



Kahramanmaraş Sütçü İmam University

Journal of Engineering Sciences



Geliş Tarihi : 30.11.2022
Kabul Tarihi : 23.01.2023

Received Date : 30.11.2022
Accepted Date : 23.01.2023

BALKAN ENDEMİK NEFROPATİSİ ETİYOLOJİSİNDE ARİSTOLOKOLİK ASİT ve LİNYİT HİPOTEZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION of ARISTOLOCHOLIC ACID and LIGNITE HYPOTHESES on the ETIOLOGY of BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY

Ayça DOĞRUL SELVER (ORCID: 0000-0002-9003-5439)

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Jeoloji Mühendisliği Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayça DOĞRUL SELVER, aycaselver@ksu.edu.tr

ÖZET

Balkan Endemik Nefropatisi (BEN), Balkanlar'da 1950'li yıllarda tanımlanmış, kronik bir böbrek rahatsızlığıdır. Bulgaristan, Romanya ve Sırbistan gibi ülkelerde Pliyosen yaşlı kömür yataklarının ve BEN'li alanların yayılımının aynı olması sebebiyle BEN etiyojisi için linyit etkisi öne sürülmüştür. Bu hipotez, kömür ile ilişkili olan yeraltı suyunun linyitleri yıkayarak yapılarındaki toksik organik maddeleri bünyesine aldığı, bu suyun arıtılmadan kullanılmasıyla BEN geliştiğini önerir. Sonraki çalışmalar, bu hipotezin zayıf yanlarını ortaya çıkarırken, nefrotoksik/kanserojenik bazı toksinlere (Aristolokolik Asit ve Okratoksin; AA ve OTA) çeşitli yollarla maruz kalınmasının BEN etiyojisinde önemli rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.

Linyit hipotezini zayıflatan en önemli bulgu, Pliyosen linyit yataklarının bulunduğu diğer ülkelerde benzer böbrek rahatsızlıklarının görülmemesidir. Benzer şekilde, BEN etiyojisi sadece AA ve OTA'ya maruz kalmakla da açıklanamamıştır. Tek faktörlü etiyojiyi zayıflatan en temel noktalar şunlardır: BEN-endemik bölgelerde yaşayan tüm bölge sakinlerinin hastalanmaması, BEN hastası olan bir evdeki tüm aile bireylerinin hastalanmaması ve kadınların erkeklere oranla daha fazla hastalanması.

Sonuç olarak, yaygın olarak kabul edilen görüş, BEN gelişiminde çok faktörlü etiyojinin etkin olduğudur. Çok temel olarak, linyit kaynaklı PAH'ların veya fenollerin, antropojenik kökenli fitallerin ve AA'nın toksik etkilerinin birleşmesi ve genetik yatkınlık gibi sebeplerle hastalığın geliştiği kabul edilmektedir. Bu çalışmada, BEN hastalığı ile linyit ve aristolokolik asit arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar derlenmiştir.

Kelimeler: Balkan endemik nefropatisi, linyit yatakları, poliaromatik hidrokarbonlar, aristolokolik asit

ABSTRACT

Balkan Endemic Nephropathy (BEN) is a chronic kidney disease defined in the Balkans in the 1950s. When it was observed that the distribution of Pliocene coal beds and the areas with BEN was the same in Balkan countries, the lignite hypothesis was proposed for the etiology of BEN. This hypothesis proposes that groundwater washes the lignites and absorbs toxic organic substances which results in developing BEN if this water is used. Studies revealed the weaknesses of lignite hypothesis, and showed that exposure to Aristolocholic Acid and Ochratoxin (AA and OTA) may play a role in the etiology of BEN.

The absence of kidney disorders in other countries with Pliocene lignites is the most important finding that weakens the lignite hypothesis. Similarly, the etiology of BEN could not be explained by exposure to AA and OTA alone. The main weaknesses of single-factor etiology are: Not all residents living in BEN-endemic areas develop BEN; not all family members in a household with BEN develop BEN, and women are prone to develop BEN. In conclusion, multifactorial etiology is effective in the development of BEN. In this study, studies examining the relationship between BEN and the lignite and aristolocholic acid hypotheses were compiled.

ToCite: DOĞRUL SELVER, A., (2023). BALKAN ENDEMİK NEFROPATİSİ ETİYOLOJİSİNDE ARİSTOLOKOLİK ASİT VE LİNYİT HİPOTEZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 26(2), 562-572.

Keywords: Balkan Endemic Nephropathy, lignite beds, poliaromatic hydrocarbons, aristolocholic acid

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), etiyojisi (sebebi) bilinmeyen kronik böbrek hastalığı (chronic kidney disease of unknown etiology; CKDu) kapsamına aldığı pek çok hastalık Balkan Ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Tunus ve Sri Lanka gibi pek çok ülkede tanımlanmıştır. CKDu, Balkan Ülkeleri'nde Balkan Endemik Nefropatisi (BEN), Japonya'da *Itai-Itai* adını alırken, Orta Amerika Ülkeleri'nde Mesoamerican nephropathy ve Hindistan'da Uddanam nephropathy adını alır (Chandrajith vd., 2011; Ganguli, 2016; Wesseling vd., 2013). CKDu hastalıkları için kurşun, kadmiyum veya diğer ağır metallerle kirlenmiş tarım ürünlerinin kullanımı, toksinlere maruziyet, sigara kullanımı gibi farklı sebepler öne sürülmüşse de adından da anlaşılacağı gibi bu böbrek hastalıklarının sebebi kesin olarak belirlenememiştir.

BEN, 1956 yılında ilk olarak bir Bulgar nefrolog olan Yoto Tanchev tarafından tanımlanmıştır (Tanchev, Evstatiev, Dorosiev, Pencheva ve Tsvetkov, 1956) ve kronik böbrek yetmezliğine yol açan interstisyel nefrit olarak tanımlanır. İlk olarak Bosna Hersek, Bulgaristan, Hırvatistan, Romanya ve Sırbistan gibi Balkan ülkelerinde tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu kırsal bölgelerde tanımlanan BEN (Feder, Radovanovic ve Finkelman, 1991; Grollman ve Jelakovic, 2007; Maharaj, Orem, Tatu, Lerch ve Szilagyı, 2013; A. Pfohl-Leskowicz, Petkova-Bocharova, Chernozemsky ve Castegnaro, 2002), uzun yıllar bu bölgelerde, sınırlı kalmaya devam etmiştir. Pan-Endemik Nefropati (PEN) terimi ise Balkan ülkeleri dışında görülen ve linyit yatakları ile ilişkilendirilmiş BEN benzeri hastalıklar için ilk olarak Orem vd. (2007) tarafından önerilmiştir.

