

MİKOTOKSİNLER: Toksik Etkileri, Degredasyonları, Oluşumlarının Önlenmesi ve Zararlı Etkilerinin Azaltılması

Received : 07.05.2007
Revised : 10.07.2008
Accepted : 17.07.2008

**Suna Atasayar Sabuncuoğlu*, Terken Baydar*, Belma Giray*,
Gönül Şahin*^o**

Giriş

Gıda maddelerinde üreyebilen, bu yolla günlük yaşantıda çok sık temasın söz konusu olabildiği küfler ve özellikle bunların oluşturdukları toksik metabolitler üzerinde önemle durulan bir araştırma konusudur. Bu toksinler günümüzde halk sağlığını tehdit etmenin yanısıra ekonomide de ciddi kayıplara neden olmaktadır. Konuyla ilgili olarak tarafımızdan ülkemizdeki gıdalarda mikotoksin kontaminasyon sorununu değerlendirmek amacıyla bilhassa tahıl, çocuk mamaları dahil süt ve süt ürünlerinde kapsamlı araştırmalar yapılmıştır¹⁻⁵. Ayrıca, anne sütü ve insan serumunda mikotoksin düzeylerinin saptanmasıyla ilgili projeler kapsamında çalışmalar devam etmektedir.

Küfler, uygun koşullarda ham ve işlenmemiş materyalde çoğalarak bir yandan ürünün nitelik ve niceliğini değiştirip bozulmasına neden olmakta, diğer yandan da insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip toksik maddeleri oluşturmaktadırlar. Oluşan bu ürünler, mikotoksin olarak adlandırılan, son derece toksik, çoğu karsinogen, teratojen, mutajen maddelerdir⁶.

Mikotoksinler, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* başta olmak üzere bazı mantarların belirli nem ve ısı koşullarında oluşturdukları fungal metabolitlerdir^{7,8}. En sık karşılaşılan mikotoksinler aflatoksinler, okratoksin, trikotesen, zearalenon, patulin ve fumonisin olarak sıralanabilir⁹.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara/Turkey

^o Corresponding Author: E-mail: gsahin@hacettepe.edu.tr. Tel: +90 312 305 18 51
Fax: +90 312 305 21 78

Bu yazıda, halk sağlığını tehdit eden önemli mikotoksinlerin toksik etkileri ile oluşumlarının önlenmesi ve zararlı etkilerinin en aza indirilmesi için uygulanan ve önerilen bilimsel yaklaşımlar özetlenmiştir.

Aflatoksinler

Aflatoksinler (AF), *Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* küflerinin sekonder metabolitleridir¹⁰⁻¹⁶. Yaygın olarak çeşitli tahıl ürünleri başta olmak üzere süt ve süt ürünleri ile meyve sularında saptanmıştır^{11,17-19}.

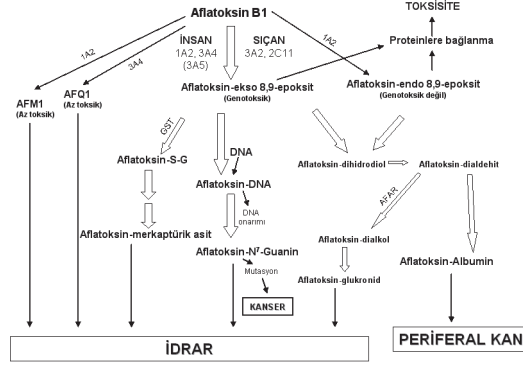
Ultraviyole ışık altında mavi floresans verenler AFB₁ ve AFB₂, yeşil floresans verenler ise AFG₁ ve AFG₂'dir. AFB₁ ve AFB₂ içeren yemlerle beslenen ineklerin sütünde rastlanan, ana moleküle benzer fakat daha az biyolojik etki gösteren türevler ise AFM₁ ve AFM₂ olarak adlandırılmaktadır²⁰. Oluşturdukları toksik etki gücüne göre sıralama AFB₁ > AFG₁ > AFB₂ > AFG₂ şeklindedir⁷.

Bu toksinler, insan ve hayvan sağlığı üzerinde karsinojenik, teratojenik ve mutajenik etkilere neden olur¹⁰⁻¹⁶. AF'lerin insan ve hayvanlarda oluşturduğu akut ve kronik seyirli mikotoksikoza *aflatoksikoz* denir²¹.

AF'lerin toksik etkilerinin derecesi, maruziyet durumu yanında kişinin yaşı, beslenme düzeni, hepatit B enfeksiyonu gibi bazı sağlık faktörlerinden etkilenmektedir^{11,12,14,17,22,23}. AF'lerin toksik etkileri hepatotoksisite, hepatokarsinojenite, nefrotoksisite, teratojenite, immun sistemin bozulması ile hastalıklara karşı yatkınlık, büyümenin yavaşlaması besin maddelerinden yararlanmanın azalması olarak sayılabilir^{8,24}. Epidemiyolojik çalışmalar ile deney hayvanlarındaki araştırmalar AF'ler ve karaciğer kanseri arasında istatistiksel olarak belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur^{11,14,16,17,23,25,26}. AF'ler, Uluslararası Kanser Araştırma Örgütüne (IARC) göre "**Grup I**" karsinojen olarak değerlendirilmektedir^{27,28}. AFB₁ en bilinen insan karaciğer karsinojenidir^{11,14,17,21,29}.

AF'lerin mutajenik ve karsinojenik etkilerinden biyotransformasyonları sonucu oluşan toksik ana ürünlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir^{25,26,30}. AFB₁'in metabolizması Şekil 1'de şematize edilmiştir^{6,19,21,25,26,31-33}.

AFB₁'in sitokrom aracılıklı oksidasyonu ile detoksifikasyon ürünleri olarak AFM₁, AFP₁, AFQ₁ gibi çeşitli hidroksile metabolitler oluşabilmektedir¹⁷. Memeli türlerinde AFB₁ için en önemli detoksifikasyon yolu



Şekil 1

Reaktif metabolitlerin ve biyogöstergelerin oluşumuna aracılık eden AFB₁ metabolizması. 1A2, CYP1A2; 3A4, CYP3A4; 3A5, CYP3A5; 3A2, CYP3A2; 2C11, CYP2C11, AFB₁-AFAR, AFB₁ redüktaz; Aflatoksin-S-G, aflatoksin-glutasyon konjugatı

metabolizma sonucu oluşan epoksit formunun glutatyon-S-transferaz (GST) enzimi aracılığıyla gerçekleşen glutatyon (GSH) konjugasyon reaksiyonudur^{17,22,34}. AFB₁'in elektronca zengin dihidrobisfuran yapısı karaciğerdeki sitokrom P450 (CYP450) enzim sisteminin bazı izozimleri ile AFB₁-8,9-epoksit kompleksini oluşturur^{6,12,14,17,22,33,35,36}. Epoksit formunun oluşumunda CYP2C11, CYP2B ve CYP1A2 izozimleri rol almaktadır^{25,26}. Epoksit formunun endo ve ekzo izomerleri bulunabilmektedir. İnsanlarda AFB₁ 8,9-epoksit formunun oluşumunda baskın olan CYP izozimi 3A4'tür^{17,22,25,34}. Özellikle insanlarda CYP3A4 aracılığıyla oluşan ürün sadece ekzo izomer formundadır. Diğer CYP450'ler aracılığıyla ise hem ekzo hem de endo epoksit formları oluşabilmektedir. Ekzo epoksit formu yüksek elektrofilik aktiviteye sahiptir ve sadece bu form DNA ile reaksiyon gösterir^{6,19,21,29,31}. Hem ekzo hem de endo epoksit, GST tarafından katalizlenen GSH konjugasyonu için substrattır, dolayısıyla GSH tüketicisidirler. AFB₁ ve AFB₂'nin metaboliti olan AFM₁ de kalıtsal P53 geni üzerinden mutajenik etki gösterebilmektedir³⁷.

AFB₁'in karsinojenik etkisi ve DNA katım ürünlerinin oluşumu konusunda türlerarası farklılıklar bulunduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu durum metabolizasyon yollarında gözlenen farklılıklar ile açıklanmaktadır¹⁹.

