

Derleme Makale

MISIRDA (*Zea mays* L.) FUNGAL ENFEKSİYONLAR SONUCU OLUŞAN FUMONİSİNLERİN İNSAN VE ÇEVRE SAĞLIĞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

H. Handan ALTINOK¹, Murat DİKİLİTAŞ²

ÖZET

Mısırdaki hastalıklara neden olan *Fusarium* spp. ve bunların oluşturdukları toksik metabolitler, üzerinde oldukça çalışılan araştırma konuları arasındadır. *Fusarium moniliforme* (Sheldon) [(=*F. verticillioides* (Saccardo) Nirenberg, teleomorph *Gibberella moniliformis* (Wineland) (= *G. fujikuroi* (Sawada Ito in Ito & Kimura, mating population A))] mısırdaki toksin üreten en yaygın fungus olup, mısır ve mısıra dayalı ürünlerin tüketilmesi sonucunda insan ve hayvanlarda önemli toksikozlara neden olmaktadır. Mısırdaki kontaminasyonun büyük bir kısmını oluşturan Fumonisin B₁ (FB₁)'in yüksek toksik etkiye sahip olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiş olup, global olarak tehlike sınırı düzeyinde bulunmaktadır. Toksin oluşumunu etkileyen çok sayıda faktör bulunmakla beraber, çevresel faktörler en önde gelenler arasındadır. Bu derlemede, mısır bitkisinde *Fusarium moniliforme* ve *Fusarium proliferatum* (Matsushima) Nirenberg (teleomorph: *Gibberella intermedia*), tarafından üretilen fumonisinlerin insan ve hayvan sağlığı açısından önemi, etki mekanizmaları, bu toksine yönelik dünyada ve ülkemizde uygulanan yasal düzenlemeler, fumonisinlerin detoksifikasyon stratejileri konularında yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mısır, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium proliferatum*, fumonisin

EVALUATION of FUMONISIN FROM the PERSPECTIVE of HUMAN and ENVIRONMENTAL HEALTH FORMED AFTER FUNGAL INFECTIONS in CORN PLANTS(*Zea mays* L.)

ABSTRACT

Fusarium species causing diseases on corn plants and their toxic metabolites are one of the most commonly investigated subjects. *Fusarium moniliforme* (Sheldon) [(=*F. verticillioides* (Saccardo) Nirenberg, teleomorph *Gibberella moniliformis* (Wineland) (= *G. fujikuroi* (Sawada Ito in Ito & Kimura, mating population A))] is one of the toxin producing fungi that causes toxicity in human and animals as a result of consumption of contaminated corn and corn products. Fumonisin B₁ (FB₁), formed as a result of contamination in corns, has high toxicity and globally, it is regarded as highly dangerous. Although there are many factors effecting the formation of the toxin, environmental factors are one of the preceding factors. In this review, the impact of fumonisins produced by *Fusarium moniliforme* and *Fusarium proliferatum* (Matsushima) Nirenberg (teleomorph: *Gibberella intermedia*) on corn plants, and their mode of action, legislation in our country and in the world, their importance for human and animal health as well as their detoxification strategies are summarized.

Key Words: Corn, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium proliferatum*, fumonisin

GİRİŞ

Mısır (*Zea mays* Linnaeus), içerdiği besin maddeleriyle insan ve hayvan beslenmesine sağladığı katkılar, ekim nöbeti içerisinde yer alarak toprağa kazandırdığı faydalar ve sanayi sektörüne temel hammadde kaynağı olması bakımından, gerek dünya ülkeleri gerekse ülkemiz için önemli bir bitkidir. Dünya genelinde birçok ülkede tane ürünü olarak başarılı bir şekilde üretimi yapılan mısır, silaj yapımında da kullanılan popüler bir bitki durumundadır. Islah çalışmaları ve kullanım

alanlarının genişlemesiyle, mısır üretimi tüm dünyada hızla yaygınlaşmıştır. Ülkemizde tahıllar içerisinde buğday ve arpadan sonra en geniş ekim alanına sahip sıcak iklim tahılı olan mısır, sulanabilen alanlarda ana ürün ve ikinci ürün olarak üretilmektedir. Son yıllarda ülkemizde modern mısır üretim tekniklerinin uygulanmaya başlamasıyla mısır üretiminde önemli artışlar olmuş ve birim alandan elde edilen verim 700 kg/da'nın üzerine çıkmıştır. Dünya ortalamasının 400 kg/da dolaylarında olduğu dikkate alındığında, ülkemizde mısır

¹ Erciyes Üniversitesi Ziraat Fakültesi * e-mail: ahandan@gmail.com

² Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi

tarımının kayda değer oranda arttığı görülmektedir (Anonim, 2006). Ülkemizde insan beslenmesinde temel gıda maddesi olarak buğday ekmeği büyük bir öneme sahip olmakla birlikte, özellikle Karadeniz Bölgesi'nde mısır ekmeği de yaygın olarak tüketilmektedir.

Diğer tahıl ürünlerinde olduğu gibi mısır yetiştiriciliğinde de uygun koşullarda birçok patojenik ve saprofitik karakterde fungal etmenler üretimi olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Mücadelede ayrı bir öneme sahip olan mikrobiyal etmenler, üründe verim ve kaliteyi azaltmanın yanısıra, beslenme faaliyetleri sonucu "toksin" adı verilen sekonder metabolitler oluşturarak insan ve hayvanlarda zehirlenmelere neden olabilmektedir. Bunlar içerisinde fungusların neden olduğu "mikotoksin zehirlenmeleri" en önemlilerinden biridir. Mikotoksinlerle infekteli ürünlerin insan ve hayvanlarda neden oldukları toksik sendromlar "mikotoksikosis" olarak adlandırılmıştır. İlk mikotoksikosis olayı 14. yüzyılda Avrupa'da, "ergotizm" çavdar mahmuzu hastalığı (*Claviceps purpurea*) ile kayda geçmiştir. Sekonder metabolitler, fungusların çoğalma döneminin sonunda sentezlenmekte ve pigmentler, antibiyotikler, toksinler, uçucu bileşikler, enzim içeren ekstrasellüler proteinler gibi birçok grubu içermektedir. Özellikle antibiyotik ve mikotoksinlerin, mikroorganizmalar lehinde rekabet avantajı sağladığı bilinmektedir (Thrane, 2001). Mısır bitkisinde mikrobiyal etmenler arasında, *Fusarium* türleri yaygın olup, bunlar tahıllarda başak çürüklüğü, sap, koçan ve dip çürüklüğü gibi hastalıklara yol açarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. *Alternaria* ve *Fusarium* gibi patolojik etmenlerin yanında *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi saprofit funguslar da önemli toksin üreten funguslar arasındadırlar (Alexopoulos ve ark., 1996). Aflatoksinlerin 1960'lı yıllarda bulunmalarıyla mikotoksinlerin önemi giderek artmıştır. Doğada 100'den fazla fungus tarafından üretilen 400 kadar sekonder metabolitin toksik aktiviteye sahip olduğu ve dünyada üretilen tarım ürünlerinin yaklaşık dörtte birinin mikotoksinlerle kontamine olduğu bildirilmiştir (McLean ve Dutton, 1995). Mikotoksinlerin analizlerinde ince tabaka kromatografisi (TLC), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GC/MS), enzim bağlanmış immunoabsorbant yöntemi (ELISA) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Czerwiecki, 1998; Shephard, 1998). Çevresel faktörlere bağlı olarak yıldan yıla oranları değişen mikotoksinler, "kaçınılmaz" olarak

