



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni  
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association  
ISSN: 1309-4769, e-ISSN 2667-8381, 10(2): 77-90, 2019

## BÖBREKLERE YÖNELİK ZEHİRLİ MADDELER

Ece Çağırıcı ALİM<sup>1</sup>, Ender YARSAN<sup>2\*</sup>

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara  
ORCID<sup>1</sup>: 0000-0002-4686-0677 ORCID<sup>2</sup>: 0000-0002-3008-9240

\*Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Ender YARSAN  
E-Posta: eyarsan@gmail.com

Geliş Tarihi: 10.07.2019  
Kabul Tarihi: 26.07.2019

### ÖZET

Böbrekler canlı organizmada son derece önemli görevleri olan yapılardır. Bununla birlikte bu sistem üzerinde çeşitli maddeler de toksik nitelikte etki oluşturabilmektedir. Bunlar arasında tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar, organik ve inorganik bileşikler, mikotoksinler ve bitkiler sayılabilir. Bu çeşitten maddelere maruz kalınmasıyla hayvanlarda böbreklere yönelik hasar meydana gelebilir. Buna bağlı olarak klinik belirtiler ortaya çıkar. Bu derleme kapsamında böbrekler için zehirli etki oluşturabilen maddeler ile bunların meydana getirebileceği olumsuz etkiler değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek, Madde, Zehir.

## TOXIC SUBSTANCES FOR KIDNEYS

### ABSTRACT

Kidneys are extremely important structures in living organisms. However, various substances may also have toxic effects on this system. These include medicines used for therapeutic purposes, organic and inorganic compounds, mycotoxins and plants. Exposure to such substances may result in kidney damage to animals. Consequently, clinical symptoms may be occur. In this review, substances that may cause toxic effects for kidneys and their undesirable effects were evaluated.

**Keywords:** Kidney, Substance, Toxic.

## GİRİŞ

Üriner sistemin temel görevleri vücuttaki fazla ürünleri dışarı atmak, hücre dışı sıvı hacmini düzenlemek, ekstrasellüler sıvıdaki elektrolit ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$  gibi) konsantrasyonunu kontrol etmek, pH'yı düzenlemek ve hormon üretimidir. Bunun yanısıra diğer etkileri ise; eritropoietin (kırmızı kan hücresi) üretiminin uyarılması, vitamin D3'ün aktive edilmesi ve renin sentezlenmesidir (IVIS, 1999). Böbrekler ve üriner sistem üzerinde etkili olan çok sayıda madde vardır. Bunlar üriner sistemin farklı kısımlarını etkileyerek bu yapı üzerinde zehirli nitelikte etki oluştururlar.

### 1. Metaller ve İnorganik Bileşikler

#### Kadmiyum

**Kaynak:** Atık su, erimiş çinko, bakır, kurşun ve çevresel kontaminasyon yanısıra endüstriyel kadmiyum içeren piller, alaşım ve resim tabloları aracılığı ile bulaş sağlayabilen bir metaldir. Kadmiyum, biyolojik olarak birikime sebep olduğundan dolayı, özellikle çevresel kontaminasyon son derece önemlidir. Kadmiyum (ve kurşun), özellikle uygun endüstri kaynaklarının yerleşik bulunduğu yerlerdeki kentsel atık sularında bulunan önemli bir bileşendir (Beasley, 1999; Tayar ve Yarsan, 2014).

**Zehirlilik:** Endüstrileşme ve kentleşmeye bağlı olarak artan çevre kirliliği ile birlikte toprak kirliliği de ortaya çıkmış ve canlılar üzerinde tehlikeli olabilecek boyutlara ulaşmıştır. Doğrudan ve dolaylı yollardan oluşabilen çevre ve toprak kirliliği probleminden besin zinciri yoluyla bütün organizmaların etkilenmesi, bu problemin büyüklüğünü ve tehlikesini daha da arttırmaktadır (Asri ve ark., 2014).

Düşük dozda kadmiyuma uzun süre maruz kalındığında; böbreklerde tübüler bozukluklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve anfizem

görülür. Solunum ile maruz kalma durumunda, solunum yolları da etkilenir.

Kadmiyum, bir metal bağlama protein olan metallothioneini uyarır. Metallothionein, aynı zamanda çinko, bakır ve demiri bağlar. Kadmiyumu bağlayarak, organları metal maruziyetinden korur. Ancak, Cd-metallothionein kompleksi, böbrek tarafından tutulur ve bu durum nefrotoksititeyi artırır. Böbrekteki büyük kitleler halindeki bu birikim, böbrek hasarları meydana getirir ve bu durum idrar boşaltımına ve böbrek konsantrasyonunda düşüşe sebep olur (Beasley, 1999; Tayar ve Yarsan, 2014).

**Klinik Bulgular:** İnsanlarda kronik maruziyette, böbrek hasarı, kemik deformitesi, osteoporoz, spontan kırıklar ve anemi meydana gelir. Japonya'da Itai-itai hastalığına (ouch-ouch hastalığı) sebep olmuştur. Bu hastalık, Cd ile kontamine olmuş pirincin tüketilmesi ile ilişkilidir ve akut ağrı, spontan kırıklar ve deformitelerle karakterizedir. Kadınlar (özellikle çok çocuğu olanlar) hastalığa daha duyarlıdır.

Yüksek dozlarda ağız yoluyla gelişen akut maruziyette; aşırı salivasyon, sürekli kusma, ishal, abdominal ağrı, ataksi, bilinç kaybı, gastroenteritis, subdural hemoraji ve testiküler nekrozis tabloları görülmektedir.

Kadmiyumun solunması ise; genellikle nefes darlığı, öksürük, ateş ve pulmonar ödem ile karakterizedir (Beasley, 1999). Kadmiyum zehirlenmesinde hipersalivasyon da vardır. Genellikle semptomlar kendiliğinden ve kısa sürede kaybolur (İDH, 2008). İnsanlarda gözlemlenen zehirlenmede, kadmiyum pnömonisi bulguları daha ağırdır ve radyolojik olarak akciğerlerde diffüz infiltrasyon ile seyreder. Ağır olgularda, hemoptizi, hemorajik pulmoner ödem, böbrek yetmezliği ve ölüm görülür (Polatlı, 2003).

### Çinko

**Kaynak:** Çinko, mavimsi açık gri renkte, kırılğan bir metaldir. Çinko zehirlenmesi, son zamanlarda köpeklerde; transport için kullanılan kafeslerdeki çinko içeriği ve özellikle deri lezyonlarının tedavisinde kullanılan çinko oksit merheminin sıklıkla yalanması ile zehirlenmeye sebep olmaktadır. Zehirlenmenin, insanlarda ve hayvanlarda çinko kaplı (galvanize) tanklardan alınan içme suyundan (özellikle asidik içerikli olanlardan) kaynaklandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, asidik yiyeceklerin yenilmesi veya çinko kaplı konteynırlardan alınan yiyecekler yoluyla da zehirlenme olabilir. Kuşlarda, çinko içeren kafes tellerinden, sindirim kanalı yoluyla zehirlenme yaşanabilir.

Metal buharı ateşinin, endüstri çalışanlarında çinko buharına maruz kalma sonucu oluştuğu bildirilmiştir. Bu sendrom, akciğerde klinik tablo, ateş ve gastroenteritis ile karakterizedir (Beasley, 1999; Tayar ve Yarsan, 2014).