AFB₁ uygulanarak karaciğerde DNA hasar düzeyi incelenmiş ve bazı spesifik türlerin duyarlılıkları kalitatif olarak değerlendirilmiştir: Buna

göre karaciğerde AFB₁-DNA bağlanma düzeyi azalan sıralaması sıçan > domuz > kobay > fare şeklinde tespit edilmiştir. Ayrıca erkek sıçanların AFB₁'in hepatokarsinogenik etkisine dişilere oranla daha duyarlı oldukları bildirilmektedir³⁸.

Okratoksinler

Okratoksin oldukça yaygın olarak bulunan *Aspergillus* ve *Penicillium* grubu küflerin değişik tür ve suşları tarafından üretilen bir mikotoksin dir. Okratoksini oluşturan küfler, *A. ochraceus*, *A. melleus*, *A. sulphureus*, *P. verrucosum* ve *P. palitans* olarak bilinmektedir³⁹⁻⁴².

Okratoksin A (OTA), *Aspergillus* ve *Penicillium* türü mantarlar tarafından üretilen ve çeşitli tahıl türlerinde tespit edilmiş bir okratoksin türüdür. Sıçanlarda nefrotoksik etkisi kanıtlanmış ve güçlü bir renal karsinogen olduğu belirlenmiştir^{13,40,43}. İnsanların OTA'ya maruziyeti ya doğrudan mantar türünün geliştiği gıdaların veya bunları tüketen hayvan ürünlerinin tüketilmesiyle olmaktadır⁴⁴. Okratoksinlerin oluşturdukları klinik tabloya *okratoksikoz* denir. OTA'nın yaptığı renal lezyonlar, proksimal tübülün dejenerasyonu dahil, renal kortekste interstisyel fibrozis, glomerülün hiyalinizasyonu ve tübüler epitelin atrofisi ile birlikte dir. OTA, böbrek hücrelerinde belli bölgeleri inhibe eder ve bu hücrelerdeki apoptotik tipte lezyonun nedenidir⁶. Sporların solunması da bir diğer maruziyet yoludur. OTA'nın immünoşüpresif, hepatonefrotoksik, teratojenik, apoptoz indükleyicisi, genotoksik ve lipid peroksidasyonu (LPO) artırıcısı olduğu gösterilmiştir^{41,44}. OTA, DNA kırılmaları, protein sentezi inhibisyonu ve glikoneogenez, mitokondride oksidatif fosforilasyonun bozulması ve kanın pıhtılaşmasının engellenmesine neden olmasıyla insan sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Fatal doz maruziyeti ile renal tübül nekrozu ve periportal karaciğer hücrelerinde pek çok patolojik değişiklik gözlenmiştir^{7,45}.

Yapılan araştırma verilerine dayanarak OTA'nın temel toksik etki mekanizması olarak, ATP azalmasına bağlı olarak mitokondriyel solunumun inhibisyonu, protein sentezinin azalmasına eşlik eden tRNA sentezinin inhibisyonu, LPO'nun artması ileri sürülmektedir⁴⁴.

OTA'nın oksidatif stresi indüklediği bildirilmektedir. Reaktif oksijen bileşiklerinin (ROB) oluşumu Fe⁺³-OTA kompleksi aracılığıyla olmaktadır. OTA, LPO ve aynı zamanda hücre sel hasar göstergesi olan malondialde-

hit (MDA) artışına neden olmaktadır. Serbest radikal düzeyleri, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler aracılığıyla kontrol edilmektedir. Antioksidan savunma azaldığında veya ROB düzeyi arttığında oksidatif stres gelişir. Protein sentezinin inhibisyonu ve oksidatif yolak aracılığıyla serbest radikallerin oluşumunun OTA'nın toksik etkisinde anahtar rolü oynadığını gösterilmiştir⁴⁴.

OTA fenilalanin-tRNA sentetaz tarafından katalizlenen reaksiyonda fenil alanin ile yarışarak protein sentezini inhibe eder ve bu özellik toksisitesiyle ilişkilidir^{6,39}.

OTA, IARC tarafından "**Grup IIB**" muhtemel karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. OTA dolaylı karsinojen mekanizması aracılığıyla epigenetik karsinojen olarak da adlandırılmaktadır. Ancak aynı zamanda DNA'ya doğrudan bağlanabilmesi nedeniyle doğrudan karsinojen olarak kabul edilmektedir^{40,46}.

Trikotesenler

Trikotesenler *Fusarium*, *Stachybotry*, *Trichothecium*, *Kerticimosporium*, *Cephalosporium* ve *Cylindrocarpen* mantarlarının sekonder metabolitleri olarak oluşan mikotoksinlerdir. Bu mantarlar da belirli sıcaklık ve nem ortamında gelişirler. Seskiterpen yapısında kapalı bileşikler içeren geniş bir gruptur⁴⁷.

T-2 ve HT-2 toksinler, diasetoksiskirperol (DAS), deoksinivalenol (DON), nivalenol (NIV) bu grupta yer alan en önemli mikotoksinlerdir. Toksikite sıralamaları T-2 toksin > DAS > DON > NIV şeklindedir. DON, gıda ürünlerinde en sık rastlanan mikotoksindir^{6,47}.

Fusarium mikotoksinlerinin bazı türleri hayvanlarda nefrotoksik, immünosüpresif, teratojenik ve karsinojenik etki gösterir. Genel olarak mikotoksinlerin immünosüpresif etkisinin temelindeki özellikler tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bazı mikotoksinlerin DNA, RNA ve protein sentez inhibisyonu gibi pekçok farklı mekanizma ile immünosüpresyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir. *Fusarium* mikotoksinlerinden olan trikotesenler, potansiyel protein sentezi inhibitörüdürler⁴⁸.

Trikotesenlerin en bilinen toksikozları lökositlerdeki belirgin azalış ile karakterize olan "*Alimentary Toxic Aleukia*" (ATA), skibotrikoz ve

akakabi byo hastalığıdır. Trikotesen maruziyetiyle, 1942-1947 arasında enfeksiyon ve hemoraji nedeniyle pek çok hastanın öldüğü bildirilmiştir. Hematolojik düzensizlikler trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz olarak bildirilmektedir⁴⁷.

T-2 toksin, en yüksek toksisiteye sahip trikotesendir. T-2 toksin A tipi trikotesendir. Bu tür mikotoksinlerin kemik iliği hücrelerinde belirgin azalmaya neden olduğu ve protein ve DNA sentezini inhibe ederek apoptozu indüklediği bildirilmiştir. T-2 toksinin primer hedefinin immün sistem olduğu ve etkilerinin lökosit sayısında değişme, kan hücrelerinin azalması, gecikmiş hipersensitivite ve antikor oluşumunun depresyonu olaylarını kapsadığı tespit edilmiştir⁶. T-2 toksin ve metabolitlerinin serbest radikal üretimi ile LPO'nu indüklediği ve dolayısıyla hücre membranında bozulmaya neden olduğu saptanmıştır. T-2 toksin GSH'un tiol (-SH) grubuna bağlanır ve oluşan kompleks hücrenin biyolojik olaylarını redükler⁴⁸⁻⁵⁰.

DON, epoksi-seskiterenoid yapısında, tip-B trikotesen olan mikotoksindir. Akut maruziyeti anoreksi ve emezise neden olur. IARC, "**Grup III**" karsinojen olarak sınıflamıştır. Trikotesenlerin sorumlu olduğu ATA, cilt toksisitesi, kemik iliği hasarı, hemoraji ve diğer bazı sendromlar ile karakterizedir⁶.

Fumonisinler

Fumonisinler, lökoensefalomalazi olarak bilinen hastalığın yıllar süren araştırması sonucu bulunmuşlardır. Fumonisinler, *Fusarium maniliforme* ve *F. proliferatum* gibi dünyada çok yaygın küflerce üretilen mikotoksinlerdir. 10 kadar tipi tanımlanmıştır, bunlardan en bilineni fumonisin B₁ (FB₁)'dir^{45,51}.