değerlendirilmekte ve dünya genelinde "gıda güvenliği" açısından önemli bir tehdit unsuru olarak nitelendirilmektedirler. Toksikite denemelerinde en duyarlı hayvan olarak, fareler ve sıçanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral doz ve deri altı enjeksiyonları şeklinde uygulamalar yapılarak, mikotoksinin toksisitesi belli bir hayvan türü için letal doz (LD₅₀ değeri) ile belirtilmekte, hayvanlarda kg başına, ya da birey başına düşen doz (mg, µg, ng) olarak ifade edilmektedir. Hayvan denemelerinde akut ve kronik etkileri saptanan mikotoksinlerin insanlar için de tehlikeli olabileceği gözardı edilmemelidir. Mikotoksinlerle kontamine ürün, gıda ve yem maddeleri insan ve hayvanlar tarafından tüketildiğinde alınan doza, maruz kalma süresine, toksin türüne, etki mekanizmasına ve savunma mekanizmasına bağlı olarak akut, kronik, mutajenik ve teratojenik olmak üzere 4 çeşit toksik etki ortaya çıkmaktadır (Pitt, 2000; Galvano ve ark, 2001).

Fumonisinler, mikotoksin ve fitotoksin olarak ilk kez Güney Afrika'da infekteli mısırları tüketen insanlarda özefagus kanserinin görülmesiyle keşfedilmiştir (Gelderblom ve ark., 1988). Fitopatojen *Fusarium* türlerinin bugüne kadar saptanan mikotoksinleri kimyasal yapı ve biyolojik özelliklerine göre trikotesen, fumonisin, zearalenon, fusarin C ve moniliformin olarak gruplandırılmıştır (Desjardins ve Proctor, 2001; Glenn, 2007). *Fusarium* toksinleri arasında trikotesenler en büyük ve en önemli gruptur. Tetrasilik terpenoidlerden 150 civarında farklı bileşiğin bu grupta toplandığı bildirilmektedir. Bu kadar çok derivata karşın trikotesenler içinde tarım ürünlerinin doğal kontaminantı olarak diacetoxyscypenol, deoksinivalenol (DON), nivalenol, T-2 toksin sayılabilir. 1940 yılında Rusya'da kışlık buğdaylardan yapılan un ve ekmeklerin tüketilmesi sonucunda gözlenen çok sayıda insanın ölümünün nedeninin *Fusarium* toksinlerinden trikotesenler olduğu (ATA; alimentary toxic aleukia) bildirilmiştir. Bu toksinler, protein sentezini inhibe etmekte ve dolayısı ile enzimatik reaksiyonları durdurmakta, böylece insan ve hayvanlarda toksik etkiye yol açmaktadırlar (McLean, 1996; Desjardins, 2006). Funguslar tarafından üretilen toksinlerin çeşitleri kadar konsantrasyonları da fungal etmenlerin virulensi üzerinde etkili olmaktadır.

Mısır ve arpanın en önemli kontaminantı olan zearalenon (ZON) ilk kez, Urry ve ark. (1966) tarafından *Fusarium*'dan izole edilmiştir. *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F.*

avenaceum, *F. nivale* ve *F. oxysporum* türleri tarafından oluşturulan ZON toksininin insanlarda zehirlenmelere yol açtığı, bunun yansira östrojen hormonunu da etkilediği bildirilmiştir (Morgavi ve Riley, 2007; Krska ve ark., 2007; Gromadzka ve ark., 2008). Mısırdaki fumonisin ve moniliformin yaygın olarak saptanırken, arpa ve buğdayda moniliformin kontaminasyonu daha sıklıkla görülmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından yaklaşık 15 farklı fumonisin karakterize edilmiş ve bu fumonisinler "FA₁, FA₂, FA₃, FAK₁, FB₁, FB₂, FB₃, FB₄, FC₁, FC₂, FC₃, FC₄, FP₁, FP₂ ve FP₃" olarak gruplandırılmıştır (Musser ve Plattner, 1997; Abbas ve Shier, 1997). Mısırdaki kontaminasyonun büyük bir kısmını FB₁'in oluşturduğu ve en yüksek toksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (FDA, 2001). Afrika, Amerika, Asya ve Avrupa'da mısır tarımının yapıldığı alanlardan alınan mısır bitkilerinden yaygın olarak *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. anthophilum*, *F. becomiforme*, *F. dlamini*, *F. globosum*, *F. napiforme*, *F. nygamai*, *F. oxysporum*, *F. polyphialidicum*, *F. subglutinans* ve *F. thapsinum* türleri izole edilmiş ve bu türlerin FB₁, sentezledikleri rapor edilmiştir (Gelderblom ve ark., 1988; Nelson ve ark., 1991; Miller ve ark., 1993; Desjardins ve ark., 1994; Leslie ve ark., 1996). Ancak, insan ve hayvanlarda görülen mikotoksin zehirlenme vakaları ile fumonisinler yakından ilişkili olduklarından, mısırın yaygın fungusları olarak *F. moniliforme* ve *F. proliferatum* son dönemde bilim dünyasının ilgisini çekmiştir.

Ülkemizde değişik ürün gruplarında aflatoksinler üzerine çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, diğer mikotoksinlerle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Son yıllarda ülkemizde özellikle tahıllarda görülen toksinlere yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Örneğin, mısırdaki fumonisinler konusunda yapılan bir araştırmada, Samsun Merkez ve ilçelerinde toplam 100 mısır örneğinde *F. moniliforme* enfeksiyon oranı % 94 olarak saptanmıştır. Bu örneklerden % 50'sinin 0.05-25 ppm oranında FB₁ ile bulaşık olduğu belirlenmiştir (Demir ve ark., 2005). Marmara Bölgesi'nde yapılan benzer bir araştırmada, 161 adet tahıl ve tahıl ürünü örneğinde FB₁ 0.25-2.66 ppm olarak saptanırken, FB₂ saptanmamıştır (Omurtag ve ark., 2005). Marmara Bölgesi mısır alanlarında yapılan diğer bir çalışmada, mikotoksin testlerinde ELISA yöntemi kullanılmış ve 69 örneğe ait fumonisin değerlerinin 0-24.5 ppm arasında değiştiği bildirilmiştir (Uçkun ve Yıldız, 2005). Samsun, Bartın, Zonguldak, Düzce, Bolu illerinde, 2005-2006 yıllarında

mısırın tam olum döneminde gerçekleştirilen sürveyler sonucu 338 adet mısır örneği toplanmıştır. Örneklerin DON analizleri HPLC cihazı ile yapılmış, ancak hiçbir örnekte bu toksine rastlanmadığı bildirilmiştir (Altıparmak ve ark., 2009).