BEN'in başlangıcı ve hastalık tanısının konması arasında uzun bir süre olduğu için hastaların genellikle 50'li ve 60'lı yaşlarda tanı aldığı ve endemik bölgede en az 20 yıl geçirmiş olmaları halinde hastalandıkları belirlenmiştir (Karmaus vd., 2008; Orem, Feder ve Finkelman, 1999). Hastalığın en önemli belirtilerinin arasında şiddetli anemi, idrarda *beta 2-mikroglobulin yüksekliği*, total protein ve albümin atılımının artması, el ve ayak içlerinin kahverengimsi bakır renk alması olarak belirtilmektedir (Stefanović vd., 1991; Stefanović V, M, R ve P., 2003; Stiborová, Arlt ve Schmeiser, 2016). Ek olarak, kadavra üstünde yapılan çalışmada, diğer kronik böbrek rahatsızlıklarına kıyasla, BEN hastalarının böbrek ağırlıklarının önemli derecede ve simetrik olarak azaldığını belirtilmiştir (Stoyanov, Kobakova, Petkova, Dzhankov ve Popov, 2021).

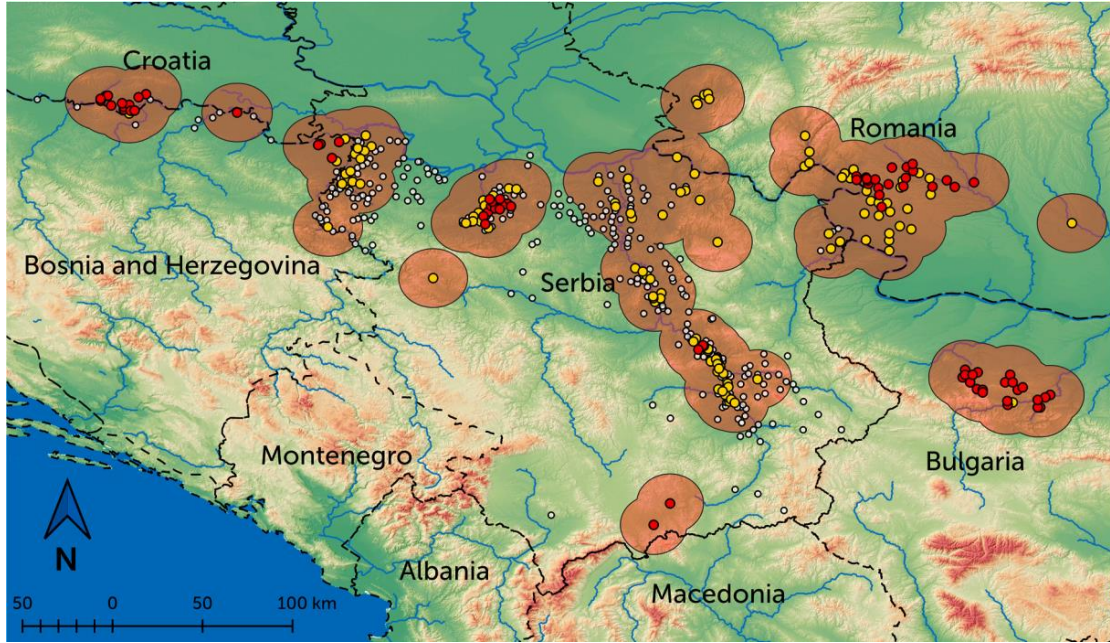
Hastalığın etiyojisi ile ilgili temel olarak üç farklı sebep öne sürülmüştür. Bunlar; (1) Fitotoksinler ve mikotoksinlerle kirlenmiş su ve besinlerin tüketimi (2) Linyit tabakalarından kaynaklı organik ve inorganik kirleticilerle kontamine olmuş yeraltı sularının kullanımı (3) Ağır metaller. Önerilen her bir hipotezin kendine özgü güçlü ve zayıf yönleri olması dolayısıyla BEN etiyojisi hala kesin olarak belirlenememiştir. Örneğin, BEN-endemik olan bir köyün tümünde hastalığın görülmemesi ve BEN'li bir hastanın bulunduğu bir hanedeki tüm bireylerin hastala, hem linyit etkisini hem de toksinlerin gıdalarla ve suyla alınması hipotezini çürütmektedir.

LİNYİT ve BEN İLİŞKİSİ

Balkan Ülkeleri'nde BEN rahatsızlığı tanımlandıktan yaklaşık 40 yıl sonra göze çarpan en önemli nokta, söz konusu BEN- endemik bölgelerin tamamında Pliyosen yaşlı linyitlerin olmasıydı (Feder vd., 1991; Şekil 1). Öncül çalışmalarda BEN'in coğrafi olarak kısıtlı bir alanda bulunması sebebiyle, linyit kaynaklı organik kirleticilerin (özellikle de poliaromatik hidrokarbonların (PAH)), yeraltı suyuna geçtiği ve bu suların artılmamış olarak kullanılmasının BEN'e sebep olduğu kabul görünürken, sonraki çalışmalar hastalığın etiyojisinde başka unsurların da etkin olduğu açıklanmıştır (Maharaj, 2014; Maharaj vd., 2013).

1991 yılında Yugoslavya'da yapılan çalışma, BEN ve linyitlerin ilişkili olabileceğini öneren ilk araştırmadır (Feder vd., 1991). Bu çalışmada BEN-endemik bölgelerde açılmış sığ su kuyularında linyitlerden kaynaklanan PAH ve aromatik aminler gibi suda çözünebilir organik kirleticiler bulunmuş ve buna dayanarak kömür kaynaklı bu kirleticilerin BEN oluşumunda doğrudan etkili olabileceği gibi sadece bir yan etken olarak rol oynayabileceği belirtilmiştir (Feder vd., 1991).

Daha sonraki çalışmada Orem v.d., önce Yugoslavya ve Bosna-Hersek'ten aldıkları kömür örneklerinde su ile yıkama deneyleri yapmış, ayrıca kuyu suyu örnekleri analiz edilmiştir (Orem vd., 1999). Ayrıca, Romanya'dan aldıkları kömür örneklerini metanol ile özütlemiş ve yine kuyu suyu örneklerini analiz etmiştir (Orem, Tatu, Feder, Finkelman ve Lerch, 2002). Bu iki çalışmanın sonunda kömürlerin su ve metanol ile özütlenmesiyle elde edilen ekstraktlardaki organik bileşiklerin aynısı su örneklerinde de bulunmuştur. Öte yandan, her ne kadar BEN- endemik bölgelerdeki sulara organik bileşiklerin konsantrasyonları endemik olmayan bölgelere oranla fazla olsa da, oldukça düşük (ppb, genellikle <1ug/L) seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında Pliyosen linyitlerinden kaynaklanan kirleticilerin BEN etiyojisinde tek önemli etken olduğunun tam bir kesinlikle belirtilmesinin mümkün olmadığı ve daha fazla çalışma gerektiği sonucuna varılmıştır.