Fusarium küfleri, tahıl mahsülünü gelişme döneminde tarlalarda enfekte edebilen fitopatojenik mantarların geniş bir grubunu oluşturur. Bu mantarlar tip A ve tip B olarak iki alt gruba ayrılır. Genel toksisiteyi nonkompetitif olarak ribozom fonksiyonlarını etkileyerek, protein biyosentezini inhibe etmelerine dayanır⁵². *F. maniliforme*, *F. proliferatum* ve *F. nygamai*'yi de içeren *fusarium* türleri mısır, mısır içerikli gıdalarda dünyanın genelinde yaygın olarak bulunmuştur^{35,53}. Mısırdaki en yaygın olarak bulunan doğal kontaminant FB₁'dir. "**Grup IIB**" karsinojen olan FB₁'in sığınlarda hepatotoksik, hepatokarsinojenik, nefrotoksik olduğu

gösterilmiştir^{54,55}. Hayvanlarda pekçok hastalığa ve insanlarda da ösofagal kansere neden oldukları tespit edilmiştir. Fumonisinler, atlarda lökoensefalomalazi ve domuzlarda pulmoner ödem şeklinde seyreden fötal sendroma neden olur^{35,53,54}. Gebe domuz, sıçan, fare ve kobaylarla yapılan çalışmalarda fumonisinin reproduktif sistemde hasara neden olduğu gösterilmiştir. Spontan düşüklere indüklediği de saptanmıştır. FB₁ sfinjanin N-açıl-transferaz inhibitörü olup, sfingolipid biyosentezini inhibe etmektedir⁵³. Sfingolipid sentezinin değişmesi folat reseptörünün folik asit transportu gibi fonksiyonlarını bozar. Bu nedenle embriyotoksik olduğu bildirilmiştir⁵¹.

Zearalenon

Zearalenon (Zen) *Fusarium* türü mantarlarca üzüm, mısır ve yüksek nem içeriği olan saman yığınlarında sıklıkla üreyen östrojenik yapılu mikotoksindir. Çeşitli çalışmalarda, hem insan diyetinde ve hem de hayvan yemlerinde Zen oluşma insidansı yüksek bulunmuştur⁵⁶.

Mısır, öğütülmüş arpa ve buğday gibi hububatların *F. gramineorum* ile enfekte edilen zen içerikli yemin tüketilmesiyle, özellikle domuzda genital problemlere neden olduğu tespit edilmiştir. Semptomlar, prepubertal dönemdeki dişi domuzda vulvada yumru şeklinde ödem veya vajina ve rektumda sarkma şeklindedir. Üreme ile ilgili düzensizlikler, infertilite veya kuru gangren diye ifade edilen doku ölümü, düşük, gelişim bozukluğu gibi durumlar ile karakterizedir⁴⁵.

Zen güçlü östrojenik etkisinin yanında karaciğer lezyonlarına neden olmakta, daha ileride hepatokarsinomayı tetikleyebilmektedir⁵⁶.

Patulin

Penicillium, *Aspergillus* ve *Byssochlamys* mantarlarının çeşitli türleri tarafından üretilen mikotoksindir. Genellikle elma, elma suyu veya konsantresinde bulunur. Çürümüş elmalarda üreyen küflerce oluşturulan patulin kolayca elma suyuna geçer ve çözünür. Asidik ortamda ısıtıldığında stabil olan patulinin seviyesi elma suyunda önemli sayılabilecek seviyelere çıkabilir^{57,58}.

Patulin, pek çok canlı için toksik bir maddedir. Sülfhidril gruplarına olan afinitesi nedeniyle bazı enzimleri inhibe etmektedir⁵⁷⁻⁵⁹. Patulinin, sıçanlarda lenfosit sayısında ve kapiller permeabilitede artma gibi

değişikliklere neden olabildiği tespit edilmiştir. Kromozom kırıklıkları ile karakterize çekirdek gelişim bozukluklarından sorumlu tutulmuş ve dolayısıyla karsinojen bir madde olduğu bildirilmiştir^{57,58}.

Mikotoksin Oluşumunun ve Zararlı Etkilerinin Önlenmesi veya Azaltılması

Günümüzde karsinojenlere çeşitli yollarla maruziyeti azaltmak veya tamamen mümkün olmasa bile engellemek, oluşturabilecekleri neoplazi riskini önlemek veya azaltmak amacıyla genel yaklaşım olarak kemoprotektif ajanların kullanımı ve bu amaçla farklı yaklaşımlara ilişkin denemeler yaygındır. Bunun yanı sıra bazı mikotoksinlerin potent karsinojenik etkilerine karşı koruma, önleme veya bu toksinleri degrade etme veya oluşumlarını engelleme çalışmaları da üzerinde çalışılan önemli bir konudur. Afrika'nın çeşitli bölgeleri ve Güney Asya başta olmak üzere tüm dünyada risk oluşturan mikotoksin kontaminasyonunun önlenmesi için etkin, uygulanabilir ve ekonomik çözümlerin üretilmesi, insan sağlığının korunması açısından önem taşımaktadır¹¹.

Bazı Afrika ve Asya kaynaklı gıdalardaki AF içerikleri, maksimum alınabilecek miktarın 10 katı fazla bulunmuştur¹². Büyük kentlerde olmasa bile, evlerde herhangi bir besinin ekonomik değeri göz önüne alınarak küflenmiş, bayatlamış, bozulmaya yüz tutmuş yiyecekleri değerlendirme yoluna gitmek eskilerden beri sık rastlanan bir davranış biçimidir. Bu noktada en son değerlendirme ise bunları hayvanlara yem olarak vermektir. Aynı davranış biçimleri, ekonomik değeri yüksek ama içerdiği zararlı unsurlar dolayısıyla piyasaya verilmemesi gereken ürünlerin ortadan kaldırılmasında da sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak insan sağlığını tehdit eden, gerek bu şekilde gerekse üretim, depolama ve tüketim esnasında gıdalarda oluşabilen mikotoksinlere karşı üretici ve tüketicinin bilinçlendirilmesi, resmi kontrol ve yaptırım mekanizmalarının sağlıklı ve etkin işletilmesi, bu zararlıların önlenmesinde aktif, etkin ama toksik olmayan doğal veya sentetik katkı maddelerinin geliştirilmesi gereği kaçınılmazdır.

Gıda ve yemlerin kontaminasyonu, hasat veya saklama sırasında daha fazla ortaya çıkmaları nedeni ile ürünlerin korunması (oluşumun önlenmesi) için en fazla çaba bu dönemlerde harcanmaktadır. Dolayısıyla sürekli olarak detoksifikasyona yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Mikotoksinlerle ilgili olarak zararlı etkileri önleme veya

oluşturabilecekleri riskleri azaltmaya ve toksinlerin degradasyonlarına yönelik olarak yapılan çalışmalarda fiziksel teknikler, doğal veya sentetik kaynaklı kimyasal maddeler ve biyolojik yöntemler kullanılmaktadır^{18,60}. Bu amaçla kullanılan yöntem veya kimyasal maddelere ilişkin bilgiler aşağıda verilmiştir.

1. Fiziksel Teknik Uygulamaları

Fiziksel detoksifikasyon için uygulanan genel metotlar arındırma, mekanik sıralama ve dağılım, yıkama, yoğunluk farkının gözlenmesi, termal inaktivasyon, mikrodalga uygulamalarını da içeren radyasyon uygulaması ve solvan ekstraksiyonu olarak sıralanabilir⁶⁰.

1.1. Isı Uygulaması

Isı uygulaması, mikotoksin degradasyonu amacıyla denenmekte olan, ancak etkinliği tartışmalı bir tekniktir. Farklı mikotoksin grupları üzerinde ısı uygulanmasının etkinliği araştırılmıştır.

DON'un degradasyonu üzerine yapılan bir çalışmada, fırınlama, ısıtma gibi gıda işleme koşulları, farklı sürelerde (5-20 dk) ve farklı sıcaklıklarda (150-200 °C), α -D-glukoz (şeker modeli), metil- α -D-glukopironozit (nişasta modeli) ve amino asit türevi N- α -asetil-L-lizinmetil ester, BOC-L-sistein metil ester ile incelenmiştir. Özellikle yükselen sıcaklıkla hızlanmakla birlikte, tüm koşullarda DON degradasyonu görülmüştür⁵².