**Klinik Bulgular:** Tek başına çinko oksit merheminin tüketilmesi, temelde kusmaya sebep olur. Subakut veya kronik çinko zehirlenmelerinde öncelikli olarak böbrek, karaciğer ve hematopoitik sistem etkilenir. Küçük hayvanlarda sıklıkla görülen klinik bulgular; kusma, depresyon, anoreksi, hemoglobüri, ishal, güçsüzlük, sarılıktır. Aynı zamanda, akut böbrek yetmezliği ile ilişkili bazı klinik bulgulara da rastlanabilir. İneklerde; anoreksi, depresyon, polidipsi, polifaji, süt veriminin düşmesi, eksoftalmus, çırpınma ve ölümler görülebilir (Beasley, 1999).

**Klinik Patoloji:** Hemoglobinemi ve hemoglobinüri ile seyreden rejeneratif anemi- hemolitik anemi tablosu, serum alkalin fosfataz seviyesinde düşüş ve

bilirubinemi, hipofosfatemi, izostenüri veya hipostenüri, proteinüri, hematüri, azotemia ve akut böbrek yetmezliği tabloları şekillenebilir.

Lezyonlar; hemorajik gastritis, proksimal böbrek tübül epitel hücresi nekrozu, santrilobüler hepatosit vakulizasyonu, bireysel olarak hücrelerde nekroz şeklindedir (Beasley, 1999; Tayar ve Yarsan, 2014).

### Borik Asit ve Borat

**Kaynak:** Borik asit bileşikleri yanmaz; enamel, çimento ve kozmetikte kullanılan bileşiklerdir. Ölümüne neden olabilecek tehlikeli bir kimyasaldır. Sık sık maruz kalma kronik borik asit zehirlenmesine neden olur (Healthy, 2014). Hamamböceği ve karınca zehirleri, >95% borik asit (sıklıkla bilinen adı orto-borik asit) içerir ve küçük hayvanlarda başlıca zehirlenme kaynağıdır.

**Zehirlilik:** Borat; pestisit (böcek, mantar ve herbisit etkili) olduğu için, doğal bir koruyucudur (ZE, 2014). Genellikle tüm hücreler için toksiktir. Eriyebilir boratlar, gastrointestinal sistemden emilebilir. Boşaltımdan önce böbrekteki konsantrasyonu, muhtemelen etkilenen ve zarar gören böbreğin durumu ile ilişkilidir. Böbrekten boşaltımı oldukça yavaştır (Beasley, 1999).

**Klinik Bulgular:** Kusma, ishali, anoreksi, kaslarda güçsüzlük, ataksi, yüksek ateş, felç, tremorlar, oliguri veya anüri, hematuria, albuminuria, yetişkin insanlarda (ve pet maymunlarda) generalize deri patlamaları ile karakterize eritematoz ve 'kaynamış ıstakoz' görüntüsü ile metabolik asidoz meydana gelebilir (Beasley, 1999; Tayar ve Yarsan, 2014).

Gastroenteritis, nefrozis, böbrekte yağ dejenerasyonu, dalakta yağ dejenerasyonu ve olası serebral ödem şekillenebilir.

**Diğer Nefrotoksik Metaller**

**Bakır:** Böbrek tübüllerinde hemoglobini etkiler. Bakır, kritik konsantrasyona gelene kadar dalakta birikir ve daha sonra çevresel stres, dalak yetmezliği ve dalaktan bakır depolarının kaybı ile bakır kümeleri kana salıverilir. Sonuçta, hemoliz ile hemoglobiniyi meydana getirir ve bu durum, tübüler nekrozis oluşumuna, dolayısı ile de metal rengi böbrek oluşumuna sebep olur. Hemoglobini şekillendiğinde ise ölüm oldukça yaklaşmıştır. Koyun, diğer türlere göre çok daha duyarlı olan hayvandır. Kronik bakır zehirlenmesinde, akut maruziyete oranla daha fazla gastrointestinal hasar meydana gelir (Beasley, 1999).

Bağ ve bahçelerde fungusit olarak kullanılan "Bordo bulamacı" ve benzeri bakır preparatları ile ilaçlanmış yerlerde sığırların uzun süre otlamaları kronik bakır zehirlenmelerine yol açmaktadır. Akut zehirlenmelerde sancı, ishal, dehidrasyon, dolaşım şoku ve koma şekillenir. Biraz daha dayanıklı olabilenlerde, sindirim semptomlarına ek olarak, depresyon hali, kaslarda güçsüzlük, hemoglobini ve sarılık meydana gelir. Kronik bakır zehirlenmesine, sığırlarda nadiren rastlanmaktadır. Karaciğerde biriken bakır kritik bir düzeye yükseldiğinde, birdenbire hemolitik kriz şekillenir. Sarılık, hemoglobini, nabzın zayıflaması sonucu koma ve ölüm şekillenmektedir (DDSYB, 2013).

**Uranyum:** Ağız yoluyla alınma ve uranyum iyonlarının absorbe edilmesinin ardından akut böbrek hasarı meydana gelebilir. Uranyum nitrat ise deri ile temasta oldukça zararlıdır.

**Krom:** Akut zehirlenmede; gastrointestinal irritasyon ve ülserasyon, şok, karaciğer hasarı ve tübüler nekroz ile böbrek hasarı ve albüminüri ile karakterizedir.

Zehirlenme vakaları, krom içeriğinin kazara gıda kaynaklarına bulaşması sonucu da gelişebilir.

**Bizmut:** İçeriğinin hayvanlarda zehirlenme oluşturması olasılığı oldukça düşüktür. Yüksek dozlarda oluşturduğu etkiler; gingivitis, dermatitis ve böbrek hasarlarıdır. Yaygın olarak bizmut içeren ilaçlar, içeriğinde bizmut subsalisilat ihtiva ederler. Medikal anlamda kullanılan diğer bir form da bizmut subnitratdır. Burada, bizmutun aşırı dozundan ziyade nitratın zehirliliği göz önünde bulundurulmalıdır (Beasley, 1999; Tayar ve Yarsan, 2014).

**2. Organik Bileşikler****Vitamin K<sub>3</sub> (Menadione)**

Vitamin K<sub>3</sub>; menadione özellikle atlarda böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır (IVIS, 2014).

**Zehirlilik:** Vitamin K<sub>3</sub>'ün yarış atlarında pulmoner hemoraji veya epistaksise sebep olduğu bildirilmiştir. Vitamin K<sub>3</sub> ürünleri için tavsiye edilen doz aralığı 2.2-11 mg/kg c.a. arasındadır. Uygulama damar içi veya kas içi yapılır. Belirtilen doz aralığındaki uygulamalar kesinlik kazanmamakla birlikte, atlarda 3.75 mg/kg'lık kas içi kullanımının, ölümcül nitelikte böbrek yetmezliklerine sebep olduğu bildirilmiştir (IVIS, 2014; Tayar ve Yarsan, 2014).

Menadion sodyum bisülfat, ratlarda karaciğer ve böbrek hastalıklarına sebep olur. Ratlarda, aynı zamanda anemi, hemoglobini ve ürobilinojenüri de meydana gelebilir. Benzer şekilde, prematüre küçük çocuklarda, yüksek doz menadione uygulanmasını takiben, hemolitik anemi ve (çoğunlukla sarılık ve beyin hasarları) gözlemlenir. Vitamin E yetmezliğinde, vitamin K<sub>3</sub> zehirlenmesinin rolünde olabileceği bildirilmiştir.