Şekil 1. Doğu Avrupa'da BEN Görülen Lokasyonların Haritası (Lukinich-Gruia (2022)'den alınmıştır. Sarı Noktalar Endemik Lokasyonları, Kırmızı Noktalar Yakın Zamanda Endemik Olduğu Belirlenen Lokasyonları, Beyaz Noktalar Potansiyel Endemik Lokasyonları, Kahverengi Alanlar Endemik Alanları Temsil Etmektedir)

Balkan ülkeleri dışında düşük dereceli linyit tabakalarının bulunduğu lokasyonlarda gözlenen BEN benzeri böbrek rahatsızlıkları için Pan-endemik nefropati (PEN) terimi ilk olarak 2007 yılında kullanılmıştır (Orem vd., 2007; PEN terimi daha sonra Finkelman vd., (2021) tarafından Linyit-Su Sendromu olarak kullanılmıştır). Söz konusu bu çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde (Wyoming ve Louisiana'daki linyit sahaları yakınlarından) ve Romanya'da BEN-endemik bölgelerden alınan linyit örneklerinin su ile ekstraksiyonu ve kuyu suyu örneklerinin Tangential Flow Ultrafiltration ile filtrelenmesi yoluyla organik bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler, böbrek hücrelerine verilmiş ve sonuçta böbrek hücrelerinin morfolojisinde değişiklikler ve hücrelerde çoğalma gibi etkiler gözlenmiştir (Orem vd., 2007).

Öte yandan, linyit ekstraktlarının kök hücrelerde değişime ve bozulmaya sebep olduğu fakat buna tam olarak hangi bileşiğin sebep olduğunun bilinemediği de belirtilmiştir (Suciü vd., 2005). Bu bulguya paralel olarak, linyitlerin su ile çözünebilen ekstraktlarının böbrek hücrelerindeki toksisitesi incelendiğinde, önceki çalışmalarda önemle üstünde durulan PAH'ların değil, fenolik bileşiklerin BEN gelişiminde daha önemli olabileceği açıklanmıştır (Ojeda, Ford, Gallucci, Ihnat ve Philp, 2019). Dolayısıyla gelinen son noktada PAH'ların BEN gelişiminde kesinlikle tek sorumlu bileşik grubu olmadığı açığa çıkmıştır.

Romanya'da BEN-endemik olan ve olmayan bölgelerde madenciler ve bölge sakinleri üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışma Pliyosen linyit hipotezini desteklemeyen sonuçlar bulmuştur. Söz konusu çalışmada, kişiler geniş bir sağlık taramasından geçirilmiş, böbrek fonksiyon bozukluklarının belirlenmesi için Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) testine tabii tutulmuştur. Çalışmanın sonuçları, BEN-endemik bölgedeki kişilerde GFR değerinin, kömür işletmelerinin uzun yıllar önce kapandığı veya olmadığı bölgedekilere kıyasla daha yüksek olduğunu yani böbrek fonksiyonlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Çalışmada ayrıca maden işçilerden sadece %0,19'unun diyalize

girdiği, diğer bölge sakinleri arasındaki diyaliz oranının ise %0,6 olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları, maden işçilerinin hem çalışma saatleri boyunca kömürlü formasyondan gelen suları tükettikleri hem de günün geri kalan saatlerinde evlerinde de bu birimlerden gelen suyu kullandıkları için normal kişilere kıyasla kömür kaynaklı (olası) toksik bileşiklere daha fazla maruz kaldıkları, bu nedenle böbrek fonksiyonlarının daha bozuk olabileceği ve BEN rahatsızlığının madenciler arasında daha yaygın olacağı hipotezini desteklememiştir. Kısaca yapılan bu çalışmada, BEN ve kömür tabakaları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Gluhovschi vd., 2011).

Pliyosen linyitlerinden kaynaklanan toksik ve/veya kanserojenik bileşiklerin, BEN gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu kabulü, sadece linyit kaynaklı organik bileşiklerin değil, diğer yan etkenlerin de (toksinler gibi) önemli rol oynadığı görüşünün kuvvet kazanmasıyla zayıflamıştır (Maharaj, 2014; Maharaj vd., 2013). Pliyosen-linyit hipotezinin geçerliliğinin değerlendirildiği kapsamlı çalışmada, endemik bir köydeki tüm bireylerin ve hatta evlerdeki tüm bireylerin hastalanmıyor oluşu (Craciun ve Rosculescu, 1970), kadınların erkeklere oranla daha fazla hastalanması (Chernozemsky vd., 1977) ve linyit yataklarının yaygın olduğu Türkiye ve Yunanistan gibi bazı ülkelerde endemik nefropatinin raporlanmamış olması gibi tartışmalı pek çok nokta değerlendirilmiş ve sonuç olarak BEN gelişiminde çok faktörlü etiolojinin geçerli olduğu ileri sürülmüştür (Maharaj, 2014).

Sadece kömürlerde ve kömür ekstraktlarında değil, kuyu ve kaynak su örneklerinde yapılan çalışmalar da BEN etiolojisindeki çeşitliliği desteklemektedir. Örneğin, Bulgaristan'dan alınan 56 adet içme suyu örneğinde, BEN gelişiminde önemli rol oynadığı öne sürülen, PAH konsantrasyonlarının WHO'nun içme suyu kriterlerinden yüksek olmadığı ve BEN-endemik olan ve olmayan alanlardaki sularda önemli bir fark olmadığı bulunmuştur (Voice vd., 2006). Bu bulgularına, uygunluk derecesi düşük kömürlerdeki PAH konsantrasyonlarının daha düşük olmasına (Davidson, 1982) ve PAH'ların suda çözünürlüklerinin az olmasına (Schwarzenbach, Gschwend ve Imboden, 2003) dayanarak, BEN- endemik bölgeler ve linyit tabakaları arasında olduğu önerilen ilişkinin kesin olmadığını sonucuna varılmıştır (Voice vd., 2006).

Suyla ekstraksiyonu yapılan 2 farklı Bulgar linyit örneği, farklı yöntemlerle (GC-MS, FTIR ve XPS gibi) analiz edilmiş ve ekstraktlarda çevreye veya insan sağlığına toksik etkisi olan herhangi bir organik madde bulunamamıştır (Kosateva, Stefanova, Marinov, Czech, vd., 2017; Kosateva, Stefanova, Marinov ve Gonsalvesh, 2017). Bu bulgulara paralel olarak, Pliyosen linyitleri içeren Amynteo Havzası'ndan (Yunanistan) ve Türkiye'deki linyit rezervinin yaklaşık %50'sini içeren Afşin-Elbistan Havzası'ndan (Türkiye) alınan yeraltı suyu örneklerinin, BEN gelişiminde rol oynadığı öne sürülen hiçbir organik bileşik içermediği bulunmuş ve linyit tabakalarının yeraltı suyu kaynakları üstündeki etkisinin minimum olduğu belirtilmiştir (Doğrul Selver ve Uras, 2022a; Iordanidis, Schwarzbauer, Georgakopoulos ve van Lagen, 2012).