Kontamine mısırdaki yüksek sıcaklık uygulamasının (>15 °C) ve şeker düzeylerinin azaltılması ile fumonisinlerin %93 oranında azaldığı ifade edilmiştir⁶¹. Yapılan ilk fumonisin stabilite çalışmasında, 30 dk süre ile kaynatmanın *Fusarium verticillioides* kültüründe fumonisin düzeylerinde azalmaya neden olmadığı belirlenmiştir. Buna karşın daha sonra yapılan çalışmalarda, benzer şartlarda fumonisin düzeylerinde düşme olduğu görülmüştür. FB₁ eklenmiş sütün pastörizasyonu ile (62 °C, 30 dk) fumonisin miktarlarında belirgin bir düşüşe rastlanmamıştır. Fumonisin dekompozisyonlarının daha yüksek sıcaklıkta ve daha uzun sürede olduğu ifade edilmiştir. Kuru ve yaş mısırın 190 °C'de 60 dk ısıtılmasıyla fumonisin düzeylerinin % 60-80 azaldığı, 220 °C'de 25 dk kızartmayla ise tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Farklı pH'lardaki tampon çözeltilerinde fumonisinlerin stabilitesi araştırılmış ve 0-60 dk süresince, 100-235 °C sıcaklık uygulandığında, düşük pH'larda stabilitenin daha düşü-

ğü, pH arttıkça stabilitenin arttığı görülmüştür. Özellikle dekompozisyon, 150 °C ve üzerinde başlamış, 175 °C de, 60 dak. içinde fumonisin kaybı pH ne olursa olsun % 90'a ulaşmıştır⁵⁵.

OTA ile doğal olarak kontamine olmuş farklı türlerdeki kahve çekirdeklerine az, orta ve yüksek düzeyde ısı uygulanmış, kavrulmalarına ilişkin parametreler ve OTA içeriği analiz edilmiştir. Isı derecesinin artırılmasına bağlı olarak OTA içeriğinin de azaldığı tespit edilmiştir⁴⁶. Yeşil kahve örneklerine orta ve yüksek derecede ısı uygulanarak OTA düzeylerinin ölçüldüğü bir diğer çalışmada ısı uygulamasının degradasyona oldukça yardımcı olduğu belirlenmiştir⁶².

AF ile kontamine olmuş mısır ve mısır kaynaklı gıda örneklerine (cips gibi) geleneksel alkali ile ısıtma tekniği uygulandığında, mısır cipslerinde mısıra oranla AF düzeylerinin daha belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, mısırın fırında kızartılması veya pişirilmesi ile daha etkin koruma sağlandığı da görülmüştür⁶³.

1.2. Radyasyon Uygulaması

Gıda ve yemlere mikotoksinlerin kontaminasyonuna neden olan mantarların harabiyeti için radyasyon ışınlanması 1950'lerin sonunda ilk kez rapor edilmiştir. Bilinen ilk çalışma ise 1971'de *A. flavus*'a karşı gama ışınlanması ile gerçekleştirilmiştir. Bu küf mantarını içeren tüp ortamına 1,6-2,4 kGray radyasyon ışınlanması yapılmış ve yaşama kapasitesinin %30 oranında azaldığı görülmüştür⁶¹.

İyonize radyasyon uygulaması tahıllardaki mikotoksin kontaminasyonu düzeylerinde azalmayı sağlamıştır. Radyasyonun kullanılan iki formu gama (γ) radyasyon ve elektron ışın demetinin kullanılmasıdır. Elektron ışınlanması *Fusarium* türü organizmaların yok edilmesinde oldukça etkin rol oynamaktadır. Düşük doz γ radyasyonu uygulamasının un ve buğdaydaki fungal florayı tamamen elimine ettiği saptanmıştır⁶⁴.

Gama ve elektron demeti radyasyonu uygulamasının fumonisinleri yok edebileceği düşünülmüştür. Radyasyon ışınlanması ile buğdayda T-2 toksin, soya fasülyesinde DON ve mısırdaki Zen, mısır, buğday ve soya fasülyesinde AFB₁'in ortadan kalkmasını sağlamak üzere bir çalışma yapılmıştır. 20 kGray γ radyasyonu AFB₁'i etkilememiş, DON ve Zen düzeylerini ise 10-20 kGray dozdaki radyasyon uygulamasının tahrip ettiği

bildirilmiştir. Fumonisinler bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Görünür ve ultraviyole ışınlar, gama ışınları ve klorlu bileşikler, ozon, amonyum bisülfid, alkaliler, asitler, hidrojen peroksit gibi kimyasalların tek başına etkin olmadığı belirtilmiştir. Ancak, gama ışınlarını da içeren yaklaşımların uygulanmasının mısırdan AFB₁, OTA ve FB₁'in eliminasyonu için kullanılabileceği ileri sürülmüştür⁶¹. Elektron ışınlamasının buğdaydaki DON düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise ıslak örneklerin uygulamadan belirgin şekilde etkilendiği gösterilmiştir. 51,4-55,8 kGray dozda elektron ışını uygulandığında DON düzeylerinde sırasıyla % 58,8, 76,5, 78,4 oranında azalma olduğu belirtilmiştir⁶⁴.

Doğal olarak kontamine olan yer fıstığı 25 kGray γ radyasyonuna maruz bırakılmış, ancak AF'lerde harabiyet görülmemiştir. Fumonisinin sulu solüsyonları üzerine 0,5-30 kGray doz aralığında kobalt ve elektron demeti radyasyonu uygulandığında en yüksek dozda düzeyin sıfıra indiği görülmüştür. Buna karşın tüm mısırdaki ve yer mısırındaki fumonisin düzeylerinin düşmediği, ışınlara çok daha dirençli olduğu belirlenmiştir⁶¹.

2. Doğal veya Sentetik Kaynaklı Kimyasal Madde Uygulamaları

Mikotoksinlerin hücreler üzerindeki toksik etki mekanizmaları değerlendirildiğinde serbest radikaller ve reaktif oksijen üretimine aracılık etmesinin son derece önemli olduğu ve oluşan ürünlerin sitotoksitede ve hepatokarsinogenitede rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle, mikotoksinlerle oluşması muhtemel hasarın önlenmesinde antioksidan kullanımının önemi ve geçerliliği ortaya çıkmaktadır.

2.1. Doğal Kaynaklı Kimyasal Maddeler

Diyetle birlikte alınan doğal bileşimler, kanser sürecinin erken aşamalarda önlenmesi açısından önemlidir^{12,14,22}. Son dönemde yaygın olarak çalışılan brokoli, karnabahar, Brüksel lahanası gibi bitkilerin sığınlarda koruyucu etkilerinin olduğu ve biyotransformasyon enzimlerinin aktivitelerini modüle ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir¹². Bitkisel kaynaklı pek çok gıda katkı maddesi kullanılmaktadır. Antioksidan ve antikarsinogen etkili hint safranı, asafoetida (*Ferula asafoetida*) ve antikarsinogenik etkili sarımsak gibi sülfür içeriği yüksek bileşikler de bunlar arasında yer almaktadır¹⁴.

2.1.1. Vitamin kombinasyonları

Mikotoksinlerin toksik etkilerine karşı farklı vitaminlerin koruyucu rolüne ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Pekçok doğal ve sentetik kaynaklı karsinogene karşı vitamin A, C, E ve analoglarının koruyucu rolleri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Retinoidler hücrel farklılaşma ve proliferasyonda önemli rolleri olan vitaminlerdir. AFB₁-DNA katım reaksiyonları üzerine bu vitaminlerin ve çeşitli analoglarının etkileri *in vitro* olarak sıçan hepatositlerinde doz bağımlı bir çalışma ile incelenmiş, en yüksek inhibisyon A vitamini ile elde edilmiştir²³. Vitamin A, yağda çözünen, güçlü bir radikal süpürücü ve antioksidan özellikte bir moleküldür. AFB₁'in neden olduğu sitotoksikite ve biyoaktivasyonu üzerinde vitamin A'nın etkinliği tam olarak açıklanamamıştır. AFB₁'in eritrositlerde oluşturduğu hemolize karşı doz bağımlı olarak vitamin A'nın koruyuculuğunun incelendiği bir çalışmada, 1000 IU/ml konsantrasyonda % 55 ile en yüksek koruyucu etkinin gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁵.