**Klinik Bulgular:** Atlarda, deneysel olarak vitamin K<sub>3</sub> enjeksiyonunu takiben 5-48 saat içinde belirtiler gözlemlenir. Depresyon, ilk gözlemlenen klinik belirtidir.

Kolik belirtilerinden; belli belirsiz kavisli duruş, perineum ve kuyruk başını sürekli duvara sürtme, sık sık yatıp- kalkma ve idrar zorluğu gözlemlenir. Palpasyonda genişlemiş böbrek dikkat çeker. Bazı atlarda hematüri ve/veya anoreksi tablosu oluşur. Bazı etkilenen atlarda ateş yükselir (IVIS, 2014; Tayar ve Yarsan, 2014).

Atlarda kan üre nitrojen seviyesinde yükselme ile birlikte böbreklerde tübüler bozukluk ve hiponatremi, hipokalemi, hiperkalemi ve akut böbrek hastalığında daha az sıklıkla hiperkalsemi gözlemlenir (IVIS, 2014).

Böbrek kesitinde genişleme ve kesit yüzeyinde solukluk dikkat çeker. Histolojik olarak, diffüz veya multifokal nekroz ve dilatasyon tespit edilir. Renal tübülde bulunan kırmızı kan hücreleri ve nötrofillerden proteinli hücre yıkıntıları oluşur. Hayatta kalan hayvanlarda üç ayın üzerinde dozlama yapıldığında, renal tübüler dejenerasyon, nekroz ve böbrekte yayılmış alanlarda dilatasyon dikkat çeker (IVIS, 2014).

#### **Kabarcık kınkanat böceği (Blaster beetle, *Epicauta* spp.) ve Kantaridin Zehirlenmesi**

**Kaynak:** Kabarcık kanat böceği = *Epicauta* spp.; "Çizgili kabarcık kanat" ve "siyah kabarcık kanat" türlerini içerir.

**Zehirlilik:** Kantarid, böceğin hemolenf, genital organ ve diğer dokularında bulunur. Deneysel olarak kantarid kristalleri ile 489 - 720 µg/kg dozda beslenen atlarda, klinik olarak kantarid zehirlenmesi ve ölümler gözlemlenmiştir. 30 çeşit kabarcık kanat

böceğinin atlar için ölümcül olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir (IVIS, 2014).

Kantarid; lokal ağrı, şişlik ve nekroz yapar. Ağızdan alındıktan sonra; bulantı, kusma, yutma güçlüğü, salivasyon, sancı görülür. Enteral ve parenteral emilme sonucu kollaps, merkezi uyarılma belirtileri, kramplar; idrarla atılımı nedeniyle kan işeme, idrar azlığı, anüri ile üremi tehlikesi yanında, karaciğer, böbrek ve kan bozuklukları yapar (Güley ve ark., 1976).

At, inek, tavşan, keçi ve koyunda böceğin ağız yoluyla alınması sonucu zehirlenmeye sebep olduğu rapor edilmiştir. Öncelikli olarak atlar, daha sonra inekler duyarlıdırlar. Sporadik formda ölüm oranı %100'dür. Fare, rat, ve köpeklerde deneysel olarak böceklerin veya kantaridin yedirilmesiyle zehirlenme vakaları olduğu da kaydedilmiştir (IVIS,2014).

**Klinik Bulgular:** Yüksek dozda maruz kalmak, birkaç saat içinde ani şok ve/veya üç gün içinde ölüme sebep olmaktadır.

Mukoz membranda irritasyon; ağız, gastrointestinal ve idrar yollarında inflamasyona ve ülserasyona sebep olmaktadır. Hayvanlarda sık sık idrar yapımı, perineumunu sürtmek ve hasar arttıkça idrar zorluğu şekillenir. Hipokalsemi, myokardiyal hasar ve/vaya şok ile ilişkili olabilir. Uyuşukluk, hızlı filiform nabız, idrarda hemokonsantrasyon, siyanoz (morarma), bulanık mukoz membran, hızlı- sığ solunum, şok ve ölüm gözlemlenen belli başlı belirtilerendir (IVIS, 2014; Tayar ve Yarsan, 2014).

#### **Sülfonamidler**

Sülfonamidler; bakteriyostatik, suda az miktarda - alkali ve güçlü asit solüsyonlarında iyi eriyebilir beyaz toz şeklindeki maddelerdir. Sülfonamidler, bakteriyel enfeksiyonlarda sağaltıcı olarak veya çiftlik hayvanı rasyonlarında kullanılabilirler. Aynı

zamanda, bazı antikoagulant rodentisidlerde de vitamin K<sub>1</sub> inhibisyonunu artırıcı olarak kullanılırlar (Anon 2009, IVIS, 2014).

**Klinik Bulgular:** Zehirlenme daha sıklıkla köpek, kedi, domuz ve buzağılarda görülür. Sıklıkla görülen 5 farklı belirti vardır: Kronik ve renal form; Akut ilaç şoku; Aşırı duyarlılık (anafilaktoid); Işığa duyarlılık ve Akut zehirlilik.

Kronik ve renal form en önemli ve en sık görülen zehirlenme türüdür ve sülfonamidlerle doğrudan ilişkilidir. Belirtiler şunlardır; iştahsızlık, depresyon, çökme, hematüri, albüminüri ve oliguri. Sülfonamid kristalleri, bazı hayvanların renal pelvis ve renal tübüllerde toplanmalar yapabilir. Böbrek kesitinde kum gibi pütürlü kıvam dikkat çeker. Böbrek doku numuneleri, kristallerde çözünme ve bozulmayı önlemek ve mikroskopta görünürlüğü sağlamak için hafif asitlenmiş formalin solüsyonunda veya saf etanol içinde fikse edilmelidir. Bazı durumlarda kemik iliği baskılanabilir. Kuşlarda, sülfakinoksalinin alınması kanamaya sebep olabilir. Işık duyarlılığa bağlı olarak deri lezyonları meydana gelebilir. Renal formda ikincil olarak üremi tabloları görülebilir (IVIS, 2014).

#### **Amfoterisin B**

**Kaynak:** Amfoterisin B; koksidiyomikosis, histoplazmosis, kandidiasis, blastomikosis ve aspergillozis gibi pek çok sistematik mikotik enfeksiyonun tedavisi için kullanılan poliyen bir antibiyotiktir.

**Zehirlilik.** Amfoterisin B, tavsiye edilen doz oranlarında nefrotoksiktir ve bu dozlarda çoğu olayda renal toksisite oluşması beklenen bir durumdur. Amfoterisin B alan insanların %80'inde geri dönüşümlü böbrek disfonksiyonu gözlemlenir. Aynı

durum, hayvanlarda da görülür. Bu yüzden, ilaç genellikle gün aşırı veya bir hafta boyunca ardından bir hafta ara verilerek kullanılır. Genellikle, kan üre nitrojeni terapiden önce ve terapi boyunca izlenir ve BUN % 40'ın üzerinde olduğu sürece tedaviye devam edilir. Bu gibi enfeksiyonlar, sıklıkla 6-8 haftada tedavi edilir (IVIS, 2014).

Amfoterisin, pek çok açıdan nefronu etkiler. İlacın ilk etkisi, damarlar üzerinde direk olarak vazokonstriksiyondur. Bu durum, böbrek kan akışında azalma ve azotemiye; oluşan böbreklerde iskemi (kansızlık) ile böbrek hasarının artmasına sebep olur. İlacın ikinci etkisi, distal tübül hücre membranlarında permeabilite değişikliklerine sebep olmasıdır. Bu durum, glomerüler filtrasyon hızını düşürecek refleks mekanizmasının başlamasına ve aşırı elektrolit kaybına, hipokalemi ile distal renal tübülünde asidoza sebep olabilir. Üçüncü etkisi ise, ADH etkisi ile antagonist çalışarak idrar konsantrasyonunda defektlere sebep olmasıdır (IVIS, 2014; Laborin, 2009).