F. moniliforme (teleomorph: *Gibberella fujikuroi*) seksüel üreme tipine göre (mating popülasyon; A-F) isimlendirilir. Bu mating popülasyonların ikisi "A" ve "D" fumonisin mikotoksini üreticileridir. Mating popülasyon "A" ırkları mısır bitkisinde endofit olarak bulunurlar ve sağlıklı tohumlardan bile izole edilebilir. Bu biyolojik türlerin tanısında, üreme tipi, morfolojik karakterler, ribozomal DNA bölgeleri önemli kriterler olarak kullanılmaktadır (Desjardins ve ark., 1997). Fumonisinler, aflatoksin, DON ve zearalenon gibi diğer toksinlerle birlikte bulunabilmektedir. Avrupa ülkelerinden İsviçre, mısır ve ürünlerinde 1000 µg.kg⁻¹ FB₁+FB₂ sınırlamasını getirmiştir. Fungal gelişime ve FB₁ oluşumuna farklı kültür ortamlarının, pH ve besin içeriklerinin etkisini ince tabaka kromatografi yöntemi ile araştırılmış, Nash & Snyders ortamının (pH 7.5) ve % 0.5'lik malt ekstrakt ortamının FB₁ in maksimum üretimi için optimum olduğu belirtilmiştir (Rao ve ark., 2010).

Günümüzde birçok araştırmacı tarafından değişik ürün gruplarında çok sayıda mikotoksin tespit edilmiştir. Ancak, bunlardan çok azının insan ve hayvanlar için toksik oldukları belirlenmiştir. Mısır bitkisinde yaygın olarak bulunan fumonisinler, toksik etkisi yüksek mikotoksinler içerisinde sıcaklığa dayanıklı olmaları açısından da önemli bir yer tutmaktadır.

Fumonisinlerin İnsan ve Hayvan Sağlığı Açısından Önemi

Fusarium moniliforme'nin metaboliti olarak ilk kez 1988 yılında izole edilen fumonisinler, mısırdaki yaygın olarak *F. moniliforme* ve *F. proliferatum* tarafından üretilen mikotoksinlerdir (Gelderblom ve ark., 1988; Munkvold ve Desjardins, 1997; Jurado ve ark., 2010). Ancak, bazı araştırmacılar tarafından çeltik bitkisinde de rapor edilmiştir (Tanaka ve ark., 2007; Awaludin ve ark., 2009). Bitki patojeni her iki fungus sıcak iklimlerde mısırdaki meydana gelen "Fusarium dane çürüklüğü" hastalığının etmenleri olarak bilinmektedirler. Özellikle, mısır ve mısıra dayalı ürünlerin tüketilmesi sonucunda insan ve hayvanlarda önemli toksikozlara neden olurlar. Örneğin, Amerika'da 1990'lı yıllarda

Fusarium ile infekteli mısır tarlalarında beslenen sığır ve atlarda tırnak düşmesi, domuzlarda tüy dökülmesi ve ölümler gibi sendromlar gözlenmiştir. Güney Afrika’da mısır ürünleri ile beslenen bireylerde yüksek oranda özefagus kanseri gözlenmiştir.

Besin zincirine katılan fumonisinler insan ve hayvan beslenmesinde önemli bir tehdit unsurudur. Fumonisinler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, organizmadaki toksik etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Düşük moleküler ağırlıklı bu bileşikler metabolizmada önemli moleküllerin reseptörleri olarak rol alarak; nükleik asitleri, protein sentezini, enzimleri, hormon aktivitesini etkilerler. Fumonisinlerin, lipid metabolizmasında bazı önemli değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. Fumonisinler, hayvan ve bitki hücrelerinin membranlarında yapısal komponent olarak önemli görev yapan sphingolipid mekanizmasını etkilerler. Fitotoksik mekanizması, ribozom fonksiyonlarını etkileyerek, protein biyosentezinin inhibisyonu ve hücre membranının fiziksel tahribinin sonucu olarak hücrenin zarar görmesi olarak açıklanmıştır (Miller, 2001; Glenn, 2007). Riley ve ark. (1998) etki mekanizmalarının hayvanlarda protein kinaz ve serin-treonin fosfat enziminin inhibisyonu olduğunu belirtmişlerdir.

FB₁, “Grup 2B” sıçanlarda hepatotoksik, nefrotoksik ve hepatokarsinojenik olduğu deneylerle ispatlanmış mikotoksinlerden biridir (Humpf ve Voss, 2004). Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü (IARC) tarafından da

“muhtemel insan karsinojeni” olarak nitelendirilmiştir. Fumonisinler, atlarda lökoensefalomalasi (ELEM) (Marasas ve ark., 1988), domuzlarda pulmoner ödem (pulmonary oedema syndrome) (Ross ve ark., 1990), farelerde böbrek hastalıkları (nefrozis), embriyoda toksisite ve kümes hayvanlarında akciğer ödemi, karaciğer zehirlenmesi, bağışıklık sisteminde bozukluk ve ishal hastalıklarıyla ilişkili bulunmuştur (Voss ve ark., 2007; Gelderbloom ve ark., 1988). Ayrıca, insanda yemek borusu kanseri (Chu ve Li, 1994), bebeklerde nöral tüp defektleri ve düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (Hendricks, 1999; Marasas ve ark., 2004; Missmer ve ark., 2006; Burns ve ark., 2008). Kuzey Afrika’ya oranla daha yüksek oranda mısır yetiştirilen ve tüketilen Güney Afrika’da kanser oranı daha fazla saptanmış, bunun sonucunda, insanlarda özefagus kanserinin mısır tüketimi ve fumonisin konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Marasas ve ark., 1981). *F. moniliforme* ile bulaşık mısırla beslenen fare ve ördeklerde siroz lezyonları ve karaciğer nodülleri gözlenmiştir. Otaklav edilmiş mısır daneleri ile beslenme sonucunda da hepatokanserojenik etki rapor edilmiştir (Nelson ve ark., 1993). Hindilere değişik dozlarda FB₁ içeren yemler 21 gün boyunca verilmiş, ciğerde sphingonine ve sphingasine oranını arttırmış, 75 mg/kg FB₁ dozu toksik bulunmuştur. Tablo 1’de bazı ülkelerde mısır ve mısıra dayalı çeşitli ürünlerde değişik yıllarda saptanan FB₁ konsantrasyonları verilmiştir (Idahor, 2010).

Tablo 1. Dünyada bazı ülkelerde mısır ve mısıra dayalı ürünlerde saptanan Fumonisin B₁ konsantrasyonları (WHO, 2000).