L-askorbik asit veya vitamin C pekçok ksenobiyotigin oluşturduğu genotoksik etkilere karşı azaltıcı etkisi olan bir antioksidandır. AFB₁'in tavşan sperm kalitesi üzerine etkisine karşı askorbik asitin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada AFB₁'in sperm konsantrasyonunu, meni hacmini, total sperm üretimini, sperm motilite indeksini azaltıcı etkisi gösterilmiş, bu zararlı etkilere karşı araşidonik asitin verildiği hayvanlarda koruyucu rol oynadığı belirlenmiştir⁶⁵. Sıçan testislerinde AFB₁ uygulanmasıyla LPO artışı tespit edilmiş, biyokimyasal fonksiyonlarda bozulmalar gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada vitamin E uygulandığında testislerde meydana gelen toksisitenin büyük oranda düzeldiği görülmüştür²⁴.

300 ppb AFB₁, vitamin A ve E verilen gebe domuzların yavruları ile kontrol grubunun yavrularının immünolojik değerlendirmelerinde lenfosit alt popülasyonlarının (CD4, CD8) AFB₁ uygulananlarda belirgin derecede azaldığı, karaciğer, timus ve lenf nodüllerinde yapılan morfolojik incelemede A ve E vitaminlerinin hasara karşı koruyucu olmadığı gösterilmiştir⁶⁶.

İnsan hepatosit hücrelerinde AFB₁'in toksisitesine karşı β -karoten ve likopen uygulandığında, AFB₁ kaynaklı mitokondriyal hasar, nükleer kondensasyon, hücreler arası iletimin bozulması, hücre bağlantı noktalarının fonksiyonlarının bozulması şeklinde gözlenen hücrel toksisitenin önleendiği, antioksidanların oldukça koruyucu olduğu gösterilmiştir²⁰.

2.1.2. Melatonin

Melatonin bir epifiz sekresyon ürünü olup hidroksil ve peroksil radikal süpürücüsü olarak güçlü bir antioksidan özelliğe sahiptir^{43,44}. Melatoninin hidroksil radikali gibi oldukça toksik serbest radikallere elektron sunarak onları detoksifiye ettiği düşünülmektedir. Ayrıca, *in vivo* ve *in vitro* deneylerde, melatoninin doku, organ ve hücreleri koruyucu özelliği olduğu ortaya konmuştur. Benzer şekilde OTA aracılığıyla oluşan oksidatif strese karşı koruyucu rolü saptanmıştır⁴⁴. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla çeşitli ajanlarca oluşturulan LPO'na karşı melatoninin güçlü bir koruyucu olduğu gösterilmiştir. OTA'nın etkilerine karşı melatoninin koruyucu rolünün araştırıldığı bir çalışmada deney grupları oluşturulmuş, bir gruba, önce melatonin uygulanmış, sonra OTA maruziyeti oluşturulmuş, bir diğerine eş zamanlı uygulama yapılmış, son grupta ise önce OTA ve daha sonra melatonin verilmiştir. LPO düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri tüm gruplarda değerlendirilmiştir. Melatonin uygulanan her üç grupta da GPx ve SOD aktivitelerinin tek başına OTA uygulanan gruba göre arttığı, MDA düzeylerinin ise azaldığı saptanmıştır. Bu gruplar arasında melatonin etkinlik sıralaması grup 1 > 2 > 3 şeklinde bulunmuştur. Çalışma sonunda, melatoninin oksijen ve azot kaynaklı reaktif ürünleri süpürdüğü, antioksidan enzimleri stimüle ettiği, elektron sızıntısını ve serbest radikal oluşumunu sınırlayarak elektron transport zincirinin etkinliğini artırdığı ve ATP sentezine yardımcı olduğu tespit edilmiştir⁴³.

2.1.3. Likopen

Likopen, 40 karbonlu asiklik bir karotenoid olup domates ve domates türevi ürünlerde yüksek miktarda bulunur. Karotenoidler arasında oksijeni en etkin olarak indirgeyen güçlü bir antioksidandır. Pekçok epidemiyolojik çalışmada, likopen içeren domates kaynaklı gıda ürünlerinin kansere ve diğer hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Deneysel koşullar altında, hayvan modellerinden elde edilen çelişkili sonuçlara rağmen, karaciğer kanserini de içeren çeşitli kanser hücrelerinin gelişiminin likopen tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir. Likopenin biyoyararlanımı çok düşük olmasına rağmen, karaciğer, adipoz doku ve adrenal bezlerde konsantre halde bulunmuştur. Antioksidan ve radikal süpürücü olarak insan sağlığına yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir⁶⁷.

AF toksisitesinde likopenin yararına ilişkin olarak yapılan bir çalışmada, AFB₁ verilen hayvanlarda ciddi toksik etkiler, hepatik nekrozlar ve ölümler görülürken, likopen ile desteklenerek AFB₁ uygulanan grupta toksik semptomlar çok nadir ortaya çıkmış ve ölüm gözlenmemiştir. Ayrıca, AFB₁ metabolizmasında rol alan ve AFB₁-8,9-epoksit, AFM₁, AFQ₁, AFP₁ gibi toksik metabolitlerin oluşumundan sorumlu faz 1 enzimleri likopen uygulanan grupta inhibe olurken detoksifikasyondan sorumlu faz 2 enzimleri indüklenmiştir. Yine aynı çalışmada AFB₁'e bağlı protein katımının ve DNA hasarının likopen tarafından önemli ölçüde önlendiği gösterilmiştir⁶⁷. T-2 toksininin oluşturduğu serbest radikal aracılıklı toksisiteye karşı likopenin koruyucu etkisi kümes hayvanları üzerinde araştırılmış ve likopenin toksisiteye karşı oldukça koruyucu olduğu da bulunmuştur⁵⁰.

2.1.4. Propolis ve Bal

Propolis (arı zambkı, bee glue), kimyasal içerik ve biyolojik aktivitesi nedeniyle özellikle son 30 yıldır üzerinde yaygın araştırmalar yapılan doğal bir üründür. Çeşitli bitkilerin zamklarından bal arıları aracılığıyla üretilen doğal bir balsam bileşiği olan propolisin etanolik ekstraktları, antik çağlardan beri, başlıca antiinflamatuvar ve yara dokusu iyileştiricisi gibi tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Antiseptik, bakterisit, antimikotik, antiprotozoal, antiviral, hepatoprotektif ve antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Propolisin etanolik ekstresinin kafeik ve klorojenik asitler gibi flavanoidler içerdiği ve AFB₁'in mutajenik etkilerine karşı antimutajenik etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁸.

A. parasiticus ve *A. ochraceus* % 32 ile % 48 bal içeren medyumlara ekilmiş; bal içerikli medyumlarda OTA oluşumu hiç tespit edilemezken, AF oluşumunun sadece % 48 oranında bal içeren medyumda azaldığı veya önlediği saptanmıştır. Ayrıca, mikotoksinlerin genotoksik etkilerinin bal uygulamasıyla önlediği de aynı çalışmada gösterilmiştir. Balın antimikrobiyal özelliğine bağlı bir koruyucu etkisi olduğu, yüksek konsantrasyonda işlenen gıdalara, bebek mamalarına eklenerek mikotoksin üretimini önleyebileceği belirtilmiştir¹³.

2.1.5. Yeşil Çay

Çay dünyada popüler olarak tüketilen bir içecektir. Yeşil ve siyah çay yaygın olarak bilinen iki çay formudur. Yeşil çay, siyah çaya göre

kateşin olarak bilinen polifenolik bileşikler açısından daha zengindir³⁶. Bu polifenolik bileşikler, epikateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat, epigallokateşin gallat bileşiklerinden oluşmaktadır⁶⁹. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, yeşil çay tüketiminin ösefagus, mide ve karaciğer kanseri insidansını azalttığını göstermiştir. Son zamanlarda, çayın kansere karşı koruyucu bir ajan olduğu bildirilmektedir. Deney hayvanlarında son dönemde yapılan çalışmalarda, çayın ve bileşenlerinin karsinogeneze karşı inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir^{36,69}.

AFB₁ tarafından oluşturulan karsinogeneze ve yeşil çayın koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, AFB₁, AFP₁, AFM₁ gibi AFB₁ metabolitlerinin ve AFB₁-DNA katım ürünlerinin oluşumunun, içme sularına 2-4 hafta süreyle % 0,5 oranda yeşil çay eklenen sıçanlarda inhibe oldukları görülmüştür³⁶.