#### **Diğer Nefrotoksik Antibakteriyel Maddeler**

Böbrekler üzerinde olumsuz etkileri olabilecek nitelikteki diğer antibakteriyel maddeler ise genel özellikleriyle şu şekilde gösterilebilir (IVIS, 2014);

**Basitrasin:** Parenteral olarak verildiğinde güçlü nefrotoksik olması nedeniyle bu yolla verilmemelidir. Ağız yoluyla uygulandığında emilmez, bu yüzden gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılabilir. Aynı zamanda topikal yolla yaygın şekilde kullanılır.

**Sefalosporin:** Sefaloridin, diğer tüm sefalosporinler içinde en çok nefrotoksik olanıdır. Ara sıra, köpek ve kedilerde akut böbrek yetmezliğine sebep olduğu da kaydedilmiştir. İlaç konsantrasyonunun artışı, renal kortekste katyon transportunu inhibe eder.

Sefaloridin, membran lipid peroksidasyonu veya nekrozuna öncülük eden kortikal glutatyonu azaltır.

**Penisilinler:** Direk nefrotoksik etkileri bulunmamaktadır. Nefrotoksisite, immune sistem aracılı aşırı duyarlılık olgusuna bağlı olarak gelişir.

**Aminoglikozid antibiyotikler:** Aminoglikozidler, düşük terapötik indeks ile uygulanan hastaların %10-20'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu meydana getirebilirler. Bu etkileri yönüyle gentamisin, tobramisin, amikasin, kanamisin, neomisin ve streptomisin önemlidir.

Aminoglikozidler, glomerüler filtrasyon ile canlı organizmadan atılırlar. Böbrek proksimal tübüleri, aktif olarak aminoglikozidleri biriktirir, devam eden kullanım nefrotoksisite ihtimalini artırır. Nefrotoksisite hastalarının; uzun süren tedavi uygulamaları, önceden varolan böbrek hastalıkları, ilerlemiş yaş, dehidrasyon, diğer nefrotoksik ajan kontaminasyonuna maruz kalma ve diüretik (özellikle furosemid) kullanma gibi risk faktörleri sebebiyle zehirlenme eğilimleri fazladır. Nefrotoksisitede hücresel mekanizma kesin değildir. Ancak; protein sentezinin inhibe edilmesi, fosfolipaz inhibisyonu, mitokondrial aktivitenin değiştirilmesi ve Na- K ATPaz fonksiyonunun önlenmesi söz konusudur.

Gentamisin; sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda ve nefrotoksik özelliklerine rağmen idrar yolları enfeksiyonlarına yönelik geniş kullanım alanı bulur. Böbrek fonksiyonları, tedavi edilen hastalarda yakından izlenmelidir. Böbrek hastalığı veya üriner obstrüksiyon karşısında, diğer ilaçlar tercih edilmelidir. Nefrotoksisitede klinik belirtiler; akut tübüler nekrosis ve akut böbrek yetmezliğidir. Gentamisin nefrotoksisitesi 4 evre içerir:

- Fonksiyonel değişiklik (poliüri, proteinuria, glikozüri),

- Böbrek proksimal tübül hücrelerinin ölümü,  
- GFR (glomerular filtrasyon hızı) 'nin düşmesi,  
- Hücre nekrozu tamamlandığında rejenerasyonun başlaması.

### 3. Karbamatlı Fungisitler

Maneb ve Zineb gibi karbamatlı fungusitler; meyve, bahçe ve zirai uygulamalarda oldukça yaygın olarak kullanılır. Ratlarda, sadece yoğun maruziyet sonrası nefrotoksik ve hepatotoksik etki gösterirler. Bu bileşik için söylenebilecek önemli husus, karbamatlı insektisitlerle karıştırılmasından sakınılmalıdır. Karbamatlı insektisitler, oldukça toksiktir ve asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek etki gösterirler (IVIS, 2014; Tayar ve Yarsan, 2014).

### 4. Ağrı Kesici İlaçlar

Analjezik nefropati, ilk olarak fenasetin, aminoprin, kafein içeren kombine analjeziklerin uzun süreli olarak insan hastalarda tüketimi sonucunda 1953'te belirlenmiştir. O zamandan itibaren, papiller nekroz gelişimi, klasik sendromda karakteristik patolojik bulgu olarak kabul edilir hale gelmiştir (Anderson ve ark., 1975).

Klinik olarak insanlarda analjezik nefropati gelişimi; proteinüri, glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, hematüri, anemi, karın ağrısı ile karakterizedir. Papiller nekroza ek olarak, insan ve hayvanlarda nonsteroid antiinflatuar ilaçların tüketimine bağlı olarak birtakım renal sendromlar meydana gelebilir (Collins ve ark., 1983).

Non-steroid anti-inflatuar ilaçlar (NSAID), çeşitli kimyasal yapılara sahip farmakolojik olarak aktif ajanların geniş bir yelpazesini oluşturmaktadırlar. Tüm NSAID'ler, anti-inflatuar özelliklerine yönelik, prostaglandin sentezi için gerekli bir enzim olan siklooksijenaz

bulundurmak gibi ortak mekanizmalara sahiptirler (IVIS, 2014).

Prostaglandinler (PG'ler), 20 karbonlu esansiyel yağ asitlerinden (en önemlisi araziidonik asit) oluşurlar. Böbrekte, vazodilatör etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin); vazokonstruktif madde içeren anjiyotensin II, nörepinefrin ve antidiüretik hormon tarafından stimüle edilir. PG'lerin vazodilatasyon için önemli fizyolojik rolü; böbrek üzerindeki vazoaktif maddelerin baskılayıcı etkilerini hafifletmek ve yeterli kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızını sağlamaktır. PG'lerin bu hafifletme işleminde, böbrek fonksiyonunu kontrol etmek önemli rol oynar, ama belli patofizyolojik durumlar süresince, damarlarda genişlemeyi sağlayacak PG sentezi, yeterli böbrek perfüzyonu ve fonksiyonunu korumak için gereklidir (Stillman, 1984).

Çeşitli akut böbrek fonksiyon bozuklukları, NSAID kullanımı ile ilişkilidir. Bu durumda yaygın olarak; akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi, akut intersitisyel nefritis ve/veya proteinüri görülür.

Analjezik nefropati, öncelikle bu ilaçların farmakolojik etkisini uzatır (böbrek tarafından üretilen prostaglandinin inhibisyonu ile). Böbrekte, PGE2 ve PGI2'nin öncelikli fonksiyonu; kongestif kalp yetmezliği, su eksikliği gibi durumlarda vazodilatasyondur. Diğer fonksiyon ise, böbrek otoregülasyon mekanizmasının korunmasını sağlamaktır. NSAID'ler tarafından prostaglandin sentezinin inhibisyonu; aynı zamanda intersitisyel nefritise, elektrolit dengesizliğine ve su eksikliğine yatkınlık sağlar. NSAID'lerin aldosteron benzeri etkisi yüzünden büyük olasılıkla diüretik direncine; bunun yanı sıra PG sentezinin inhibe edilmesi antidiüretik etkiye ve PG sentez inhibisyonu da suyun tutulması ve vazopressin etkisinin artmasına sebep olur (IVIS, 2014).