Ülkeler	Ürün	FB ₁ (mg/kg)	Referans
Kanada	mısır	0.08	Stack ve Eppley (1992)
Kanada	mısır yemi	0.05	Sydenham ve ark., (1991)
Amerika	mısır yemi	1.05-1.55	Colvin ve Harrison (1992)
Arjantin	mısır	0.18-27.05	Visconti ve ark., (1995)
Peru	mısır unu	0.66	Sydenham ve ark., (1991)
Brezilya	mısır yemi	0.20-38.50	Sydenham ve ark., (1992)
Avusturya	mısır	1.00-15.00	Lew ve ark., (1991)
Avusturya	mısır unu	0.05-1.15	Sydenham ve ark., (1993)
Fransa	mısır yemi	0.02-8.82	Doko ve ark., (1994)
Almanya	mısırlı gıda	0.007-4.83	Meister ve ark., (1996)
Nijerya	mısır	0.06-1.83	Bankole ve ark., (2003)
Güney Afrika	mısır yemi	0.47-4.34	Viljoen ve ark., (1994)
Tanzanya	mısır	0.02-0.16	Doko ve ark., (1994)
Çin	mısır	5.30-8.40	Ueno ve ark., (1993)
Çin	mısır unu	0.06-0.20	Ueno ve ark., (1993)
Kore	mısır yemi	0.05-1.33	Lee ve ark., (1994)
Avustralya	mısır	0.30-40.60	Bryden ve ark., (1996)

Fumonisinler İle İlgili Dünyada ve Ülkemizde Yasal Düzenlemeler

Bazı sekonder metabolitlerin toksisiteleri konusunda araştırmacılar tarafından epidemiyolojik ve biyoteknolojik çok sayıda araştırma yapılmış; ve elde edilen sonuçlardan iyi tarım ve gıda üretim uygulamalarının önemi ve gerekliliği savunulmuştur. Bu bağlamda birçok ülkede bazı ürünlerde mikotoksin limitleri belirlenerek yasal bazı sınırlamalar getirilmiştir. Ancak çoğu durumda hasat öncesi enfeksiyonun engellenmesi mümkün olamamıştır. Son yıllarda kontamine ürünlerde mikotoksin detoksifikasyonuna yönelik bazı stratejik yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Gıda güvenliği açısından “Risk Değerlendirmesi”, gıda kaynaklı tehlikelerin olumsuz etkilerinin belirlenmesi ve çözüm yollarının üretilmesi açısından üzerinde önemle durulması gereken bilimsel bir temeldir. Avrupa Gıda Güvenlik Otoritesi (European Food Safety Authority (EFSA) gıda ve yem güvenliği, hayvan sağlığı ve refahı, bitki koruma ve bitki sağlığı konularına ilişkin bilimsel tavsiyeler sunmaktadır. EFSA tarafından 2006 yılında uygulamaya konulan Gıda Güvenlik Sistemlerinin Güçlendirilmesi konulu bir projede Türkiye yer almıştır.

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü (WHO-IARC) tarafından 1993 yılında, insanlara karşı kanserojenik potansiyellerine göre mikotoksinler sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre; aflatoksin B₁ (AFB₁) “yeterli kanıt elde edilmiş insan kanserojenleri” (1A grubu) grubunda yer alırken, AFM₁, okratoksin A (OTA) ve FB₁ “muhtemel kanserojenik mikotoksin” (2B grubu) olarak belirlenmiştir. Diğer yandan, trikotesen ve ZON’un ise insanlara karşı kanserojenik aktivitesinin bulunmadığı (3. Grup) belirlenmiştir (Hussein ve Brasel, 2001). Aflatoksin B₁, aflatoksin M₁, okratoksin A, FB₁, trikotesen ve patulin, neden olduğu sağlık sorunları ve ekonomik kayıplar nedeniyle dünyada en fazla önem verilen mikotoksin türlerini oluşturmaktadır (Van Egmond, 2004).

Avrupa komisyonu 2006 yılında gıda maddelerindeki bazı kontaminantlar için maksimum seviyeleri belirten düzenlemeleri yürürlüğe koymuştur. Bu düzenlemeler önemli mikotoksinlerden hububatlar ve kurutulmuş meyvelerde aflatoksin, hububat, kuru üzüm ve şarapta okratoksin A, elma, elma şarabı ve meyve suyunda patulin, mısır dahil işlenmiş ve işlenmemiş hububatlarda zearalenon ve mısırdaki fumonisinleri içermektedir (Anonymous, 2006). Bu yasal düzenlemelerin sonucunda

takip eden yıllarda, mısırdaki *Fusarium* mikotoksinlerinin (DON, ZON ve fumonisin) maksimum seviyelerinde düşüşler kaydedilmiştir. Arazi koşullarında, çiçeklenme döneminde hava ılık ve nemli olduğunda bazı *Fusarium* türlerince oluşturulan infeksiyonlar mikotoksin üretimi ile sonuçlanabilir, ancak *Fusarium*’lardan zarar görmüş daneler ile mikotoksinlerin ortaya çıkması arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Mikotoksin yasal sınırlandırmaları gıda üretiminde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin İngiltere’de *Fusarium* başak yanıklığının (*Fusarium* head blight) kontrolü fungusun DON toksini üretiminden dolayı büyük öneme sahiptir. 2008 yılı Ocak ayına kadar olan son iki üretim sezonunda üreticiler, hububat otoriteleri (HGCA; Formerly Home-Grown Cereals Authority) tarafından geliştirilen risk değerlendirme sistemine güvenmişler, ancak düşük risk sınıfına konulmuş danelerin partilerinde Avrupa Birliği tarafından kabul edilen limitlerin üzerinde DON konsantrasyonları saptanmış, bu durum mikotoksinlerle ilgili zorunlu testlerin ve risk değerlendirme sisteminin yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır (Anonymous, 2008 ve 2009).

Tarımsal ürünlerin yaklaşık dörtte biri için tehdit oluşturan mikotoksinlerin 400’den fazla çeşidi olmasına rağmen ekonomik ve toksikolojik bakımdan aflatoksin, DON, okratoksin, ZON, FB₁ ve FB₂ önemli olarak kabul edilmektedir. Fumonisinlerin canlılarda toksik etkiye sahip mikotoksinler arasında yer alması ve dünya genelinde mısırın önemli bir kontaminantı olması bu toksinin tehlike boyutunu açıkça ortaya koymaktadır. Birçok ülkede fumonisinlerin tarım ürünlerinde ve hayvan yemlerindeki oranları değişik araştırmalarla ortaya konulmuş ve yasal bazı limitler getirilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA: Food and Drug Administration) tarafından *Fusarium* türlerinin tarım ürünlerinde bulunabilecek limit değerleri DON-, ZON, FB₁ ve FB₂ için belirlenmiştir (FDA, 2001). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Gıda Tarım Örgütü (FAO) bünyesinde kurulan Gıda Katkı Maddeleri Ekspert Komitesi (JECFA: Expert Committee on Food Additives) insan besini ve hayvan yeminde bulunan fumonisinler için bir değerlendirme yaparak, vücut ağırlığına göre günlük maksimum tolere edilebilir toplam FB₁, FB₂ ve FB₃ limitlerini geçici olarak 2 µg/kg belirlemiştir (JEFCA, 2001). Tablo 2’de insan gıda maddelerinde ve hayvan yemlerinde önerilen FB₁ limitleri verilmiştir.

Tablo 2. İnsan gıdalarında ve hayvan yemlerinde önerilen FB₁ oranları (WHO, 2000; Idahor, 2010).