Kanserojenik ve mutajenik etkisi olan, benzo- α -piren, 2-amino-1-metil-6-metilimidazo-[4,5 *b*]-piridin ve AFB₁'in metabolik aktivasyonu ile oluşan toksisitelere karşı, kateşin türevlerinin (epikateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat, epigallokateşin gallat) etkisini değerlendiren bir diğer çalışmada CYP450 enzim aktiviteleri incelenmiştir. Kateşinlerin tamamının CYP enzim aktivitesini inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca, epikateşin gallat, epigallokateşin gallat türevlerinin belirgin antimutajenik aktiviteleri olduğu, ancak diğer türevlerin daha az etkili oldukları görülmüştür⁶⁹.

2.1.6. Sarımsak

Allium türlerinin antikarsinojenik etkilerinin olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir^{12,17,34}. Antik çağlarda Mısır'da tümörlere karşı kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca, tümör gelişimine karşı sarımsağın bir çözüm yöntemi olabileceği de rapor edilmiştir³⁴. Sarımsağın bileşimindeki silli-sin, dialilsülfid (DAS) ve dialildisülfid (DADS) isimli maddelerin biyolojik ve farmakolojik olarak önemli olduğunu gösteren çalışmalardan elde edilen epidemiyolojik, klinik ve deneysel veriler, bu maddelerin kanser ve tümör hücrelerini inhibe ettiğini göstermiştir. Belli konsantrasyonlarda DAS ve DADS'in hücre yaşama kabiliyeti, AFB₁'in indüklediği DNA hasarı, sıçan hepatotoksitelerindeki GSH bağlantılı enzim aktivitesi üzerine etkileri araştırılmış ve yine AFB₁'in karsinojenik etkisini güçlü bir şekilde engellediği sonucuna ulaşılmıştır⁶⁶.

Sarımsaktaki gibi yağda çözünen organosülfürlü bileşiklerin antipe-roksidan etkileri olduğu rapor edilmiştir^{12,17,22,34}. *Allium* türü sebzeler kemoprotektif özelliği kuvvetli olan besinlerdir. Epidemiyolojik kanıtlar, yüksek miktarda sarımsak tüketimi ile başta mide ve kolon olmak üzere pek çok kanser türünün risk olasılığının azaldığına işaret etmektedir^{17,22,34}. DAS ve DADS bileşiklerinin AFB₁'in hepatokarsinojenik etkisine karşı güçlü antikanserojenik etkileri olduğu belirtilmiştir¹⁷. Ancak, olası etki mekanizmaları henüz açıklanamamıştır. İleri sürülen hipotezlerden biri DAS ve DADS'nin AFB₁ metabolizmasında görevli karaciğer CYP ve faz II enzimlerini modifiye ederek, metabolizasyonu bloke ettiğini işaret etmektedir. DAS ve DADS, sıçan karaciğerinde, CYP1A ve CYP2B izozimlerinin indükleyicisi ve CYP2E1 inhibitörüdürler. Ek olarak her iki bileşik de GST, epoksit hidrolaz, NADPH kinon oksiredüktaz, UDP glukuronil transferaz gibi detoksifikasyon enzimlerini güçlü olarak indüklemektedir. DADS ve DAS, ana hepatik GST alt ünitelerini ve özellikle alfa ve mü sınıfına ait GST'ı indüklemektedir¹⁷. Bunun yanı sıra, yapılan bir çalışmada, *Allium sativum* etanollü ekstresindeki suda çözünen bir organosülfür bileşiği olan S-allilmerkaptoisteinin farelerde asetaminofen tarafından indüklenen karaciğer hasarına karşı etkin olduğu bulunmuştur. Yapılan bir diğer çalışmada, AF toksisitesine karşı sıçanlara sarımsak, karnabahar ve soğan ekstraktı verilmiş, böbrek ve karaciğer GSH, MDA ve SOD aktiviteleri saptanmıştır. Sonuçlara göre her iki dokunun GSH düzeyleri AF uygulamasıyla kontrole göre azalırken, antioksidan ekstrelerinin uygulanması ile GSH düzeyleri yükselmiştir. Ayrıca, AF verilen grupta MDA düzeyleri belirgin şekilde artarken, AF ile antioksidan ekstresi verilen sıçanların MDA düzeylerindeki artış önemli ölçüde önlenmiştir. AF grubunda SOD aktivitesi kontrole göre oldukça azalmış, ekstre verilen AF gruplarında ise SOD aktivitesinde azalma olmamıştır. Ayrıca, AF verilen sıçanların alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalin fosfataz düzeylerinde artış saptanmış, verilen ekstreler bu parametrelerdeki artışı önlemiştir¹².

Farklı düzeyde sülfür içeren sarımsak tozu verilen sıçanlarda AFB₁ toksisitesine karşı olası koruyucu etki karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda, karaciğerde total CYP aktivitesi, etoksi rezorufin-*o*-deetilaz ve pentoksi rezorufin-*o*-deetilaz aktiviteleri ile nitrik oksit (NO) düzeyleri saptanmıştır. Morfolojik olarak preneoplastik noktalar incelenmiştir. İçeriğindeki sülfür düzeyi ile ilişkili olarak sarımsak tozlarının AFB₁ aracılıklı karsinogenезin önlenmesinde etkin olduğu belirlenmiştir³⁴.

Gebe sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada fumonisinin maternal mortalite ve düşük doğum ağırlığı oluşturduğu, maternal hepatik patolojiye neden olduğu, plazma ALT düzeylerin, fetal resorpsiyonu ve fetal anomalileri artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada sarımsak ve karnabaharın toksisiteye karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu etki antioksidan/detoksifikasyon sisteminin artışı ve ekstraktların radikal süpürücü özelliklerinin bulunması ile ilişkilendirilmiştir⁵³.

İnsan hepatosit hücrelerinde genotoksik ajanlarla (AFB₁, benzo- α -piren, N-nitrosodimetilamin) yapılan bir çalışmada organosülfür bileşikleri (OSB) olarak allisin, diallildisülfid, diallisülfid, S-asetilsistein ve allil merkaptan kullanılmıştır. Tüm OSB bileşiklerinin doğrudan ve dolaylı olarak indüklenen insan hepatik hücrelerindeki genotoksisiteye karşı koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Genotoksik ajanların metabolik aktivasyonu ile indüklenen DNA hasarına karşı koruyucu etkilerinin hem CYP enzimlerinin inhibisyonu hem de faz II enzimlerinin indüksiyonu ile açıklanabileceği ifade edilmiştir. Sarımsak türlerinin ekstraktlarının CYP3A4 substratlarının metabolizmasını inhibe etme kapasiteleri olduğu gösterilmiştir. OSB bileşiklerinin hepatositlerde ilaç metabolize edici enzim aktivitelerinin modülasyonu üzerine ileri araştırmalar gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada, OSB bileşiklerinin nükleofil gibi hareket edebilen, ROB süpürücü veya reaktif metabolitlerini bloke edici kapasiteleri olan ürünler olduğu da ifade edilmiş ve bu bileşiklerin karsinogenezin başlama aşamalarında veya sürecin ilerleyen basamaklarında potansiyel koyucu etkilerinin olduğu şeklinde bir değerlendirme yapılmıştır²².

2.1.7. Kahve

Kahve, spesifik diterpenler olan kafestol ve kafeol içerir ve bunların pek çok hayvan modelinde ve epidemiyolojik çalışmada kemoprotektif ve antikarsinogenik etkileri rapor edilmiştir^{16,29,30}. Ayrıca hepatokarsinogen AFB₁'in genotoksik etkilerine karşı koruyucu etkili olduğu sıçanlarda gösterilmiştir. Kemoprotektif etkisinin, AFB₁ biyoaktivasyonunda oldukça önemli rolleri olan CYP2C11 ve CYP3A2 ekspresyonunu redüklemesi ve detoksifikasyondan sorumlu olan GST enziminin en etkin alt ünitesi, Yc₂'yi indüklemesine bağlanabileceği ileri sürülmüştür²⁹. AFB₁'in de yer aldığı farklı mutajenik ajanlarla yapılan bir çalışmada, kafeol ve kafestolün hepatik antioksidan savunma sistemi enzimlerini indüklediği, AFB₁-DNA katımını azalttığı tespit edilmiştir. Kafeol ve kafestolün biyolojik

etkilerinin araştırıldığı pekçok insan ve hayvan çalışmasında antikarsinojenik etkileri doğrulanmıştır³⁰. Sıçanda AFB₁ genotoksitesitesi üzerine yapılan bir diğer çalışmada, kafeol ve kafestol içerikli diyetin DNA bağlanma oranını azalttığı gibi CYP450 enzim aktivitesini azalttığı, GST ekspresyonunu indüklediği ve dolayısıyla AFB₁ detoksifikasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir¹⁶.