## 5. Nefrotoksik Bitkiler

### Vitamin D içeren bitkiler

*Cestrum diurnum*: *Solanaceae* familyası üyesidir (Beasley, 1999; Kaya, 2018). Bulunduğu familyanın diğer üyelerinin tersine, *C. diurnum*'un zehirliliği içeriğinde bulunan 1,25-dihidroksi-vitamin D-glikozid'den dolayıdır. *C. diurnum*'un kuru yapraktaki aktivitesi yaklaşık 3.0 - 10<sup>3</sup> IU vitamin D/kg'dır.

Etkilenen atlarda 2- 6 aylık periyotta kilo kaybı görülür. Hayvan katılaştır, hareket etmeye isteksizdir, kısa boyluluk gelişir, sallanarak dalgalı yürüyüş gözlemlenir. Fleksör ve asıcı ligamentler palpasyonda aşırı duyarlılık gösterir. Hafif kamburluk gözlenir. Yüksek nabız ve solunum sayısı dikkat çeker. Klinik bulgular uzayabilir ve yıllarca sürebilir. Etkilenmiş hayvanlarda, serum kalsiyumu artar (11.4 - 16.7 mg/dl), ancak serum fosforu normaldir.

Sığırlarda belirtiler atlardakine çok benzer. İlerleyici topallık ve kronik zayıflık hakimdir. Serum kalsiyumu değeri  $\geq 14$  mg/dl'den yüksektir.

Atlarda hipervitaminosis D'den dolayı yumuşak doku mineralizasyonu (kireçlenme); arterlerde (aorta 2 - 3 kat) kalınlaşma, ligamentlerde ve tendonlarda yaygın şekilde görülür. Ön ayak fleksör tendonlarda kalsinoz, pelvik bölgeye göre daha fazla görülür. Bacakta asıcı ligamentlerde kireçlenme oluşur. Böbrek ve akciğerde kalsifikasyon, bu hastalıkta karakterize değildir. Sol atrium, diğer kalp bölümlerine göre daha çok kireçlenme gösterir. Generalize osteoporoz tablosu rapor edilmiştir. Anormal derecede zayıflama dikkat çeker (Kaya ve Pirinçci, 2002; Yarsan, 2016).

Sığırlarda osteoporoz ve paratiroid öncül hücre ve hiperplazi dikkat çeker. Tendon, ligament ve damarlar yumuşak doku kalsinozu görülür. Böbreklerde glomerüler fibrosis ve intersitisyel



fibrosis meydana gelir. Adrenal bezin zona glomerulosa'sında hiperplazi oluşur (Gil ve ark., 2006).

***Solanum malacoxylon***: *S. malacoxylon* bitkisinin tohum ve yaprakların ağız yolu ile alınmasıyla hastalık şekillenir (Beasley, 1999; Kaya, 2008). Bu bitki; 1,25-dihidroksi-vitamin D' ye benzer molekül içerir. Glikozid, vücut içinde vitamin D'nin aktif formuna yapışarak tutunur. Vitamin D'nin aktif formu, *S. malacoxylon*'nun kuru yapraklarında yaklaşık her kg için  $1.3 \times 10^5$  IU vitamin D içerir. Diyetle yaklaşık %1.5 - 3.0 oranında bulunan *S. malacoxylon*, kalsinoza neden olmaktadır.

Koyun, sığır, deneysel olarak diğer hayvanlar da duyarlıdır. Yetişkin inekler, buzağılara göre daha duyarlıdır.

Kaydedilen klinik bulgular içinde; gittikçe artan zayıflık, eklemelerde sertlik ve güçsüzlük bulunmaktadır. Serum kalsiyumunda artış meydana gelir (buna ilaveten serum fosforu da artar). Aortik kalsifikasyona ilaveten büyük ve küçük kan damarlarında da kireçlenme meydana gelir. Kalpte, akciğerlerde ve böbreklerde mineralizasyon gelişebilir. Hiperostoz ile kemiklerde kalınlaşma meydana gelebilir. Koyu bazofilik bant (çoğunlukla mukopolisakkaritler), yeni oluşan ile önceden mevcut kemik dokuyu birbirlerinden ayırır (Beasley, 1999; Kaya ve Pirinçci, 2002).

### Çözünabilir Oksalat İçeren Bitkiler

***Beta vulgaris*** : Pancar, şeker pancarı, yemlik pancar, pancar sineği, pazı. Karabuğdaygiller ailesindedir. Nitrat, oksalat ve muhtemelen başka toksik maddeler de içerir.

Hasat edilen şeker pancarı ve pancarların yenmesi, çiftlik hayvanlarında ani ölümlere sebep olabilir. Kuru maddede, %88'in üzerinde  $KNO_3$

konsantrasyonuna sahiptir. 2,4-D ile tedavi edildiğinde, nitrat konsantrasyonunda düşüş olabilir. Oksalat konsantrasyonu %12'nin üzerinde olabilir. Bitkinin solarak canlılığını yitirmesi, toksisitesini azaltır ancak oksalat içeriği etkilenmez.

Hayvan Pancarı süt sığırlarında, hipokalsemi ile artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Koyunlarda, pancarın tüketilmesinden sonra rumen amonyak seviyesinde artış gözlenir. Ancak, rumen asidozunun oluşması göz önünde bulundurulmalıdır (Beasley, 1999; Yarsan, 2016).

**Ravent – Rhubarb**: Polygonaceae (Karabuğday) ailesindedir. 15-76 cm yüksekliğinde, şişman, çok yıllık bir bitkidir. 20-50 cm uzunluğunda ve 20-40 cm genişliğindeki yapraklar kalp şeklindedir (Beasley, 1999). Oksalik asit, kalsiyum ve potasyum oksalat içerir.

Bütün çiftlik hayvanları duyarlılık gösterir. Oksalik asit aşındırıcıdır ve maruz kalınması deride ve gastrointestinal kanalda hasara sebep olur. Yaprak jilet gibi keser bu yüzden yenilmemelidir ve yaprak sapı yeterli miktarda zehir ihtiva eder. Pişirme işlemi, toksini hasara uğratmaz. Yaprakları yiyen domuzlarda ölüm gözlemlenmiştir. İnsanlarda oldukça küçük miktardaki yaprağın yenmesi oldukça zehirlidir. Bu bitki, bir bahçede yada yeşillik bir alanda bulunabilecek en zehirli bitkilerden biridir (Beasley, 1999; Yarsan, 2016).

Hemoraji, özellikle alt nefronda oksalat nefrosis, dilate tübüller ve epitel dejenerasyonu dikkat çeker. Gastrointestinal kanalda aşınma ve ödem oluşur.

Sağaltımda ağız yoluyla kireç suyu (kalsiyum hidroksit), süt, kalsiyum glukonat veya kalsiyum laktat verilmelidir. Çırpınma, koma, şiddetli korazyon veya diğer kontraendikasyon yoksa kusturucu kullanılabilir. Eğer herhangi bir korozif

etki oluşmamışsa, aktif kömür veya tuzlu müsil de yararlı olacaktır. Tedavi sonrasında gastrointestinal etkiler devam ediyorsa, süt gibi bir yatıştırıcı tatbik edilebilir. Hayvan; elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği ve özellikle hipokalsemi yönünden izlenmelidir (Beasley, 1999; Kaya ve Pirinçi, 2002).

