technical report on the toxicology and carcinogenic studies of Ochratoxin A in F344/n rats (gavage studies), 1989.
19. Jahn HN, FINK-GREMMELS J. Wirkung von Ochratoxin A im Lymphozytentransformationstest. *Kulmbach, Mitteilungsbl. Bundesanst. Fleischforsch* 1988; 101.
20. Albassam MA, Young SI, Bhatnagar R, Sharma AK, Prior MG. Histopathologic and electron microscopic studies on the toxicity of Ochratoxin A in rats. *Vet. Pathol.* 1987; 24: 427-35.
21. Mayura K, Reddy RV, Hayes AW, Berndt WO. Embryocidal, fetotoxic and teratogenic effects of ochratoxin in rats. *Toxicology* 1982; 25: 175-85.
22. Mayura K, Hayes AW, Berndt WO. Effects of dietary protein on teratogenicity of Ochratoxin A in rats. *Toxicology* 1983; 27: 147-57.
23. Brown MH, Szczech GM, Purmalis BP. Teratogenic and toxic effects of Ochratoxin A in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 37: 331-8.
24. Fukui Y, Hoshino K, Kameyama Y, Yasui T, Toda C, Nagano H. Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse embryonic brain. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 17-24.
25. Creppy EE, Stoermer FC, Kern D, Rösenthaller R, Dirheimer G. Effects of Ochratoxin A metabolites on yeast phenylalanyl-tRNA synthetase and on the growth and in vivo protein synthesis of hepatoma cells. *Chem Biol Interact* 1983; 47: 239-47.
26. Prior MG, Sisodia CS. The effect of Ochratoxin A on immune response of swiss mice. *Can J Comp Med Vet Sci* 1982; 42: 172-6.
27. Kanisawa M, Suzuki S. Induction of renal and hepatic tumors in mice by Ochratoxin A , a mycotoxin. *Gann* 1978; 69: 599-600.
28. Bendele AM, Carlton WW, Krogh P, Lillehoj EB. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H) F1 mouse. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 733-42.
29. Luster MI, Germolec DR, Burleson GR, Jameson CW, Ackerman MF, Lamm KR, Mayer HT. Selective immunosuppression in mice of natural killer cell activity by Ochratoxin A. *Cancer Res* 1987; 47: 2259-63.
30. Haubeck HD, Lorkowski G, Kölsch E, Rösenthaller R. Immunosuppression by Ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. *Appl Environ Mikrobiol* 1981; 41: 1040-42.
31. Lotzova E, Hebermann RB. Immunobiology of natural killer cells. Boca Raton, 1986 Vol. I-II; CRC Press Inc.
32. Hayes AW, Hood RD, Lee HL. Teratogenic effects of Ochratoxin A in mice. *Teratology* 1974; 9: 93-7.
33. Hood R, Kuczuk MH, Szczech GM. Effects in mice of simultaneous prenatal exposure to Ochratoxin A and T-2 Toxin. *Teratology* 1978; 17: 25-30.
34. Szczech GM, Hood RD. Brain necrosis in mouse fetuses transplacentally exposed to the mycotoxin Ochratoxin A. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 57: 127-37.
35. Hood RD, Naughton M J, Hayes AW. Prenatal effect of Ochratoxin A in hamsters. *Teratology* 1976; 13: 11-4.
36. Harvey RB, Kubena LF, Lawhorn DB, Fletcher OJ, Phillips TD. Feed refusal in swine fed ochratoxin contaminated grain sorghum: Evaluation of toxicity in chicks. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 673-5.
37. Chang CF, Hamilton PB. Impairments of phagocytosis by heterophils from chickens during ochratoxicosis. *Appl Environ Mikrobiol* 1980; 39: 572-5.
38. Chang CF. Impaired phagocytosis by monocytes from fowls with ochratoxicosis. *J Chin Soc Vet Med* 1982; 8: 19-25.
39. Singh GSP, Chauhan HVS, JHA, GJ, Singh KK. Immunosuppression due to chronic Ochratoxicosis in broiler chicks. *J Comp Path* 1990; 103: 399-410.