Kömür Kaynaklı Organik Bileşikler

Öncel çalışmalarda, BEN'e sebep olduğu öngörülen kömür kaynaklı organik bileşiklerden en önemlilerinin PAH'lar olduğu öne sürülmüş olsa da, gerek BEN-endemik bölgelerde gerekse linyit tabakalarının olduğu başka ülkelerde yapılan çalışmalar, yeraltı suyu örneklerinde ve/veya kömür ekstraktlarında PAH'ların bulunmayabileceğini göstermiştir (Doğrul Selver ve Uras, 2022b; Iordanidis vd., 2012; Kosateva, Stefanova, Marinov, Czech, vd., 2017; Kosateva, Stefanova, Marinov ve Gonsalvesh, 2017). Daha önce de değinildiği gibi, çalışmaların çoğu PAH'ların etkisine ağırlık verse de fenollerin ve hatta antropojenik kaynaklı fitalatların da etken olabileceği üstünde durulmuştur.

Önceki çalışmaların büyük bölümünde su örneklerinde ortak ve yaygın olarak bulunan bileşik fitalatlardır, belirlenen diğer organik bileşiklerin türü ise oldukça değişkenlik göstermektedir (Tablo 1). Tablo 1'de bazı çalışmalarda analiz edilen örnek türleri, ölçüm yapılırken kullanılan cihazın türü, bulunan organik bileşikler, varsa konsantrasyon bilgileri özetlenmiştir ve ilgili çalışmanın başlıca sonucuna kısaca değinilmiştir.

TOKSİNLER ve BEN İLİŞKİSİ

Aristolokolik Asit (AA), *Aristolochiaceae* (Lohusa otugiller) familyasına ait bitkilerde bulunan bir tür asittir. Kanserojenik ve nefrotoksik etkisi kesinleşene kadar özellikle zayıflama amaçlı satılan bitkisel haplarda yoğun olarak kullanılmış, 2009 yılında ise Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından 1. Grup kanserojenler listesine alınmıştır (Grosse vd., 2009) ve Avustralya, Almanya, Kanada ve İngiltere gibi pek çok ülkede kullanımı yasaklanmıştır.

AA'nın nefrotoksik ve kanserojenik etkisi ilk olarak 1967 yılında önerilmiş olsa da (Ivić, 1969) tekrar gündeme gelmesi 1993 yılında zayıflama hapları kullanan Belçikalı bir kadının böbrek rahatsızlığı ile olmuştur (Vanherweghem vd., 1993). İnsanların hangi yollarla AA'ya maruz kaldığına dair pek çok hipotez vardır ve bunların önemli bir kısmı Balkan Ülkeleri'nde yapılan çalışmalar sonucunda önerilmiştir. Bu hipotezlerden bazıları: (1) Tarım arazilerinde büyüyen lohusa otunun hasat ve öğütme aşamalarında buğdayı, mısırı kontamine etmesi ve bölge halkının AA ile kirlenmiş bu ürünleri kullanması (C. K. Chan vd., 2019; Ivić, 1969) (2) Lohusa otunun bozuşmasıyla AA'nın önce toprağa, sonra suya karışması, sığ yeraltı sularını kirletmesi ve bölge halkının bu suyu kullanması (Tung vd., 2020), (3) kirlenen suyu toprakta yetişen diğer bitkilerin bünyesine alması (4) çürüyen lohusa otunun havaya partikül olarak yayılması veya AA içeren bitkisel hapların üretiminde öğütme gibi işlemlerle salınan tozun solunum yoluyla alınması (Lukinich-Gruia vd., 2022; Pavlović vd., 2013; H. Yang vd., 2013; H. Y. Yang vd., 2014) olarak sayılabilir.

Bu konuda araştırmalar yapan Ivić vd.(1969) Hırvatistan'da hem arazi gözlemleri yapmış hem de laboratuvarında tavşan ve fareler üstünde çalışmıştır. Çalışmasında, AA içeren lohusa otunun özellikle buğday yetişen tarım arazilerinde yaygın olarak bulunduğunu, öğütme işlemi sırasında tohumlarının buğdayla karıştığını ve dolayısıyla da besin zincirine dâhil olduğunu gözlemiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada, farelere lohusa otunun sıvı ekstraktının enjekte edildiği bölgede sarkom geliştiğini bulmuştur ve sonuçta lohusa otunun kanserojen olduğunu ve BEN etiolojisinde rol oynadığını önermiştir.

Bu çalışmadan yaklaşık 35 yıl sonraki çalışmada, Hırvatistan'da 88 yetişkin ile detaylı bir anket yapılmıştır (Hranjec vd., 2005). Bunlardan 58'i diyaliz hastası (28 tanesi BEN kriterine uygun) ve 30'u endemik olmayan bölgedeki böbrek yetmezliği hastası olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin güncel olarak kullandıkları su kaynağı aynı olsa da (şebeke suyu), 20-30 yıl önce farklı kaynaklar kullandıkları belirlenmiş, öte yandan bu suların da Halk Sağlığı birimince sürekli analiz edildiği ve herhangi bir toksik madde belirlenmediği, dolayısıyla kullanılan su kaynağının BEN üstünde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Hranjec vd., 2005). Yine aynı çalışmada, BEN'li hastaların tarım arazilerinde lohusa otunu gözleme oranında eskiye göre önemli ölçüde düşüş olduğu saptanmış ve bu, herbisit kullanımının artışıyla bağlantılıdır. AA'nın diyet yoluyla alınmasının BEN gelişiminde etkin olabileceği ancak kesin sonuçlar için detaylı tıbbi çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (Hranjec vd., 2005).

Suya karışan AA'nın bitkiler tarafından kökleriyle alımı ve bu bitkilerin insanlar tarafından tüketilmesi de olası bir AA alım yolu olarak önerilmiştir. Yapılan deneysel bir çalışmada, 48 saat boyunca AA solüsyonu verilen salatalık ve mısır bitkilerinin kökünde, yapraklarına kıyasla yüksek oranda AA bulunmuştur (Pavlović vd., 2013). Ayrıca, daha uzun süreli AA etkileşiminin bitkinin diğer kısımlarında da yüksek AA'ya neden olabileceği belirtilmiştir. Sırbistan'da yapılan bir başka çalışmada, aynı köyde lohusa otu bulunan ve bulunmayan iki farklı buğday tarlasından alınan buğday taneleri ve toprak örneklerinin AA konsantrasyonu analiz edilmiştir (Chan vd., 2016). Lohusa otu yetişen tarladan alınan buğdayın tanelerinde de toprak örneklerinde de önemli miktarda AA tespit edilirken; lohusa otu olmayan tarladan alınan buğday ve toprak örneklerinde AA konsantrasyonu çok daha düşük olduğu bulunmuştur (Chan vd., 2016). Söz konusu bu çalışma, ekinlerin yenilebilen kısımlarında ve toprakta AA varlığını konsantrasyon ölçerek somutlaştıran ilk çalışmadır.