**Sarcobatus - Siyah Greasewood:** *Sarcobatus vermiculatus* - Siyah greasewood. Chenopodiaceae (kazayağı) ailesindedir. Sodyum ve potasyum oksalat içerir.

Koyunlar, sığırlara oranla daha duyarlıdır. Toplam oksalat konsantrasyonu kuru ağırlığın % 10-20'si arasında değişir. Oksalat içeriği en çok yapraklardadır. Sığırlar nadiren zehirlenir. Bitki, yaz sonunda en yüksek oksalat konsantrasyonunu içerir (Beasley, 1999; Yarsan, 2016).

**Amaranthus spp. – Kazayağı- domuzotu – horoz ibiği:** Bitki tek yıllık, 20-100 cm boyunda olup, bitki sapı açık yeşil veya az ve çok kırmızımsı, bitki dik ve dallı görünümündedir. Sap ve dallar az veya çok tüylü, yapraklar uzun damarlı, yumurta şeklinde sivri, gri-yeşil renkte, çiçek kümesindeki çiçekler oldukça sık, küme şeklinde kümeler iridir. Meyve elips şeklinde, yanlardan basık, birazcık çiçek yaprağından daha kısa olup, tohum mercimek şeklinde, siyah ve parlaktır. Uygun koşullarda 1 milyondan fazla tohum oluşturabilir (Anonim, 2013).

Böbrekte perirenal ödem ve nefroza neden olurlar.

Oksalat (kuru ağırlığın %30'u üzeri): Yapraklarda 3 kat daha fazla oksalat vardır.

Nitrat (konsantrasyonu yaşam evrelerine göre % 0.04 ile 2.9 arasında değişir): Yeşil bitkiler, hızlı büyüme dönemlerinde %0.066 KNO<sub>3</sub> içerir. Bitkiler, nem kaybı yüzünden solgunlaşır (%2.874 KNO<sub>3</sub> içeriği sebebiyle).

Sıklıkla domuzlar zehirlenir. Gelişmekte olan buzağular, sığırlar ve koyun duyarlı türlerdir (Beasley, 1999; Kaya ve Pirinçi, 2002).

Domuzlarda; periferik ödem sık görülür. Bitkinin yenmesinden 5-10 gün sonra güçsüzlük, titreme ve ayağını yere vurma gibi bulgular gözlemlenir. Etkilenen domuzlar uyanık ve iştah genellikle başlangıçta iyidir. Daha sonra sternal yatma, özellikle arka bacaklarda kısmi felç görülür. Karın genellikle şişmiştir. Genellikle domuzlarda daha sonra koma gelişir ve klinik bulguların başlamasından 48 saat sonra ölümler. Ölüm insidensi % 5 – 50 arasındadır.

Sığırlarda ayrıca; nefroz, nefes darlığı ve depresyon oluşabilir (Beasley, 1999; Yarsan, 2016). Perirenal bağ dokusunda retroperitoneal ödem birçok hayvanda en çarpıcı bulgudur. Ödem genellikle ventral karın duvarı ve perirektal bölgede bulunur. Böbreklerin boyutu normal yada küçüktür ve subkapsüler peteşiler ve solukluk dikkat çeker. Ödem sıvısı kanlı olabilir. Proksimal tübülde, dejenerasyon ve nefrozis dikkat çeker. Tübüllerde çok sayıda oksalat kristali birikimi dikkat çeker. Buzağular, toraks ve periton boşluğunda daha fazla serbest sıvıya (saman renkli) sahip olma eğilimindedirler. Renal tübüler nekroz ve kortikal ödem oluşur.

**Meşe (Quercus–Oak):** Fagaceae (Kayngiller) ailesindedir. Ülkemizin hemen her bölgesinde türlerine bağlı olarak yayılış gösterir. 25 m boya ve 2 m çapa erişebilen geniş tepeli ağaçlardan, 3-5 m boya sahip çalılara kadar değişen türleri vardır. "Palamut" adı verilen silindirik meyveleri bir kadeh içinde yer alır. Odunlarının anatomik özelliklerine göre kırmızı meşeler, ak meşeler ve her dem yeşil meşeler olmak üzere üçe ayrılan meşelerin 18 türü bulunmaktadır (Koyuncuoğlu, 2014; Yarsan, 2016).

Toksik maddeler tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel etkenler, gallik asit ve tannik asittir. Sığır, koyun, keçi, tavşan, tavuk, kobay ve seyrek olarak atlar duyarlı türlerdir. Domuz da oldukça duyarlıdır. Tüm meşe çeşitleri, potansiyel olarak toksik olarak düşünülmelidir. Tomurcuklar, küçük yapraklar, çiçekler ve sapları lezzetli ve zehirlidir. Yaprakları olgunken daha lezzetli olur ve hayvanlar için zehirli olma olasılığı daha düşüktür. Yaprakları ve tomurcukları, genç olduğunda zehirlenme vakalarının çoğu bu dönemde meydana gelir. Hayvanların, bitkinin yapraklarını veya tohumlarını yemesi ile 2-4 hafta sonra klinik zehirlenme bulguları görülmeye başlar. Hayvanlar ayrıca, içme suları içine meşe yaprakları daldırılmış suları içmeleri sebebiyle de zehirlenebilirler (Beasley, 1999; Kaya ve Pirinççi, 2002).

Abdominal ağrı, kabızlık, aşırı susama, ödem, depresyon, sık sık ürinyasyon, kanlı ishal, hızlı ama zayıf nabız, BUN- keratin-potasyum seviyesinde artış meydana gelir. Subakut olgularda; rumende atoni, küçük ve sert dışkı, bazen dışkıda kan ve siyah katranımsı ishal meydana gelebilir. Anoreksi, ilerleyici zayıflama, güçsüzlük, halsizlik dikkat çeker. Hızlı ve zayıf nabız, öksürük, kuru ağız, normal altı bir vücut ısısı, işlerde aşınma meydana gelir. Son olarak; kuyruk ve perineum siyah dışkı ile lekelenir. Hemorajik enteritis oluşur. Kanlı dışkı, difteri ile ilgili membranlar ihtiva eder. Yükselen üre keratin seviyesi, böbrek hasarı olduğunun göstergesidir. Böbrek klirensi zayıflar ve idrar koyu renge dönüşebilir. Son olarak tüm bu klinik bulgular eşliğinde, 24 saat içinde ölüm meydana gelir (Beasley, 1999; Yarsan, 2016).

**Lilium (Zambak) ve *Hemerocallis* spp.:** Bahçelerde ve evlerde süs bitkisi olarak yetiştirilmektedirler (Beasley, 1999, Anonim, 2014). Zehirlenme vakaları,

kediler için kaydedilmiştir. Diğer evcil hayvanların duyarlı olup olmadığına yönelik bir çalışma yada bilgi bulunmamaktadır.

Kedilerde lilium bitkisinin yada güngüzeli bitkisinin yapraklarının yenmesi sonucu zehirlenme ile karşılaşıldığı kaydedilmiştir. Zehirlenme, bitkinin yenmesinden 96 saat sonra, kedilerde sindirim sistemi rahatsızlıkları, azalmış aktivite ve ilk 48 saat içinde böbrek yetmezliğini takiben iştahsızlık ile kendini gösterir. Hayvan tedavi edilmediği takdirde, yüksek mortalite oranlarının görüldüğüne dikkat edilmelidir (Beasley, 1999; Kaya, 2008).