2.1.8. Su yosunu türleri

Binlerce yıldır deniz ve su yosunları Avustralya, İngiltere, Yunanistan, İtalya, Japonya ve Mısır gibi çeşitli ülkelerde gübre ve insektisit olduğu gibi gıda olarak da tüketilmektedir. Çinliler, tarihte tıbbi amaçlarla yosunları kullanmışlardır. Su yosunları düşük kalorili gıdalar olup, yüksek konsantrasyonda mineral (Mg, Ca, P, K, I gibi), vitamin, protein, zor sindirilen karbonhidratlar ve az miktarda yağ içerirler. İçeriğindeki suda çözünen mineraller (Se, Ca gibi) ve folat gibi suda çözünen vitaminler, β -karoten içeren karotenoidler, fukoksantin ve klorofil antimitojenik, antioksidan ve antikarsinojenik etkilere sahiptir. Bu deniz bitkileri, antikoagülan, antibiyotik, antihelmantik, antihipertansif ve hipokolesterolemik amaçlı ilaç olarak kullanılmıştır. Deniz doğal ürünlerinin sitotoksik ve antitümör özellikleri poliketidler, terpenler, azot içerikli bileşikler ve polisakkaritler olarak adlandırılan dört yapısal tipe aittir. *İn vitro* bir çalışmada, *Caulerpa prolifera*'dan izole edilen bir seskiterpenin pekçok kanser tümör hücresinde hücre büyümesini inhibe eden bir aktiviteye sahip olduğu, *Laurencia obtusa*'nın ise çeşitli kanser hücrelerine karşı antitümöral etkili olduğu bulunmuştur. Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada, AF hepatotoksitesitesine karşı bu iki deniz yosununun etkisi karşılaştırılmış, serum α -protein, karsinoembriyonik antijen, tümör nekroze faktör alfa (TNF- α), NO, interlökin-1 alfa (IL-1 α), prokollajen III ve oksidatif parametreler (LPO, GPx, SOD, karaciğer DNA ve RNA konsantrasyonu) değerlendirilmiştir. AF uygulanan sıçanlarda, LPO ve diğer karsinojenite faktörleri belirgin derecede artarken, antioksidan enzim aktivitelerinde önemli ölçüde azalma olduğu saptanmıştır. Uygulanan deniz yosunlarının her ikisinin de çalışma sonunda AFB₁'in toksik etkilerine karşı etkili olduğu ve AFB₁ aracılıklı hepatokarsinojeniteye karşı kemoprotektif etki gösterdiği, hepatik hücre onarımını sağladığı gibi antioksidan savunma sistemini de stimüle ettiği belirlenmiştir¹¹.

2.1.9. Kil mineralleri

Mikotoksinlerin detoksifikasyonundaki geçerli yaklaşımlardan biri gastrointestinal sistemden absorbe olmalarını azaltmak amacıyla besinlere inert adsorban maddelerin katılmasıdır. Doğal zeolitten elde edilen hidrate sodyum kalsiyum aliminosilikat (HSKAS) bir adsorban bileşiktir ve bu bileşik ile yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar mevcuttur. AF ile kontamine yemlere, yüksek afiniteli bu bileşiğin eklenmesi ile çiftlik hayvanlarında aflatoksikozun gelişmesine karşı koruyucu etki görülmüştür. Daha sonraları, Arjantin’de kümes hayvanlarında bentonit gibi doğal kil-ler kullanılmıştır. AF toksisitesine karşı zeolitin kullanıldığı bir çalışmada koruyucu etkisi olduğu klinik ve histopatolojik parametrelerle ortaya konulmuştur¹⁸.

Kil mineralleri, yaygın olarak deniz tortularında sık rastlanan, yüksek bir yüzey reaktivitesine sahip olan, farmasötik veya parafarmasötik pekçok proste önemli role sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler ayrıca çiftlik hayvanlarının gastrointestinal kanalında mikotoksinlerin “inorganik sünger” olarak kullanılabilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, hidrate sodyum kalsiyum aliminosilikat denilen bentonit veya montmorillonit yapısındaki maddenin eklenmesiyle, sahip oldukları yüksek adsorptivite özelliği aracılığıyla, gastrointestinal kanalda AF kontamine diyeteki toksinin biyoyararlanımının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, deney hayvanlarında bu minerallerin AF’lerin toksik etkilerine karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir. Buna benzer şekilde, filosilikat mineralleri de sulu solüsyonlardan AF’leri emebilmektedir. Kontamine diyete 0,5 g/kg oranında kil eklenmesiyle AF toksisitesi %85 oranında azaltılmış, karaciğer hasar parametreleri ve kromozomal değişiklikler ile bu durum gösterilmiştir⁵⁶.

Zen toksisitesine karşı HSKAS’ın kullanıldığı bir diğer çalışmada, yalnız başına Zen’in yaptığı hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik parametre değişikliklerini önlediği gösterilmiştir⁵⁶. Aflatoksikoza karşı HSKAS oldukça etkin bulunmuştur. Buna karşı okratoksin ve trikotenlere karşı koruyuculuğunun sınırlı olduğu ifade edilmiştir. Aliminosilikatların hayvan yemlerine karıştırılmasının, hayvan gastrointestinal kanalından mikotoksinlerin elimine edilmesinde yararlı olabileceği yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda ifade edilmektedir⁹.

2.2. Sentetik Kaynaklı Kimyasal Maddeler

2.2.1. Bütillenmiş Hidroksi Toluen, Bütillenmiş Hidroksi Anisol ve Propil Paraben

Bütillenmiş hidroksi anisol (BHA) ve bütillenmiş hidroksi toluen (BHT), fenolik yapıdaki sentetik antioksidanlardır. Yağlara ve gıdalara koruyucu katkı maddesi olarak eklenmektedir⁷⁰.

Hint safranı, sarımsak, asafoetida, ellajik asidin yanı sıra BHA ve BHT'nin AFB₁ karsinojenitesine karşı etkinliklerinin incelendiği bir çalışmada, bileşiklerin antioksidan, antitumörjenik etkileri bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, AFB₁-DNA katım ürünlerini azalttıkları da ifade edilmiştir¹⁴.

F. proliferatum ve *F. verticillioides* türlerinin fumonisin üretmesine karşı antioksidan olarak BHA ve propil parabenin (PP) etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, antioksidanların fumonisin oluşumunu belirgin şekilde azalttıkları ve mısırdaki büyük sorun haline gelen fumonisinler için çözüm olabilecekleri belirtilmiştir. BHA'nın bakteride hücre hasara neden olduğu, membranı zedeleyerek hücre içeriğindeki amino asitlerin, şekerin ve proteinlerin salınmasına neden olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur⁷⁰. Yine BHT, BHA ve PP ile AFB₁ üreten farklı *aspergillus* türleri ile yapılan bir diğer çalışmada, AF'lerin neden olduğu membran hasarına karşı BHA ve PP'in daha etkin oldukları belirlenmiştir²⁸.