Ülkeler	Gıdalarda FB ₁ (µg/kg)	Ülkeler	Hayvan yemlerinde FB ₁ (mg/kg)
Kanada	0.017-0.89	Amerika	330.0
Amerika	0.08	İtalya	70.0
İsviçre	0.03	Brezilya	38.0
Hollanda	4.0-220.0	Güney Afrika	9.0
Güney Afrika	14.0-440.0	Tayland	2.0

Ülkemizde de Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nca hazırlanan “*Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri*” konulu tebliğe göre bazı gıdalarda bulunabilecek mikrobiyal toksinler ve kabul edilebilir değerleri belirlenmiştir. Bu tebliğde aflatoksin,

okratoksin A, patulin, DON, ZON ve fumonisinler için maksimum limitler belirlenmiştir (<http://www.ieg.gov.tr>). Tablo 3’de 2008 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hazırlanan tebliğde yer alan bazı gıda maddelerinde fumonisinler için belirlenen maksimum limitler verilmiştir.

Tablo 3. Türkiye’de Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hazırlanan tebliğde 2008 yılı için tanımlanan ürünlerdeki Fumonisin B₁ ve Fumonisin B₂ maksimum limitleri

Gıda Maddesi	Maksimum limit (FB ₁ +FB ₂) (µg/kg)
İşlenmemiş mısır	4000
Doğrudan tüketilen mısır	1000
Mısır bazlı kahvaltılık ve çerezler	800
Bebek ve çocuk gıdaları	200
Mısır unu	2000

Mısırdaki Fumonisinler ve Detoksifikasyon Stratejileri

Mikotoksin içeren ürünlerin tüketilmesi ciddi sağlık sorunlarına yol açmasının yanısıra ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Günümüzde önemli mikotoksinlere yönelik detoksifikasyon stratejileri üzerine araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Mikotoksinlerin kontrolünü, fungus gelişimini engellemek ve oluşan mikotoksinin inaktive edilmesini sağlamak şeklinde iki gruba ayırabiliriz.

Düşük moleküler ağırlığa sahip mikotoksinler, funguslar tarafından her zaman, her koşulda üretilmemekte, bunların sentezlenebilmesi için özel koşulların oluşması gerekmektedir. Sıcaklık, nem, kurutma hızı, mekanik hasar gibi fiziksel faktörlerin yanısıra kimyasal ve biyolojik birçok faktör mikotoksin kontaminasyonunda oransal olarak büyük farklılıklar oluşturmaktadır. Hibrit mısırlarda ılık, nemli bir havanın ardından kuraklık stresinin fumonisin oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (Miller ve ark., 1995). Böcek zararı ve *Fusarium* dane çürüklüğü arasında yakın bir ilişki olduğu ve fumonisin konsantrasyonunun arttığı yönünde bulgular

ortaya çıkarılmıştır (Lew ve ark., 1991). Ayrıca hastalık oluşumunun trips popülasyonuyla pozitif korelasyonu olduğu da belirtilmiştir (Farrar ve Davis 1991). İnce dane perikarına sahip hibrit çeşitlerin böcek yaralanmalarına daha duyarlı olduğu ve fungusun daha kolay penetre edebildiği görüşü savunulmuştur (Hoenisch ve Davis 1994). Hafif kontamine olmuş danelerde FB₁, mısır danesinin perikarında yoğunlaşmıştır (Sydenham ve ark., 1993). Amerika’da mısır alanlarında yapılan bir araştırmada, bölgeye adapte olmamış mısırlarda daha fazla fumonisin kontaminasyonu saptanırken, bölgeye adapte olmuş çeşitlerde daha az oranda tespit edilmiştir (Shelby ve ark., 1994).

Fumonisin toksisite mekanizması henüz tam açıklanamamış olmakla birlikte, fumonisin oluşumunu önlemeye yönelik olarak dayanıklı ürün çeşidi tercihi, iyi tarım tekniklerinin kullanılması, biyolojik ajanlar, fiziksel ve kimyasal faktörlerin kullanımı gibi çeşitli yaklaşımlar önerilmekte, ancak çoğu zaman mikotoksin oluşumu engellenememektedir (Keser ve Kutay 2009). Ayrıca, kimyasal yöntemlerin insan sağlığına olumsuz etkileri nedeniyle kullanımları sınırlandırılmakta

(Samarajeewa ve ark., 1990; Piva ve ark., 1995; Bata ve Lasztity, 1999) ve bazı Avrupa Birliği ülkelerinde ise izin verilmemektedir (Galvano ve ark., 2001). Fumonisinler birçok mikotoksinin inaktivasyonu için kullanılan NaOCl gibi kimyasallara da direnç göstermekte ve neden oldukları sağlık sorunları ve ürünlerdeki ekonomik kayıplar, araştırmacıları mikotoksin oluşumlarının engellenmesine yönelik daha kapsamlı detoksifikasyon stratejileri geliştirmeye yönelik çalışmalara yönlendirmiştir (Rustom, 1997).

Mikotoksinlerin detoksifikasyonuna yönelik olarak fiziksel yöntemlerin (ısı, ışınlama vb.) Samarajeewa ve ark. (1990), kimyasal yöntemlerin (asit ve baz kullanımı, ozon, hidrojen peroksit, tuz formaldehit vb.) Piva ve ark. (1995) ve biyolojik yöntemlerin (*Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Bacillus*, laktik asit bakterileri, *Candida* spp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichoderma* spp., *Rhizopus* spp., *Phoma* spp., *Aspergillus flavus*) (Dorner ve ark., 1999; Karlovsky, 1999; Yates ve ark., 1999) başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Hidrolitik enzimler salgılayarak patojen hücre duvarını parçalayan *Trichoderma* türlerinin biyokontrol çalışmalarında etkili oldukları bildirilmiştir (Chet, 1987; Calistru ve ark., 1997). *Trichoderma viride*'nin *F. moniliforme*'nin FB₁ üretimine karşı güçlü inhibitör etki gösterdiği ifade edilmiştir (Yates ve ark., 1999). Benzer bir çalışmada, *Trichoderma harzianum*'un mısırdaki *F. moniliforme* tarafından sentezlenen FB₁ ve FB₂ oluşumunu engellemede oldukça yüksek oranda biyokontrol aktivitesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Altınok, 2009). Mısırın hasat zamanı öncesi ve sonrası mikotoksin kontaminasyonunda böcekler, fungal sporlara vektörlük etmesi ve fungal kolonizasyonu teşvik etmesi bakımından önemli bir faktördür. Transgenik Bt mısırın, böcek zararını önleyerek fungal kontaminasyon ve fumonisin kontrolünde potansiyel bir çözüm olabileceği görüşü savunulmuştur (Wu, 2006). Amerika'nın Virginia eyaletinde Ziraat ve Çevre Biyoteknolojisi yıllık risk değerlendirme raporlarında 2008 yılı tarla denemelerinin sonucunda, *Bacillus thuringiensis* toprak bakterisinden Bt geni (toksin karakterli gen) aktarılmış mısırdaki mikotoksin oluşumunun önemli oranda azaldığı rapor edilmiştir (<http://www.isb.vt.edu/news/2008/Feb08.pdf>). Güney Afrika'da beş farklı lokasyonda geleneksel mısır ve Bt mısır üretimi fumonisin oluşum oranları yönünden karşılaştırılmış Bt mısır üretiminde geleneksel mısır üretimine oranla % 62 daha az fumonisin oluştuğu tespit

edilmiştir (Pray ve ark., 2009). Ayrıca, Bt geni aktarılmış mısır bitkilerinde sap ve koçan kurdu zararının minimum düzeyde olduğu, *Aspergillus* türlerince oluşturulan aflatoksin oluşumunun da engellendiği bildirilmiştir.