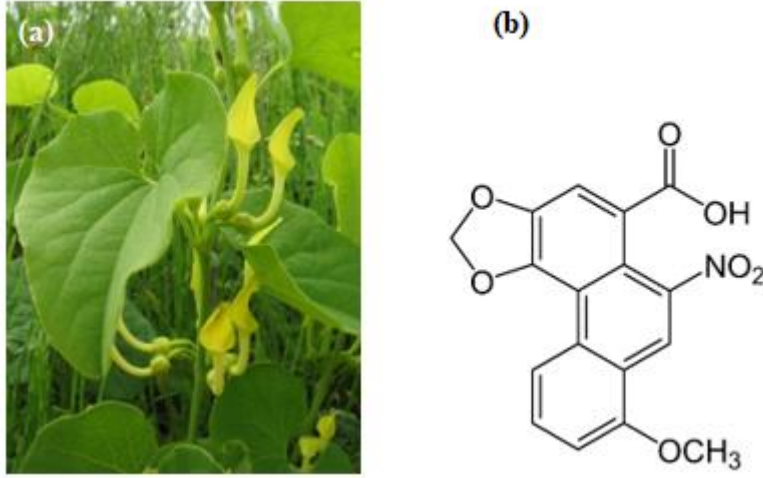
Öte yandan, bozuşan lohusa otunun önce toprağa sonra yeraltı suyuna karışarak bölge halkının kullanım suyunu AA ile kirlendiği ve bunun da BEN'e sebep olduğu hipotezini test etmek amacıyla, Sırbistan'daki yeraltı sularında AA konsantrasyonu analiz edilmiş ve AA'nın sudaki duraylılığı belirlenmeye çalışılmıştır (Tung vd., 2020). Analiz edilen 123 su örneğinin yaklaşık 80 tanesinin AA ile önemli ölçüde (ortalama 1-2 ng/L) kontamine olduğu tespit edilmiş ve AA ile kirlenmiş suyun kullanımının BEN gelişiminin önemli bir kaynağı olduğu literatürde ilk olarak kanıtlanmıştır (Tung vd., 2020).

Lohusa otunun çürümesi ile toprağa karışan AA'nın topraktaki davranışını kontrol eden ana unsurların toprak pH'ı ve iyonik kuvvet olduğu; yüksek alkali koşullarda AA'nın suyla taşınmasının kolay olduğu, düşük iyonik kuvvet olan ortamda ise AA hareketliliğinin maksimum olduğu belirlenmiştir (Tangtong, Qiao, Long ve Voice, 2020). BEN görülen alanlardaki pH değeri 8'in üstünde olduğu ve AA bu koşullarda suda kolayca çözünbildiğinden, AA'nın yeraltı suyu ile kolayca taşındığı önerilmiştir. Tüm bu verilere göre AA'nın, bitkilerin kökleriyle suyu aldığı toprak seviyesinde oldukça mobil olduğu ve bitkiler tarafında kolayca alındığı sonucunu göstermektedir (Tangtong vd., 2020)

Tablo 1. Seçili Bazı Yayınlarında Analiz Edilen Örnek Türleri, Örneklerde Bulunan Organik Bileşikler ve Ek Bilgiler

Referans Çalışma	Kullanılan malzeme (analiz yöntemi)	Bulunan organik bileşikler	Ek bilgiler (organik madde konsantrasyon bilgileri, inorganik madde bilgileri ve sonuçlar)
Orem vd. 1999	Kömür ekstraktı (su ile ekstraksiyon; ¹³ C NMR)	Alifatik ve aromatik asitler, polisakkaritler ve fenoller.	Pliyosen linyitlerindeki bazı organik maddeler su ile çözülebilir dolayısıyla içme suyunda bulunabilir.
	Su örnekleri (kuyu suyu; GC-MS)	Fenol, Naftalin, Florin, Fenantren, Florantin, Antrasin, Piren ve Fitalatlar (genellikle <1 ppb).	BEN-endemik olan ve olmayan bölgelerde antrasen ve piren bileşikleri benzer konsantrasyonlardayken, fitalatlar endemik bölge sularında endemik olmayan bölge sularına oranla 1.5-3 kat daha fazladır.
Orem vd. 2002	Kömür ekstraktı (metanol ile ekstraksiyon; GC-MS)	Alifatik (sikloalkanlar) ve aromatik (monoaromatik ve poliaromatik terpanlar, PAH'lar) bileşikler.	Endemik bölge linyitlerinde bulunan organik bileşik çeşitliliği endemik olmayan bölge linyitlerinden daha fazladır.
	Su örnekleri (kaynak suyu; GC-MS)	Oksijen ve azotlu fonksiyonel grupları olan alifatik ve aromatik bileşikler, fitalat bileşikler	BEN-endemik bölge sularında nitrat konsantrasyonu fazla, çinko konsantrasyonu düşük. Nitrat dışındaki inorganik parametreler, endemik olan ve olmayan bölgede benzer; olması gerektiğinden düşük veya yüksek değildir.
Voice vd. (2006)	Su örnekleri (kaynak suyu, kuyu ve çeşme suyu; GC-MS)	En yaygınları fenantren ve floranten olmak üzere floren, benzopiren, benzoperilen, benzofloranten ve antrasen bileşikler	<ul style="list-style-type: none"> • Fenantren, BEN'li bölge sularının %65'inde bulunur; konsantrasyon aralığı 30-669 ng/L. • Fenantren, BEN olmayan bölge sularının %70'inde bulunur; konsantrasyon aralığı 45-449 ng/L. ✓ Floranten, BEN'li bölge sularının %74'ünde bulunur; konsantrasyon aralığı: 4-27 ng/L ✓ Floranten, BEN olmayan bölge sularının %70'inde bulunur 4-49 ng/L
Maharaj vd. 2013	Kömür örnekleri (su ile yıkama deneyleri; GC-MS)	Alifatik, aromatik bileşikler (fitalat esterler), fenoller, fenantren, floranten ve lignin bozuşma ürünleri (ng/g ve µg/g konsantrasyon aralığı)	Endemik bölge Pliyosen linyitlerindeki organik madde çeşitliliği ve konsantrasyonu, endemik olmayan bölge linyitlerinden fazladır. Linyitlerden yeraltı suyuna organik madde geçişi mümkündür.
Iordanidis vd. 2016	Kuyu suları (GC-MS)	Fitalatlar, plastikleştiriciler (trimethylpentandiol diisobutyrate, triasetin, trietil fosfat gibi). PAH yok	Pliyosen linyitlerinden yeraltı suyuna organik madde geçişi minimum düzeydedir.
Doğrul Selver ve Uras 2022	Kuyu suları (GC-MS)	Fitalatlar, <i>n</i> -alkan ve <i>n</i> -alkenler. PAH yok	Linyitlerden yeraltı suyuna organik kirletici geçişi minimumdur.