## 6. Nefrotoksik Mikotoksinler

### Okratoksin

Okratoksinler, *Aspergillus* ve *Penicillium* mantarlarından izole edilen bir seri metabolitten oluşmaktadır. Okratoksin A, B, C, D ile metil ve etil esterler izole edilmiştir. Okratoksin A'nın, şimdiye kadarki en toksik ve en yaygın okratoksin olduğu düşünülmektedir (Beasley, 1999; Yarsan, 2013).

Okratoksin A'nın; Danimarka, İsveç ve ABD'de görülen domuz nefropatisinin kaynağı olduğu tahmin edilmektedir. *Penicillium viridicatum* tarafından 4 °C'nin altında ve % 18.5-40.4 nem içeriğinde olur. Danimarka'da domuz nefropatisi salgını sırasında, arpada % 50 üzerinde 0,2 ppm miktarda saptanmıştır, 0.2 ppm domuzlarda deneysel nefropatiye neden olabilir.

Hayvancılık için potansiyel bir tehlikedir. Toksikite; domuz, ördek, tavuk, hindi ve köpeklerde görülmüştür.

Aflatoksin, sitrinin veya penisilik asit ile (yada diğer mikotoksinlerle) sinerjistik veya ilave etki yapabilir. Okratoksin A'nın toksisitesi, yaklaşık olarak okratoksin C'ninkine eşit olmasına rağmen, okratoksin A ile daha yaygın olarak

karşılaşılmaktadır. Okratoksin B, çok daha az toksiktir.

Domuzlar oldukça duyarlıdır. 1-3 mg/kg doz aralığında domuzlarda gastrointestinal ve lenfoid hasara sebep olmaktadır. Domuzlarda okratoksin A, 1 veya 2 mg/kg dozlarda zehirlenme ile 5 - 6 gün içinde ölüme sebep olmaktadır. Domuzlarda aynı zamanda; diyet 1 ppm konsantrasyon, böbrek fonksiyonlarına ilave olarak polidipsi ve büyüme oranında düşmeye sebep olmaktadır. Domuzlarda, 0.2 ppm'den daha az okratoksin içeren diyet tüketimi sonucu, mikroskopik olarak böbrek lezyonları saptanabilir

Sığırlar, rumen florası gelişene kadar okratoksin A'ya oldukça duyarlıdır, daha sonrasında oldukça dirençlidirler. 30 günlük buzağılarda, 0.1 - 0.5 mg/kg/gün dozda verilen okratoksin, poliüri, merkezi sinir sistemi depresyonu, kilo alımında azalma ve idrarda düşük özgül ağırlık ile dehidratasyona sebep olur.

Köpeklerde 3 mg/kg'lık miktar akut zehirlenmeye sebep olur. Köpeklerde; 0.2-0.4 mg/kg'lık doz 10 - 14 gün üzerinde klinik bulguların gelişmesine sebep olurken, 21 gün 0.1 mg/kg'lık uygulama herhangi bir semptomu sebep olmamaktadır.

Ratlarda, 70 µg/kg (5 gün/hafta) doz 2 yıl boyunca uygulandığında, ağırlık artışında azalma, idrar konsantrasyonunda azalma, böbrek ağırlığında azalma ve renal tübüler epitelyal hasara sebep olmaktadır.

Tavuklar oldukça duyarlıdır. Diyet 1 ppm okratoksin A içeriği, büyüme hızında düşme, böbreklerde genişlemeye sebep olmaktadır (Beasley, 1999).

Okratoksin A'ya akut maruziyet; anoreksi, polidipsi, dehidrasyon ve depresyona sebep olmaktadır. Tekrarlayan vakalarda, ishal de meydana

gelebilir. Öncelikli klinik bulgular; polidipsi, poliüri (dilate idrar)'dir. Sığırdada da benzer bulgular gözükmesine rağmen, domuzda oranla daha az etkilenir. Okratoksin A'ya maruziyet; laboratuvar hayvanlarında böbrek, karaciğer ve meme tümörlerine sebep olur. Hindilerde, okratoksin içeren yemden alınan bir ısırık, hayvanın yemi yemeyi hemen reddetmesine sebeptir, benzer olay tavuklarda da meydana gelir. Kanatlılarda, yumurta verimi düşer ve yumurta kabuğunun kalitesi düşer (Soyuöz ve Özçelik, 2002; Beasley, 1999).

Okratoksin A, çeşitli gıdalarda ve hayvan yemlerinde en sık rastlanan nefrotoksik mikotoksinler arasında yer almaktadır. Gıdalarla vücuda alınan OA, başta albumin olmak üzere serum proteinlerine bağlanarak, vücutta kan yoluyla dolaşmaktadır. Albümin- OA bileşeni şeklinde böbreklerde glomerüler membranları geçip, proksimal tübüler hücrelerde pinositoz vasıtasıyla birikmektedir. Uzun süreli birikimi, OA'nın nefrotoksik etkisini arttırmaktadır. Sonuçta hayvan deneylerinde OA'ya bağlı elde edilen nefropatik bulgular ile insanlarda spontan olarak gözlenen okratoksikozis bulgularının benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Özçelik ve ark., 1998).

### Sitrinin

Sitrinin, özellikle böbrekleri etkiler ancak klinik toksik etkisi tam olarak bilinmemektedir (Beasley, 1999; Yarsan, 2013; Tayar ve Yarsan, 2014).

Penicillium, Aspergillus ve Monascus türleri tarafından seconder metabolit olarak üretilen sitrinin ilk olarak 1931 yılında *Penicillium citrinum*'dan izole edilmiştir. Yüksek antibakteriyel aktivitesi nedeniyle önce antibiyotik olarak kabul edilen sitrinin, sonradan memelilerde nefrotoksik, hepatotoksik, mutajen ve teratojen etkileri saptanınca mikotoksinlere dahil edilmiştir. Sitrinin gıda ile yemlerde çoğunlukla

Okratoksin A ile birlikte oluşmakta ve doğal kontaminant olarak bulunmaktadır. Toksikolojik ve patolojik olarak da benzerlikler gösteren bu iki mikotoksin teratojenite ve malignite üzerine yapılan çalışmalarda birlikte test edilmektedir (Nizamlioğlu ve ark., 2010; Yarsan, 2013)

Sitrinin ve OTA'nın domuzlarda böbrek bozukluğu yapan mikotoksinler arasında, bulunduğu, Danimarka'da görülen domuz nefropatisinden OTA ile birlikte sitrininin sorumlu tutulduğu belirtilmiştir. Birçok araştırmacı tarafından da fareler, sığırcılar, kobaylar, tavşanlar, kümes hayvanları, köpekler ve domuzlarda nefrotoksik etkili olduğu rapor edilmiştir. Sitrininin çeşitli memelilerin hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri olabileceği de bildirilmiştir. Nitekim bazı bilimsel raporlarda da sitrininin insanlarda kanserojenik etkisinin olabileceği ve OTA ile birlikte geliştiğinde kanserojenik etkiyi arttırabileceği bildirilmektedir (Nizamlioğlu ve ark., 2010).

Okratoksin ile bir arada bulunması ve/veya etkileşmesi sonucunda toksisite potansiyelinde artış şekillenir. Ayrıca, patulin ve oksalik asit gibi diğer toksinlerle de bir arada bulunup etki gösterebilirler (Beasley, 1999).