SONUÇ

Ülkemiz genelinde iyi tarım uygulamaları her geçen gün yaygınlaşmakta, ancak hasat öncesi ve sonrası fungal kontaminasyonu önlemek çoğu durumda mümkün olamamakta ve bunun bir sonucu olarak birçok üründe mikotoksin sorunu devam etmektedir. Mikotoksinlerin tarımsal ürünlerdeki oluşum seviyeleri biyotik ve abiyotik birçok faktöre bağlı olarak yıldan yıla farklılık göstermektedir. Mikotoksinlerin insan ve hayvanlarda akut veya kronik özellikte hastalıklara neden olması birçok ülkede bazı yasal sınırlamaları da beraberinde getirmiştir.

Organizma üzerinde önemli toksik etkileri olan fumonisinlerin dünya genelinde mısır yetiştiriciliği yapılan ülkelere varlığının/düzeyinin belirlenmesi hem ekonomi, hem de sağlık yönünden büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde AB mevzuat ve uygulamalarına uyum çalışmaları kapsamında, en önemli konulardan biri olarak "gıda güvenliği" ile ilgili AB mevzuatlarını karşılayacak çalışmalar hızla artmaktadır. Bu nedenle ürün, gıda ve hayvan yemi olarak kullanılan mısırlarda fumonisin konsantrasyonlarının belirlenmesi ve kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda örnekleme ve analitik yöntemleri içeren tehlike analizi kritik kontrol noktaları (HACCP; Hazard Analysis and Critical Control Points) gibi sistemlerin ülke genelinde kurulması hem risk değerlendirmesi hem de önlemlerin alınabilmesi açısından çok önemlidir. Hızlı test yöntemleri geliştirilerek, bu toksine yönelik yarı kantitatif veya kalitatif sonuçlar alınabilir. Bu sistemlerin yanısıra fiziksel, kimyasal ve biyolojik metotlar kullanılarak fumonisin oluşumunu engelleme, fumonisinleri parçalama ve toksisitesini azaltmaya yönelik kontrol stratejileri geliştirilerek insan ve hayvanların sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri azaltılabilir. Fumonisini detoksite etme yollarına ek olarak, fungal enfeksiyona karşı dayanıklı bitkilerin geliştirilmesi, fungusların toksin üretimleri için gerekli koşulların saptanması gibi daha detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas, H.K. ve Shier W.T. 1997. Phytotoxicity of australifungin and fumonisins to weeds. In: Proceedings of the 1997 Brighton Crop Protection Conference-weeds. Croydon, UK, British Crop Protection Council, pp 795-800.
- Alexopoulos, C.J., Mims, C.N. ve Blackwell, M. 1996. Introductory Mycology, John Willey & Sons Inc. USA 869 p.
- Altınok, H.H. 2009. *In vitro* production of fumonisin B₁ and B₂ by *Fusarium moniliforme* and the biocontrol activity of *Trichoderma harzianum*. *Annals of Microbiology*, 59 (3): 509-516.
- Altıparmak, G., Büyük, O., Erdurmuş, D. ve Tunalı, B. 2009. Orta ve Batı Karadeniz Bölgesi'nde mısır ekim alanlarındaki fungal floranın belirlenmesi ve *Fusarium* spp.'nin deoxynivalenol oluşturma durumlarının incelenmesi. Türkiye III. Bitki Koruma Kongresi, 15-18 Temmuz, Van, s. 136.
- Anonim, 2006. Devlet İstatistik Enstitüsü Bilgisayar Verileri, Ankara.
- Anonymous, 2006. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels of certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union L364, 5-24.
- Anonymous, 2008. Managing *Fusarium* mycotoxin risk in wheat intended for human food-harvest 2008. Topic Sheet No 102. HGCA: London.
- Anonymous, 2009. Recommended Lists 2009/10 for cereals and oilseeds. HGCA: London.
- Awaludin, N., Nagata, R., Kawasaki, T. ve Kushiro, M. 2009. Preparation of an In-House Reference Material Containing Fumonisin in Thai Rice and Matrix Extension of the Analytical Method for Japanese Rice. *Toxins*, (1): 188-195.
- Bankole, S.A., Mabekoje, O.O ve Enikuomihin, O.A. 2003. *Fusarium moniliforme* and FB₁ in stored maize from Ogun State, Nigeria. *Tropical Science*, 43: 76-79.
- Bata, A. ve Lasztity, R. 1999. Detoxification of mycotoxin-contaminated food and feed by microorganisms. *Trends in Food Science & Technology*, 10: 223-228.
- Bryden, W.L., Ravindran, G., Amba, M.T., Gill R.J. ve Burgess, L.W. 1996. Mycotoxin Contamination of maize grown in Australia, the Philippines and Vietnam. Miraglia M., Brevia C. and Onori R. (ed). Ninth International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Rome, 27-31 May 1996: Abstract book. Rome, Istituto Superiore di Sanita, pp 41.
- Burns, T.D., Snook, M.E., Riley, R.T. ve Voss, K.A. 2008. Fumonisin concentrations and in vivo toxicity of nixtamalized *Fusarium verticillioides* culture material: Evidence for fumonisin-matrix interactions. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2841-2848.
- Calistru, C., Mclean, M. ve Berjak, P. 1997. *In vitro* studies on the potential for biological control of *Aspergillus flavus* and *Fusarium moniliforme* by *Trichoderma* species: a study of the production of extracellular metabolites by *Trichoderma* species. *Mycopathologia*, 137: 115-124.
- Chet, I. 1987. *Trichoderma*-application, mode of action and potential as a biocontrol agent of soilborne plant pathogenic fungi. Innovative Approaches to Plant Disease Control (Ed) Chet I., Wiley, New York, pp. 137-16.
- Chu, F.S. ve Li, G.Y. 1994. Simultaneous occurrence of fumonisin B₁ and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Applied and Environmental Microbiology*, 60(3): 847-852.
- Colvin, B.M. ve Harrison, L.R. 1992. Fumonisin-induced pulmonary oedema and hydrothorax in swine. *Mycopathologia*, 117: 79-82.
- Czerwiecki, L. 1998. Trace analysis of the *Fusarium* mycotoxins-Fumonisin in corn products as a tool of prevention of mycotoxin contamination of food. *Revue Medical Veterinary*, 149 (6): 506.
- Demir, C., Şimşek, O. ve Arıcı, M. 2005. Proceedings of II. National Mycotoxin Symposium, Edtrs. Heperkan, D. Kaya G D. and Güler, F.K., 67, Istanbul Technical University.
- Desjardins, A.E., Plattner, R.D. ve Nelson, P.E. 1994. Fumonisin production and other traits of *Fusarium moniliforme* strains from maize in northeast Mexico. *Applied and Environmental Microbiology*, 60: 1695-1697.
- Desjardins, A.E., Plattner, R.D. ve Nelson, P.E. 1997. Production of fumonisin B₁ and moniliformin by *Gibberella fujikuroi* from rice from various geographic areas. *Applied and Environmental Microbiology*, 63(5): 1838-1842.