Gerek bitkisel hapların üretimi sürecinde gerekse BEN görülen bölgelerdeki tarım alanlarındaki çapalama, biçme, hasat ve öğütme gibi işlemlerle havaya AA partiküllerinin dağılması ve bunun solunum yoluyla alınması da önemli bir AA kaynağıdır (Lukinich-Gruia vd., 2022). Kurak geçen yaz mevsiminde, tarlalarda çalışılması sonucu toprakta hâlihazırda bulunan AA'nın havaya yayıldığı ve bunun da solunum yoluyla alınmasının önemli bir AA kaynağı olduğu ileri sürülmüştür (Pavlović vd., 2013). Özellikle Tayvan gibi ülkelerde, AA'nın içeriğe dahil edildiği bitkisel hapların üretimindeki öğütme ve paketleme aşamalarında, önemli ölçüde partikül maddenin havaya yayıldığı ve dolayısıyla solunum yoluyla AA alınımının önemli bir kaynak olduğu belirlenmiş (H. Yang, Wang, Lo ve Chen, 2013; H. Y. Yang, Chen ve Wang, 2014)



Şekil 2. (a) Lohusa Otu ve (b) Aristolokolik Asit Molekülü

Lukinich-Gruia vd., (2022) tarafından AA'nın yayılma yollarının irdelendiği geniş kapsamlı derleme çalışmasında, AA'nın hava yoluyla yayılıp yayılmadığının anlaşılması için hava kalitesi izleminin yapılması gerektiği ve AA'nın yayılımının sınırlanması için Lohusa otugiller türü bitkilerin tarım alanlarındaki yayılımının, ekosistemi bozmayacak şekilde, engellenmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır (Lukinich-Gruia vd., 2022).

Okratoksin A (OTA) ise *Aspergillus* ve *Penicilium* türü küfler tarafından üretilen bir mikotoksindir ve IARC'ın 2. Grup kanserojenler (potansiyel kanserojenik) listesinde yer almaktadır (Cancer, 1993). Mısır gevreği, kakao ürünleri, baharatlar ve kabuklu kuru yemişler gibi bitki temelli ürünlerde sıkça rastlanılan OTA'nın deney hayvanları ve çiftlik hayvanlarında böbrek patolojilerine sebep olduğu kanıtlanmış ve bazı çalışmalarda detaylı olarak ele alınmıştır (Krogh, Hald ve Pedersen, 1973; Annie Pfohl-Leszkwicz ve Manderville, 2007; Pohland, Nesheim ve Friedman, 1992). Her ne kadar bazı çalışmalarda OTA'nın BEN ile ilişkili olduğu öne sürülse de (A. Pfohl-Leszkwicz vd., 2002; Stefanovic, Toncheva ve Polenakovic, 2015) tam tersini destekleyen çok sayıda çalışma da mevcuttur (Bui-Klimke ve Wu, 2015; Mally vd., 2004; Turesky, 2005). Örneğin, Bulgaristan'da insanlarda görülen BEN ile yine Bulgaristan'da domuz ve tavuklarda görülen mycotoxic porcine nephropathy (MPN; mikotoksik domuz nefropatisi)'nin patolojik özelliklerinin birbirine çok benzer olduğu fakat Danimarka'da gözlenen MPN ile benzemediği bulunmuştur. Dolayısıyla, bu benzerlik ve farklılıkların sadece OTA'dan değil, OTA ile diğer toksinlerin olası etkileşiminden kaynaklanıyor olabileceği öngörülmüştür (Stoev, 1998; Stoev vd., 2012). Benzer şekilde, deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada, OTA sebebiyle tümör gelişiminden söz edilemeyeceği belirtilmiştir. Bunlara paralel olarak, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ise 2006 yılında yayınladığı raporda, OTA'nın BEN gelişiminde rol oynadığına dair kesin bir kanıt bulunmadığını belirtmiş ve sonraki panel raporlarında da bu görüşü değiştirmemiştir (EFSA, 2006; EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain, 2010).

Toksinlerin BEN ile olan ilişkisi bütün olarak değerlendirildiğinde AA'nın BEN gelişiminde daha etkili bir toksin olduğu görüşü yaygın olarak kabul görmektedir.

SONUÇLAR

Balkan Ülkeleri'nde 1950'li yıllarda tanımlanan BEN, WHO'nun 'etiyojisi bilinmeyen kronik böbrek rahatsızlıkları' gruplamasına dâhildir. Hastalık tanımlandıktan yaklaşık 40 yıl sonra BEN-endemik bölgelerin yayılımı ile bölgedeki Pliyosen yaşlı kömür tabakalarının yayılımının eşleştiğinin fark edilmiş ve hastalığın etiyojisi için "liniyit hipotezi" öne sürülmüştür. Bu hipotezde, liniyitlerin yapısında yer alan (toksik) organik maddelerin (başta PAH'lar olmak üzere) yeraltı suyuna geçtiği ve bu kontamine olmuş suyun (kirleticilerin konsantrasyonu düşük olmasına rağmen) arıtılmadan kullanılması sebebiyle BEN geliştiği önerilmiştir. BEN-endemik bölgelerden alınan sulardaki organik madde çeşitliliğinin ve konsantrasyonlarının endemik olmayan bölgeden alınanlardan fazla olması, hipotezin temel destekleyici bulgusu olsa da Pliyosen yaşlı liniyit yataklarının bulunduğu diğer ülkelerde (A.B.D. hariç) benzer böbrek rahatsızlıklarının yaygın olarak görülmemesi bu hipotezi zayıflatan en temel sebeplerden birisi olmuştur.

Eş zamanlı ilerleyen çalışmalarda, (potansiyel) nefrotoksik/kanserojenik bazı fitotoksinlerin (AA) ve mikotoksinlerin (OTA), özellikle de AA'nın, BEN etiolojisinde önemli rol oynadığı bulunmuştur. Balkan Ülkeleri'ndeki tarım arazilerinde sıklıkla görülen lohusa otu bitkisinden kaynaklanan AA, IARC tarafı kanserojenik bileşik olarak sınıflanmıştır. AA ile kontamine olmuş buğdayın tüketilmesi, AA ile kirlenmiş topraklarda yetişen bitkilerin AA'yı bünyesine alması ve bu bitkilerin hayvanlar ve insanlarca tüketilmesi ve AA'nın partiküller halinde havadan solunum yoluyla alınması en yaygın maruz kalma yolları olarak belirtilmiştir.

Sonuç olarak, BEN etiolojisi günümüzde hala kesin olarak belirlenememiş olsa da tek faktörlü etiyojoloji değil, çok faktörlü etiyojoloji yaygın olarak kabul görmektedir. Linyit kaynaklı PAH'ların ve fenollerin, antropojenik kökenli fitatların ve AA'nın etkilerinin birleşerek birbirlerinin toksisitesini artırabileceğinin altı çizilmiştir.