40. Dwivedi P, Burns RB. Pathology of ochratoxicosis in young broiler chicks. *Res Vet Sci* 1984; 36: 92-103.
41. Dwivedi P, Burns RB. Immunosuppressive effects of ochratoxin A in young turkeys. *Avian Path* 1985; 14: 213-25.
42. Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. 2. Pathology. *Vet Pathol* 1973 a; 10: 219-31.
43. Szczech GM, Carlton WW, Tuite J, Caldwell R. Ochratoxin A toxicosis in swine. *Vet Pathol* 1973 b; 10: 347-64.
44. Harvey RB, Elissalde MH, Kubena LF, Weaver EA, Corrier DE, Beverly AC. Immunotoxicity of ochratoxin A to growing gilts. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1966-70.
45. Holmberg T, Thuvander A, Hult K. Ochratoxin A as a suppressor of mitogen-induced blastogenesis of porcine blood lymphocytes. *Acta Vet Scand* 1988; 29: 219-23.
46. Fink-Gremmels J, Jahn M. Multifaktorial diseases in pigs: model experiments with ochratoxin A. The Hague, The Netherlands. 12th IPVS Congress, August 1992: 17-20, 667.
47. DEGEN GH, Gerber MM, Hillebrand IE, Föllmann W. Untersuchung zur Gentoxizität von Ochratoxin A in Zellkulturen von Schwein und Schaf. 1995 Braunschweig, 17. Mykotoxin-Workshop, 1.
48. Seegers JC, Lottering M-L, Garlinski PJ. The mycotoxin Ochratoxin A causes apoptosis-associated DNA degeneration in human lymphocytes. *Med Sci Res* 1994; 22: 417-9.
49. Reich K. Feldstudie zum Vorkommen von Ochratoxin A und Zearalenon in Futtermitteln und im Blut von Zucht- und Mastschweinen mit besonderer Berücksichtigung der Futterherkunft und -lagerung. *Doktora Tezi, Freien Üniversitesi Veteriner Fakültesi* 1998 Berlin. *Journal-Nr.* 2188.
50. Galtier P, Alvinerie M, Charpentreau JL. The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. *Fd Cosmet Toxicol* 1981; 19: 735-8.

51. Kühn I, Breves G, Valenta H, Rohr K. Ochratoxin A Ausscheidung beim Schwein nach langfristiger oraler Applikation. Gießen, 14. Mykotoxin-Workshop, 1992: 47-8.
52. Elling F, Nielsen JP, Lillehoj EB, Thomassen MS, Stoermer FC. Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. *Toxicol* 1985; 23: 247-54.
53. Sokol PP, Ripich G, Peter D, Ross H-CR. Mechanism of Ochratoxin A transport in kidney. *Journal of Pharmacology and Exp Therap* 1988; 246 : 460-5.
54. Dahlmann A, William H, Silbernagl D-S, Gekle M. Detailed mapping of ochratoxin A reabsorption along the rat nephron in vivo: the nephrotoxin can be reabsorbed in all nephron segments by different mechanisms. *Journal of Pharmacology and Exp Therap* 1998; 286: 157-62.
55. Zingerle M, Silbernagl S, Gekle M. Reabsorption of the nephrotoxin Ochratoxin A along the rat nephron in vivo. *Journal of Pharmacology and Exp Therap* 1997; 280: 220-4.
56. Schwerdt G, Bauer K, Gekle M, Silbernagl S. Accumulation of ochratoxin A in rat kidney in vivo and in cultivated renal epithelial cells in vitro. *Toxicology* 1996; 114: 177-85.
57. Bendele AM. Studies of the carcinogenicity and mutagenicity of ochratoxin A. *Diss Abstr Int(Sci)* 1985 ;46:364-5B UI:86622862.
58. Özçelik N, Koşar A, Soysal D. Ochratoxin A in human serum samples collected in Isparta-Turkey from healthy individuals and individuals suffering from different urinary disorders. *Toxicology Letters* 2001; 121: 9-13.
59. Petkova-Bocharova T, Castegnaro M. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan Endemic Nephropathy and urinary tract tumours in Bulgaria. *IARC* 1991; 135-7.

Geliş Tarihi: 22.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa SOYÖZ
SüleymanDemirel Üniversitesi
Morfoloji Binası 31/A
32040, ISPARTA
msoyoz@med.sdu.edu.tr