- Desjardins, A.E. ve Proctor, R.H. 2001. Biochemistry and genetics of *Fusarium* toxins “Alınmıştır: *Fusarium* (eds) Summerell, B.A., Leslie, J.F. Backhouse, D. Bryden, W.L. and Burgess, L.W., Paul. E. Nelson, Memorial Symposium APS Press, St. Paul, MN, USA. pp.50-69”
- Desjardins, A. 2006. *Fusarium* Mycotoxins: chemistry, genetics, and biology *American Phytopathological Society Press*, 260p.
- Doko, M.B., Rapior, S. ve Visconti, A. 1994. Screening for FB₁ and FB₂ in corn and corn-based foods and feeds from France. In: Abstracts of the 7th International Congress of the IUMS Mycology Division, Prague, Czech Republic, 3-8 July 1994, p 468.
- Dorner, J.W., Cole, R.J., ve Wicklow, D.T. 1999. Aflatoxin Reduction in Corn Through Field Application of Competitive Fungi. *Journal of Food Protection*, 62 (6): 650-656.
- Farrar, J.J. ve Davis R.M. 1991. Relationships among ear morphology, western flower thrips and *Fusarium* ear rot of corn. *Phytopathology*, 81: 661-666.
- FDA 2001. Fumonisin levels in human foods and animal feeds. U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, College Park.
- Galvano, F., Piva, A., Ritieni, A. ve Galvano, G. 2001. Dietary Strategies to Counteract the Effects of Mycotoxins: A Review. *Journal of Food Protection*, 64: 120-131.
- Gelderblom, W.C.A., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G., Horak, R.M., Vlegaar, R. ve Kriek, P.J. 1988. Fumonisin-novel mycotoxins with cancerpromoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied and Environmental Microbiology*, 54: 1806-1811.
- Glenn, A.E. 2007. Mycotoxigenic *Fusarium* species in animal feed. *Animal Feed Science and Technology*, 137: 213-240.
- Gromadzka, K., Waskiewicz, A. Chelkowski, J. ve Golinski P. 2008. Zearalenone and its metabolites: occurrence, detection, toxicity and guidelines. *World Mycotoxin Journal*, 1 (2): 209-220.
- Hendricks, K. 1999. Fumonisin and neural tube defects in South Texas. *Epidemiology* 10: 198-200.
- Hoenisch, R.W. ve Davis R.M. 1994. Relationship between kernel pericarp thickness and susceptibility to *Fusarium* ear rot in field corn. *Plant Disease*, 78: 517-519.
- Humpf, H.U., ve Voss, K.A. 2004. Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Molecular Nutrition & Food Research*, 48: 255-269.
- Hussein, H.S. ve Brasel, J.M. 2001. Toxicity metabolism and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, 167: 101-134.
- IARC 1999. Overall evaluations of carcinogenicity to humans. IARC monographs, 1-73: 1-36.
- Idahor, K.O. 2010. Global distribution of Fumonisin B₁-A review. *Acta SATECH* 3(2): 25-32.
- JEFCA 2001. Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food (WHO Food Additives Series No. 47), 56th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
- Jurado, M., Marín, P., Callejas, C., Moretti, A., Vazquez, C. ve Gonzalez-Jaen M.T. 2010. Genetic variability and Fumonisin production by *Fusarium proliferatum*. *Food Microbiology*, 27: 50-57.
- Karlovsky, P. 1999. Biological Detoxification of Fungal Toxins and Its Use in Plant Breeding, Feed and Food Production. *Natural Toxins*, 7: 1-23.
- Keser, O. ve Kutay, H.C. 2009. Mikotoksinlerin önlenmesinde kullanılan bazı yöntemler II. Kimyasal ve Biyolojik yöntemler. *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 35 (1): 19-30.
- Krska, R., Welzig, E. and Boudra, H. 2007. Analysis of *Fusarium* toxins in feed. *Animal Feed Science and Technology*, 137: 241-264.
- Lee, U.S., Lee, M.Y., Shin, K.S., Min, Y.S., Cho, C.M. ve Ueno, Y. 1994. Production of FB₁ and FB₂ by *Fusarium moniliforme* isolated from Korean corn kernels for feed. *Mycotoxin Research*, 10: 67-72.
- Leslie, J.F., Marasas, W.F.O., Shephard, G.S., Sydenham, E.W., Stockenstrom, S. ve Thiel P.G. 1996. Duckling toxicity and the production of fumonisin and moniliformin by isolates in the A and F mating population of *Gibberella fujikuroi*. *Applied and Environmental Microbiology*, 62: 1182-1187.
- Lew H., Adler A. ve Edinger W., 1991. Moniliformin and the European corn borer. *Mycotoxin Research*, 7: 71-76.

- Marasas, W.F.O., Wehner, F.C., Rensburg, S.J., ve Schalkwyk, S. 1981. Mycoflora of corn produced in human Esophagel cancer areas in Trankei, Southern Africa. *Phytopathology*, 71: 792-796.
- Marasas, W. F. O., Kellerman, T. S., Gelderblom, W. C. A., Coetzer, J. A. W., Thiel, P. G. ve van der Lugt, J. J. 1988. Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B, isolated from *Fusarium moniliforme*. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 55: 197-203.
- Marasas, W.F.O., Riley, R.T., Hendricks, K.A., Stevens, V.L., Sadler, T.O. 2004. Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *The Journal of Nutrition*, 134: 711-716.
- McLean, M. 1996. The phytotoxicity of *Fusarium* metabolites: an update since 1989. *Mycopathologia*, 133: 163-179.
- Mclean, M. ve Dutton, M.F. 1995. Cellular interactions and metabolism of aflatoxin: An Update. *Pharmacology & Therapeutics*, 65 (2): 163-192.
- Meister, U., Symmank, H. ve Dahlke, H., 1996. Investigation and evaluation of the contamination of native and imported cereals with fumonisins. *Z Lebensm Unters Forsch*, 203: 528-533.
- Miller, J.D., Savard, M.E., Sibilia A., Rapior, S., Hocking, A.D. ve Pitt, J.I. 1993. Production of fumonisins and fusarins by *Fusarium moniliforme* from Southeast Asia. *Mycologia*, 85: 385-391.
- Miller, J.D., Savard M.E., Schaafsma A.W., Seifert K.A. ve Reid L.M. 1995. Mycotoxin production by *Fusarium moniliforme* and *Fusarium proliferatum* from Ontario and occurrence of fumonisin in the 1993 corn crop. *The Canadian Journal of Plant Pathology*, 17: 233-239.
- Miller, J.D. 2001. Factors That Affect the Occurrence of Fumonisin. *Environmental Health Perspectives*, 109 (2): 321-324.
- Missmer, S.A., Suarez, L., Felkner, M., Wang, E., Merrill Jr., A.H., Rothman, K.J. ve Hendricks, K.A. 2006. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environmental Health Perspectives*, 114: 237-241.
- Morgavi, D.P. ve Riley, R.T. 2007. An historical overview of field disease outbreaks known or suspected to be caused by consumption of feeds contaminated with *Fusarium* toxins. *Animal Feed Science and Technology*, 137: 201-212.
- Munkvold, G.P. ve Desjardins A.E. 1997. Fumonisin in maize. Can we reduce their occurrence? *Plant Disease*, 81: 556-565.
- Musser, S.M. ve Plattner, R.D. 1997. Fumonisin composition in cultures of *Fusarium moniliforme*, *F. proliferatum* and *F. nygami*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45: 1169-1173.
- Nelson, P.E., Plattner, R.D., Shackelford, D.D. ve Desjardins, A.E. 1991. Production of fumonisins by *Fusarium moniliforme* strains from various substrates and geographic areas. *Applied and Environmental Microbiology*, 57: 2410-2412.
- Nelson, P.E., Desjardins, A.E., ve Plattner, R.D. 1993. Fumonisin, mycotoxins produced by *Fusarium* species; biology, chemistry, and significance. *Annual Review of Phytopathology*, 31:233-252.
- Omurtag, G. Z. Yazıcıoğlu, D. Beyoğlu D., Tozan, A. ve Atak, G. 2005. Mycotoxins Studies in Turkey, Proceedings of II. National Mycotoxin Symposium, Edtrs. Heperkan, D. Kaya G D. and Güler, F.K., 73, Istanbul Technical University.
- Pitt, J.I. 2000. Toxigenic fungi: Which are Important? *Medical Mycology*, 38: 17-22.
- Piva, G., Galvano, F., Pietri, A. ve Piva, A. 1995. Detoxification Methods of Aflatoxins. A Review. *Nutrition Research*, 15(5): 767-776.
- Pray, C., Rheeder, J., Gouse, M., Volkwyn, Y., van der Westhuizen, L. ve Shephard, G.S. 2009. Can Bt Maize reduce exposure to the mycotoxin fumonisin in South Africa? International Association of Agricultural Economists Conference, Beijing, China, August, 16: 22.
- Rao, K.N., Reddy, B.V., Girisham, S., Reddy, S.M. 2010. Factors influencing fumonisins (B₁) production by *Fusarium moniliforme*. *Indian Journal of Science and Technology*, 3(2): 213-215.
- Riley, R.T., Voss, K.A., Norred W.P., Sharma, R.P., Wang, E. ve Merrill, A.H. 1998. Fumonisin: mechanism of mycotoxicity. *Revue de Medecine Veterinaire*, 149 (6): 617-626.
- Ross, P.F., Nelson, P.E., Richard, J.L., Osweiler, G.D., Rice, L.G., Plattner, R.D.