REFERANSLAR

Bui-Klimke, T. R. & Wu, F. (2015). Ochratoxin A and Human Health Risk: A Review of the Evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(13), 1860–1869. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.724480>.

Cancer, I. A. for R. on. (1993). Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon.

Chan, W., Pavlović, N. M., Li, W., Chan, C., Liu, J., Deng, K., Wang, Y., Milosavljević, B. & Kostić, E.N. (2016). Quantitation of Aristolochic Acids in Corn, Wheat Grain, and Soil Samples Collected in Serbia: Identifying a Novel Exposure Pathway in the Etiology of Balkan Endemic Nephropathy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(29), 5928–5934. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02203>

Chandrajith, R., Nanayakkara, S., Itai, K., Aturaliya, T. N. C., Dissanayake, C. B., Abeysekera, T., Harada, K., Watanabe, T. & Koizumi, A. (2011). Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environmental geochemistry and health*, 33(3), 267–278. <https://doi.org/10.1007/s10653-010-9339-1>

Chernozemsky, I. N., Stoyanov, I. S., Petkova-Bocharova, T. K., Nicolov, I. G., Draganov, I. V., Stoichev, I. I., Tanchev, Y., Naidenov, D. & Kalcheva, N. D. (1977). Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumours in vratza district, Bulgaria. *International Journal of Cancer*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910190102>

Craciun, E. C. & Rosculescu, I. (1970). On Danubian endemic familial nephropathy (Balkan nephropathy): Some problems. *The American Journal of Medicine*, 49(6), 774–779. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(70\)80058-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(70)80058-4)

Davidson, R. M. (1982). Molecular Structure of Coal. M. L. Gorbaty, J. W. Larsen & I. B. T.-C. S. WENDER (Ed.), (ss. 83–160). London: Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-150701-5.50009-7>

Doğrul Selver, A. & Uras, Y. (2022a). Investigation of Organic and Inorganic Contaminants in Water Sources around Elbistan Lignite Beds. *Gazi University Journal of Science Part A: Engineering and Innovation*, 9(3), 347–358. <https://doi.org/10.54287/gujisa.1152444>

Doğrul Selver, A. & Uras, Y. (2022b). Organic And Inorganic Contaminants In Water Sources Around Elbistan Basin. In *2nd International Symposium on Advanced Engineering Technologies* (pp. 41)

EFSA. (2006). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to ochratoxin A in food,. *The EFSA Journal* (C. 365).

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. (2010). Statement on recent scientific information on the toxicity of Ochratoxin A. *EFSA Journal* (C. 8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1626>

Feder, G., Radovanovic, Z. & Finkelman, R. B. (1991). Relationship between weathered coal deposits and the etiology of Balkan endemic nephropathy. *Kidney International*, 40, S9–S11.

- Ganguli, A. (2016). Uddanam Nephropathy/Regional Nephropathy in India: Preliminary Findings and a Plea for Further Research. *American journal of kidney diseases*. United States. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.012>
- Gluhovschi, G., Modalca, M., Mărgineanu, F., Velcirov, S., Gluhovschi, C., Bob, F., Petrica, L., Bozdog, G., Trandafirescu, v. & Gădălean, F. (2011). Epidemiological data regarding Balkan endemic nephropathy in relationship with the Pliocene coal etiological hypothesis. *Romanian journal of internal medicine: Revue roumaine de médecine interne*, 49(1), 11–24.
- Grollman, A. P. & Jelakovic, B. (2007). Role of Environmental Toxins in Endemic (Balkan) Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(11), 2817–2823. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050537>
- Grosse, Y., Baan, R., Straif, K., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Galichet, L. & Cogliano, V. (2009). A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. *The lancet oncology*, 10(1), 13–14. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70286-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70286-9)
- Hranjec, T., Kovač, A., Kos, J., Mao, W., J., J. C., Grollman, A. P. & Jelakovic, B. (2005). Endemic Nephropathy: the Case for Chronic Poisoning by Aristolochia. *Croatian Medical Journal*, 46(1), 116–125.
- Iordanidis, A., Schwarzbauer, J., Georgakopoulos, A. & van Lagen, B. (2012). Organic geochemistry of Amynteo lignite deposit, northern Greece: A Multi-analytical approach. *Geochemistry International*, 50(2), 159–178. <https://doi.org/10.1134/S0016702912020036>
- Ivić, M. (1969). Etiology of endemic nephropathy. *Lijecnicki Vjesnik*, 91(12), 1273–1281.
- Karmaus, W., Dimitrov, P., Simeonov, V., Tsoleva, S., Bonev, A. & Georgieva, R. (2008). Metals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: A two-year follow-up study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 7. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-11>
- Kosateva, A. D., Stefanova, M., Marinov, S., Czech, J., Carleer, R. & Yperman, J. (2017). Characterization of organic components in leachables from Bulgarian lignites by spectroscopy, chromatography and reductive pyrolysis. *International Journal of Coal Geology*, 183(June), 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.coal.2017.10.005>
- Kosateva, A. D., Stefanova, M., Marinov, S. P. & Gonsalvesh, L. (2017). Organic components in leachates from some Bulgarian lignites. *Bulgarian Chemical Communications*, 49(D), 25–29.
- Krogh, P., Hald, B. & Pedersen, E. J. (1973). Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated with mycotoxic porcine nephropathy. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol.*, 81(6), 689–695. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1973.tb02261.x>
- Lukinich-Gruia, A. T., Nortier, J., Pavlović, N. M., Milovanović, D., Popović, M., Drăghia, L. P., Paunescu, V. & Tatu, C. A. (2022). Aristolochic acid I as an emerging biogenic contaminant involved in chronic kidney diseases: A comprehensive review on exposure pathways, environmental health issues and future challenges. *Chemosphere*, 297(February). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134111>
- Maharaj, S. V. M. (2014). Limitations and plausibility of the Pliocene lignite hypothesis in explaining the etiology of Balkan endemic nephropathy. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 20(1), 77–91. <https://doi.org/10.1179/2049396713Y.0000000046>
- Maharaj, S. V. M., Orem, W. H., Tatu, C. A., Lerch, H. E. & Szilagyi, D. N. (2013). Organic compounds in water extracts of coal: Links to Balkan endemic nephropathy. *Environmental Geochemistry and Health*, 36(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s10653-013-9515-1>
- Mally, A., Zepnik, H., Wanek, P., Eder, E., Dingley, K., Ihmels, H., Völkel, W. & Dekant, W. (2004). Ochratoxin A: Lack of Formation of Covalent DNA Adducts. *Chemical Research in Toxicology*, 17(2), 234–242. <https://doi.org/10.1021/tx034188m>