### 7. Nefrotoksikite Sebep Olan Diğer Maddeler

**Etilen Glikol:** Zehirlenme sonucu genişlemiş tübüller, hasarlı tübülo-epitelyal hücreler, kalsiyum oksalat kristallerinin birikmesi, oksalat ve hippurat kristalleri gözlemlenir. Asidozdan veya maddenin ağızdan alınmasından sonra karşılaşılan ilk problem, böbrek yetmezliğidir. Genellikle, hayvan akut olarak zehirlenmişse, etilen glikolün zamanla çözünmesi ile böbrek üzerine etkiler başlar, ancak bazı vakalarda kronik böbrek yetmezliği de şekillenebilir (IVIS, 2014; Tayar ve Yarsan, 2014).

**Oksalik Asit:** Seyrek olarak karşılaşılmamasına rağmen, evcil hayvanlarda bu toksik madde zehirlenmelere veya ölümlere sebep olabilir. Etkilerinin gastrointestinal sistemde görülmesi beklenirken, oksalat kristalleri ve oksalat; böbrek bozukluğu ve akut hipokalsemi ile ölüme sebep olur (IVIS, 2014).

### KAYNAKLAR

- Anonim, (2009). Sulfonamidler, Erişim adresi: [http://www.mikrobiyoloji.org/TR/ Genel/ BelgeKardes.aspx], Erişim tarihi: 08.06.2014.
- Anonim, (2013). Erişim adresi: [http://www.turkiyeherboloji.org.tr/Ot\_detay.asp?i d= 25 2013], Erişim tarihi: 09.07.2014.
- Anonim, (2014). Güngüzeli (Hemerocallis), Erişim adresi: [http://www.agaclar.net/ forum/soganli-ve- yumrulu-bitkiler/18978.htm], Erişim tarihi: 10.07.2014.
- Anderson, R.J., Taher, M.S., Cronin, R.E., McDonald, K.M., Schrier, R.W. (1975). Effect of beta-adrenergic blockade and inhibitors of angiotensin II and prostaglandins on renal autoregulation. Erişim adresi: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 813531?dopt= Abstract], Erişim tarihi: 10.07.2014.
- Asri, F., Sönmez, S., Çitlak, S. (2014). Kadmiyumun Çevre ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri, Erişim adresi: [http://www.batem.gov.tr/yayinlar/derim/2007/32- 39.pdf], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Beasley, V., (1999). Nephrotoxic Metals and Inorganics, Erişim adresi: [http://www. ivis.org/advances/Beasley/Cpt6B/chapter\_frm.asp ?LA=1], Erişim tarihi: 10.06.2014.
- Beasley, V. (1999). Nephrotoxic Mycotoxins, Erişim Adresi: [http://www.ivis.org/ advances/Beasley/Cpt6E/chapter\_frm.asp?LA=1], Erişim Tarihi: 05.07.2014.
- Beasley, V. (1999). Nephrotoxic Plants, Erişim Adresi: [http://www.ivis.org/ advances/ Beasley/Cpt6D/chapter\_frm.asp?LA=1], Erişim tarihi: 10.06.2014.
- Collins LG, Tyler DE. (1985). Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: description of the syndrome and its prevention with synthetic prostaglandin E2. Erişim adresi: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/3862357?dopt=Abstract], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- DDSYB, (2013). İnorganik maddelerle zehirlenmeler, Bakır zehirlenmesi, Erişim adresi: [http://www.denizlidsyb.org.tr/index.php?icerik=4 57], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Gil, S., Dallorso, M., Horst, R. (2006). Screening of Vitamin D activity (VDA) of Solanum glaucophyllum leaves measured by radioimmunoassay (RIA), Erişim

- adresi:[<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Güley, M., Vural, N., (1976). Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Sayfa: 344, Erişim adresi: [<http://kitaplar.ankara.edu.tr/dosyalar/pdf/328.pdf>], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Healthy, (2014). Borik Asit Zehirlenmesi Belirtileri, Erişim adresi: [<http://tr.265health.com/conditions-treatments/poisoning/1017045474.html>], Erişim Tarihi: 10.06.2014.
- IVIS, (1999). Introduction to the Toxicology of the urinary system, Erişim adresi: [[http://www.ivis.org/advances/Beasley/Cpt6a/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Beasley/Cpt6a/chapter_frm.asp?LA=1)], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- IVIS, (2014). Nephrotoxic Organic Compounds, Erişim adresi: [[http://www.ivis.org/advances/Beasley/Cpt6C/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Beasley/Cpt6C/chapter_frm.asp?LA=1)], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- İDH, (2008). İstinye Devlet Hastanesi Zehirlenme Tedavi Rehberi, Revizyon No/Tarihi:00, Erişim adresi: [[http://www.idh.gov.tr/bim/docs/prs\\_zehirlenme\\_rehberi.pdf](http://www.idh.gov.tr/bim/docs/prs_zehirlenme_rehberi.pdf)], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Kaya, S., Pirinççi, İ., (2002). Bitkisel Zehirler. Alınmıştır: Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji, Baskı:2. Ed: S. Kaya, İ. Pirinççi, A. Bilgili, Ankara: Medisan s:285.
- Kaya, S. (2008). Tıbbi Botanik ve Tıbbi Bitkiler, Baskı:1. Ed: S. Kaya, Ankara: Medisan.
- Koyuncuoğlu, (2014). Ağaç türlerimiz, Erişim adresi: [<http://www.koyuncuoğlu.com.tr/Upload/Pdf/Agacturlerimiz.Pdf>], Erişim Tarihi: 10.06.2014.
- Laborin, L., Vargas, C. (2009). Amphotericin B: side effects and toxicity, Erişim adresi: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836985>], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Nizamlioğlu, N., Çon, A. (2010). Gıda ve Yemlerde Önemli Mikotoksinler: Sitrinin, Sitreoviridin ve Sterigmatosistin, Erişim Adresi: [<http://academicfoodjournal.com/archive/2010/5/29-36.pdf>], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Özçelik, N., Soysal, D. (1998). Okratoksin A: Endemik nefropati ile ilişkisi, Erişim adresi: [<http://www.geneltip.org/upload/sayi/17/GTD-00103.pdf>], Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Polatlı, M. (2003). Toksik gaz inhalasyonu, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Solunum Dergisi, 6:244-256, Erişim tarihi: 11.07.2014.
- Soyuöz, M., Özçelik, N. (2002). Okratoksin A'nın Toksik Etkileri ve Eliminasyonu, Erişim adresi: [<file:///C:/Users/ECE/Downloads/tipbil22-4-15.pdf>], Erişim tarihi: 10.07.2014.
- Stillman, M.T., Napier, J., Blackshear, J.L. (1984). Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the kidney. Erişim adresi: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6369029?dopt=Abstract>], Erişim tarihi: 10.06.2014.
- Tayar, M., Yarsan, E. (2014). Veteriner Halk Sağlığı. Dora Yayıncılık. Bursa. ISBN: 978-605-4798-63-6.
- Yarsan, E. (2013). Mikotoksinler; Önemi, Önlenmelerine Yönelik Uygulamalar ve Kalıntı Sorunu. Ordu'da Gıda Güvenliği Dergisi, 19, 47-51.
- Yarsan, E. (2016). Evcil Hayvanlarda Zehirli Bitkiler ve Türkiye'deki Dağılımları. Editör: Prof.Dr.Ender Yarsan. Güneş Kitabevi, Ankara. ISBN: 978-975-277-642-5.
- ZE, (2014). Zehirsiz ev klavuzu- Borat, Erişim adresi: [<http://www.zehirsiz.com/etiket-okuma-kilavuzu/kilavuz/>], Erişim tarihi: 11.07.2014.