- ve Wilson, T.M. 1990. Production of fumonisins by *Fusarium moniliforme* and *Fusarium proliferatum* isolates associated with equine leukoencephalomalacia and a pulmonary edema syndrome in swine. *Applied and Environmental Microbiology*, 56: 3225-3226.
- Rustom, I.Y.S. 1997. Aflatoxin in Food and Feed: Occurrence, Legislation and inactivation by physical methods. *Food Chemistry*, 59 (1): 57-67.
- Samarajeeva, U., Sen, A.C., Cohen, M.D. ve Wei, C.I. 1990. Detoxification of aflatoxins in foods and feeds by physical and chemical methods. *Journal of Food Protection*, 53 (6): 489-501.
- Shelby, R.A., White D.G. ve Bauske E.M. 1994. Differential fumonisin production in maize hybrids. *Plant Disease*, 78: 582-584.
- Shephard, G.S. 1998. Chromatographic determination of the fumonisin mycotoxins. *Journal of Chromatography*, A815: 31-39.
- Stack, M.E. ve Eppley, R. M. 1992. Liquid chromatographic determination of FB₁ and FB₂ in corn and corn products. *Journal-Association of Official Analytical Chemists*, 75: 834-837.
- Sydenham, E.W., Shephard, G.S., Thiel, P.G., Marasas, W.F.O. ve Stockenstrom, S. 1991. Fumonisin contamination of commercial corn-based human foodstuffs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39: 2014-2018.
- Sydenham, E.W., Marasas, W.F.O., Shephard, G.S., Thiel, P.G. ve Hirooka, E.Y. 1992. Fumonisin concentrations in Brazilian feeds associated with field outbreaks of confirmed and suspected animal mycotoxicoses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40: 994-997.
- Sydenham, E.W., Shephard, G.S., Gelderblom, W.C.A., Thiel, P.G. ve Marasas, W.F.O. 1993. Fumonisin: Their implications for human and animal health. Proceedings of the UK Workshop on Occurrence and Signification of Mycotoxins. Scudamore K. (ed). Slough, UK Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Central Science Laboratory, pp 42-48.
- Tanaka, K., Sago, Y., Zheng, Y., Nakagawa, H. ve Kushiro, M., 2007. Mycotoxins in rice. *International Journal of Food Microbiology*, 119: 59-66.
- Thrane, U. 2001. Development in the taxonomy of *Fusarium* species based on secondary metabolites “Alınmıştır: *Fusarium* (eds) Summerell, B.A., Leslie, J.F. Backhouse, D. Bryden, W.L. and Burgess, L.W., Paul. E. Nelson, Memorial Symposium APS Press, St. Paul, MN, USA. pp. 29-49”
- Uçkun, Z. ve Yıldız, M. 2005. Proceedings of II. National Mycotoxin Symposium, Edtrs. Heperkan, D. Kaya G D. and Güler, F.K. 80, Istanbul Technical University.
- Ueno, Y., Aoyama, S., Sugiura, Y., Wang, D.S., Lee, U.S., Hirooka, E.Y., Hara, S., Karki, T., Chen, G. ve Yu, S-Z. 1993: A limited survey of fumonisins in corn and corn-based products in Asian countries. *Mycotoxin Research*, 9: 27-34.
- Urry, M.H., Wehrmeister, H.L., Hodge, E.B. ve Hidy, P.H. 1966. The structure of zearalenone. *Tetrahedron Letters*, No. 27: 3109-3114.
- Van Egmond, H.P. 2004. Natural Toxins: Risks, Regulations and the analytical situation in Europe. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378: 1152-1160.
- Viljoen, J.H., Marasas, W.F.O. ve Thiel, P.G. 1994. Fungal infection and mycotoxin contamination of commercial maize. “Alınmıştır: Proceedings of the 10th South African Maize Breeding Symposium. Du Plessis J.G., Van Rensburg J.B.J., McLaren N.W. and Flett B. C. (eds.). Potchefstroom, South Africa, Department of Agriculture, pp. 26-37”
- Visconti, A., Boenke, A., Doko, M.B., Solfrizzo, M. ve Pascale, M. 1995. Occurrence of fumonisins in Europe and the BCR-Measurements and testing projects. *Natural Toxins*, 3: 269-274.
- Voss, K.A., Smith, G.W. ve Haschek, W.M. 2007. Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Science and Technology*, 137: 299-325.
- WHO, Geneva 2000. International Programme on Chemical Society. Monographs on Environmental Health Criteria for FB₁. World Health Organisation, pp 126.
- Wu, F. 2006. Mycotoxin Reduction in Bt Corn: Potential Economic, Health and Regulatory Impacts. *Transgenic Research*, 15: 277-289.
- Yates, I.E., Meredith F., Smart W., Bacon C.W. ve Jaworski A.J. 1999. *Trichoderma viride* suppresses fumonisin B₁ production by *Fusarium moniliforme*. *Journal of Food Protection*, 66: 1326-1332.