- Ojeda, A. S., Ford, S. D., Gallucci, R. M., Inhat, M. A. & Philp, R. P. (2019). Geochemical characterization and renal cell toxicity of water-soluble extracts from U.S. Gulf Coast lignite. *Environmental Geochemistry and Health*, 41(2), 1037–1053. <https://doi.org/10.1007/s10653-018-0196-7>
- Orem, W. H., Feder, G. L. & Finkelman, R. B. (1999). A possible link between Balkan endemic nephropathy and the leaching of toxic organic compounds from Pliocene lignite by groundwater: Preliminary investigation. *International Journal of Coal Geology*, 40(2–3), 237–252. [https://doi.org/10.1016/S0166-5162\(98\)00071-8](https://doi.org/10.1016/S0166-5162(98)00071-8)
- Orem, W. H., Tatu, C. A., Feder, G. L., Finkelman, R. B. & Lerch, H. E. (2002). Environment , geochemistry and the etiology of balkan endemic nephropathy : lessons from Romania. *Facta Universitatis, Medicine and Biology Series*, 9(1), 39–48.
- Orem, W. H., Tatu, C., Pavlovic, N., Bunnell, J., Lerch, H., Paunescu, V., Ordodi, V., Flores, D. Corum, M & Bates, A. (2007). Health effects of toxic organic substances from coal: Toward “panendemic” nephropathy. *Ambio*, 36(1), 98–102. [https://doi.org/10.1579/0044-7447\(2007\)36\[98:heotos\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1579/0044-7447(2007)36[98:heotos]2.0.co;2)
- Pavlović, N. M., Maksimović, V., Maksimović, J. D., Orem, W. H., Tatu, C. A., Lerch, H. E., Bunnell, J. E., Kostic, E.N., Szilagyí, D.N. & Paunescu, V. (2013). Possible health impacts of naturally occurring uptake of aristolochic acids by maize and cucumber roots: Links to the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Environmental Geochemistry and Health*, 35(2), 215–226. <https://doi.org/10.1007/s10653-012-9477-8>
- Pfohl-Leszkowicz, A., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I. N. & Castegnaro, M. (2002). Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Additives and Contaminants*, 19(3), 282–302. <https://doi.org/10.1080/02652030110079815>
- Pfohl-Leszkowicz, Annie & Manderville, R. A. (2007). Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Molecular Nutrition and Food Research*, 51(1), 61–99. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600137>
- Pohland, A. E., Nesheim, S. & Friedman, L. (1992). Ochratoxin A: A review (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 64(7), 1029–1046. <https://doi.org/https://doi.org/10.1351/pac199264071029>
- Schwarzenbach, R. P., Gschwend, P. M. & Imboden, D. M. (2003). *Environmental Organic Chemistry*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Stefanović, V., Mitić-Zlatković, M., Cukuranović, R., Miljković, P., Pavlović, N. M. & Vlahović, P. (1991). Beta 2-microglobulin in patients with Balkan nephropathy and in healthy members of their families. *Kidney Int Suppl.*, 34.
- Stefanovic, V., Toncheva, D. & Polenakovic, M. (2015). Balkan nephropathy. *Clinical Nephrology*, 83, 64–69. <https://doi.org/10.5414/CNP83S064>
- Stefanović V, M, M.-Z., R, C. & P., V. (2003). Increased urinary protein excretion in children from families with balkan endemic nephropathy. *Nephron Clin Pract.*, 95(4), 116–120. <https://doi.org/10.1159/000074836>.
- Stiborová, M., Arlt, V. M. & Schmeiser, H. H. (2016). Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. *Archives of Toxicology*, 90(11), 2595–2615. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1819-3>
- Stoev, S. D. (1998). The role of ochratoxin A as a possible cause of Balkan endemic nephropathy and its risk evaluation. *Veterinary and Human Toxicology*, 40(6), 352–360.
- Stoev, S. D., Gundasheva, D., Zarkov, I., Mircheva, T., Zapryanova, D., Denev, S., Mitev, Y., Daskalov, H., dutton, M., Mwanza, M. & Schneider, Y. J. (2012). Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a mouldy diet containing ochratoxin A and fumonisin B1. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(7–8), 733–741. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.01.008>
- Stoyanov, G. S., Kobakova, I., Petkova, L., Dzhakov, D. L. & Popov, H. (2021). Balkan Endemic Nephropathy: An

Autopsy Case Report. *Cureus*, (January). <https://doi.org/10.7759/cureus.12415>

Suciu, E. I., Ordodi, V., Szilagyi, D. N., Tatu, C., Orem, W. H., Lerch, H. E., Bunnell, J.E. & Paunescu, V. (2005). Balkan Endemic Nephropathy Etiology: a Link Between Geochemistry and Medicine. *Timisoara Medical Journal*, 55(3), 228–234.

Tanchev, Y., Evstatiev, T., Dorosiev, D., Pencheva, Z. & Tsvetkov, G. (1956). Study of nephritis in the District of Vratza. *Savremena Medicina*, 7(9), 14–29.

Tangtong, C., Qiao, L., Long, D. T. & Voice, T. C. (2020). Octanol–Water Partition Coefficients of Aristolochic Acids and Implications to the Etiology of Balkan Endemic Nephropathy. *Aquatic Geochemistry*, 26(3), 183–190. <https://doi.org/10.1007/s10498-019-09367-6>

Tung, K.-K., Chan, C.-K., Zhao, Y., Chan, K.-K. J., Liu, G., Pavlović, N. M. & Chan, W. (2020). Occurrence and Environmental Stability of Aristolochic Acids in Groundwater Collected from Serbia: Links to Human Exposure and Balkan Endemic Nephropathy. *Environmental Science & Technology*, 54(3), 1554–1561. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b05337>

Turesky, R. J. (2005). Perspective: Ochratoxin A Is Not a Genotoxic Carcinogen. *Chemical Research in Toxicology*, 18(7), 1082–1090. <https://doi.org/10.1021/tx050076e>

Vanherweghem, J.-L., Tielemans, C., Abramowicz, D., Depierreux, M., Vanhaelen-Fastre, R., Vanhaelen, M., Dratwa, M., Richard, C., Vandervelde, D., Verbeelen, D. & Jadoul, M. (1993). Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *The Lancet*, 341(8842), 387–391. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92984-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92984-2)

Voice, T. C., McElmurry, S. P., Long, D. T., Dimitrov, P., Ganev, V. S. & Peptropoulos, E. A. (2006). Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 16(6), 515–524. <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500489>

Wesseling, C., Crowe, J., Hogstedt, C., Jakobsson, K., Lucas, R. & Wegman, D. (2013). Mesoamerican Nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. (C. Wesseling, J. Crowe, C. Hogstedt, K. Jakobsson, R. Lucas & D. Wegman, Ed.).

Yang, H., Wang, J. D., Lo, T. C. & Chen, P. C. (2013). Occupational Exposure to Herbs Containing Aristolochic Acids Increases the Risk of Urothelial Carcinoma in Chinese Herbalists. *Journal of Urology*, 189(1), 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.090>

Yang, H. Y., Chen, P. C. & Wang, J. Der. (2014). Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: A review from epidemiologic observations to causal inference. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2014/569325>