2.2.2. Etoksikuin

Etoksikuin güçlü bir kemoprotektif olup, çeşitli deney hayvanlarında AFB₁'e bağlı hepatokarsinogenezi azalttığı gösterilmiştir^{16,32}. Antioksidan özelliği olan bu maddenin, AFB₁ metabolizasyon yolağı üzerine etkileri olduğu belirlenmiştir^{26,32}. Alfa sınıfı GST izoenzimlerinden Ya, Yb, Yc alt ünitelerine sahip olanların içinde özellikle, Ya₁Yc₂, Yc₁Yc₂ alt üniteleri olanlar AFB₁-8,9-epoksit için afinitesi yüksek olan grubu oluşturmaktadır. DiyetSEL etoksikuin uygulanması ile Ya₁, Ya₂, Yc₁ alt ünitelerinin sırasıyla 2,2, 10,9 ve 2,7 kat indüklendiği ifade edilmiştir²⁶. Etoksikuinin antioksidan özelliğinin Yc₂ olarak adlandırılan bir α -GST türünü indüklemesine bağlı olabileceği bildirilmektedir. GSTYc₂, epoksit formunun detoksifikasyonundan sorumlu olan enzimdir. Normal şartlarda sıçan hepatositlerinde bulunmayan bu enzimin, karsinojenlerce indüklenen hepatik nodüller ve hepatomada eksprese edildiği belirtilmektedir¹⁶.

Etoksikuinin sıçanlara diyetle verilmesiyle, AFB₁'in hem AFQ₁ hem de AFM₁'e detoksifikasyonunun 3,5 kat arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, AFB₁-dihidrodiol oluşumunu katalizleyen karaciğer mikrozomal enzimlerinin etkinliği 1,5-2 kat artmış, buna karşın, AFB₁-GSH konjugasyon miktarının etoksikuin verilen sıçanlarda 100 kat arttığı belirlenmiştir. Böylece, AFB₁-8,9-epoksite yüksek afinitesi olan GST'nin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir²⁶. %0,4 etoksikuin eklenen diyetle beslenen sıçanlarda, dozlama sürecinin başlangıcında karaciğerde saptanan AFB₁-DNA bağlanma oranı 18 kat iken, 14 günlük dozlama sürecinin sonunda 3 kata kadar azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, diyetin 7. gününde karaciğerdeki sitozolik GST aktivitesinin 5 kat arttığı, GST alt ünitelerini kodlayan mRNA düzeylerinin de yükseldiği görülmüştür³³. Etoksikuinin AFB₁ metabolizması üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, uzun süre uygulandığında etoksikuinin CYP450 içeriğini azalttığı, ancak *in vitro* olarak AFB₁ metabolizmasında belirgin bir azalmaya neden olmadığı belirlenmiştir. Bunun yanısıra etoksikuinin, karaciğer sitozolünde GST aktivitesini, karaciğer lobüllerinde de γ -glutamil transpeptidaz aktivitesini artırdığı ifade edilmiştir. *İn vivo* olarak AFB₁-DNA katımının karaciğer ve böbrekte etoksikuin tarafından azaltıldığı gösterilmiştir³².

Primatlarla yapılan bir çalışmada, oltipraz ve etoksikuinin AFB₁ toksisitesi üzerine antioksidan etkisi incelenmiş ve insanlarla kıyaslanmıştır. Antioksidan uygulamasından önce ve sonra AFB₁ verilen maymunlarda, AFB₁-GSH konjugasyon reaksiyonunun indüklendiği görülmüştür. Oltipraz *in vitro* olarak CYP450 aktivitesini %51'e kadar inhibe etmiştir. Ancak, oltipraz, AFB₁-DNA katım ürünlerinin oluşumunda %53'lük belirgin bir azalmaya neden olurken etoksikuin bunu sağlayamamıştır. Ayrıca, çalışma sonunda, primatların kemoprotektif etkiye kemiricilerden daha az duyarlı olduğu görülmüştür¹⁹.

2.2.3. N-asetil sistein

N-asetil sistein (NAS), insanlarda ve diğer memelilerde AFB₁ de dahil çeşitli toksik, karsinojenik ajanlara karşı antidot olarak tek veya kombinasyonlar halinde kullanılması önerilen bir maddedir. AFB₁ detoksifikasyon yolağında, epoksit formu GST aracılığıyla merkaptürik asit olarak atılmakta veya NAS tarafından bağlanmaktadır⁷¹.

Kümes hayvanlarında yapılan bir çalışmada, AFB₁'e karşı NAS'in koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Tavukların vücut ağırlıklarındaki azalmanın NAS verilenlerde daha az olduğu, yem tüketiminin AFB₁'li gruba göre arttığı, total protein kaybının da kısmen önlendiği görülmüştür. Bunun yanısıra, hepatik enzimlerde NAS'in kısmen koruyucu etkisi tespit edilmiştir⁷¹.

OTA ile meydana gelen belirgin DNA hasarının, OTA uygulanmasını takiben ROB'nin oluşumu ile açıklandığı bir çalışmada, NAS'in belli konsantrasyona kadar OTA'ya karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir. OTA uygulanan HK-2 hücrelerinde NAS uygulanmasıyla OTA'nın oluşturduğu oksidan hasara karşı koruyucu etki gözlenmiştir. Ancak yüksek konsantrasyonda OTA'nın meydana getirdiği DNA hasarı önlenememiş, daha yüksek konsantrasyonda NAS'e gereksinim olduğu, bununla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği ifade edilmiştir⁴².

Hüresel tiyollerle reaksiyona giren bir mikotoksin olan patulinin NAS, GSH ve L-sistein ile katım yaparak atıldığı *in vitro* olarak gösterilmiştir. Patulin ve GSH arasındaki yapısal katım reaksiyon ürünlerinin NAS ile olanda da aynı olduğu, radikal süpürücü olarak güçlü bir molekül olduğu ifade edilmiştir⁵⁹.

2.2.4. Aspirin ve İndometazin

Araşidonik asit yolağında görevli olan prostaglandin sentaz inhibitörü olarak aspirin ve indometazinin kullanıldığı çalışmalarda, OTA'nın kooksidasyon ile oluşan biyoaktivasyonunun engellendiği ve DNA katımının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. OTA'nın metabolizması ile hidrokstile türevlerin oluşumunda, sadece karaciğerdeki CYP450 monooksijenaz enzimlerinin rol oynamadığı belirtilmektedir. Böbrekteki CYP450 aktivitesi medulla ve papillada fazladır ve kooksidasyondan sorumlu olan prostaglandin sentaza göre çok daha düşüktür. OTA'da prostaglandin sentaz aracılığıyla kooksidasyon yolağında elektrofilik türevlerine dönüşürülebilmektedir. Oluşan bu ürünlerin OTA genotoksisitesine aracılık ettiği ifade edilmektedir. Fare böbreğinde ve idrar kesesinde OTA'nın genotoksisitesinde prostaglandin sentazın önemli rol oynadığı açıkça gösterilmiştir⁷².

AFB₁-8,9-epoksit oluşumunda karaciğerdeki ana metabolizma CYP450 tarafından, akciğerde ise kooksidasyondan sorumlu siklooks-

jenaz ve lipoksijenaz enzimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Diğer yandan AFB₁, akciğerde de obstrüksiyon, solunum distres sendromu, öksürük, dispne, pulmoner ödem ve alveolar hasar şeklinde toksisite oluşturabilmektedir. AF'lerin akciğerde oluşturduğu bu toksisite, prostaglandinler aracılığıyla meydana gelen inflamatuvar cevap ile karakterizedir. Kobayların akciğerlerinde AFB₁ toksisite mekanizması üzerine yapılan bir çalışmada, akciğerde, araşidonik asit yolağı aracılığıyla lökotrien ve prostaglandin oluşumunun inflamasyonda stimüle olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, indometazin uygulandığında prostaglandin oluşumunun inhibe edilmesiyle inflamasyonun ve ara ürün miktarının azaldığı belirlenmiştir⁷³.

2.2.5. Amonyum hidroksit, Kalsiyum hidroksit monometilamin

DON'un amonyum hidroksitle, DON, Zen, AF, bazı trikotesenlerin kalsiyum hidroksit monometilamin ile yıkılması çalışmaları bulunmaktadır⁶⁰. Kimyasal bir uygulama olan niktamalizasyonun (kalsiyum hidroksitin sudaki çözeltisi ile ıslatma) yalnız başına veya sodyum bikarbonat ve hidrojen peroksit ile birleştirilerek uygulandığında fumonisin düzeylerini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır⁶¹. Ancak fiziksel ve kimyasal metodlar çoğunlukla verimsiz olmakta veya çok pahalıya mal olmaktadır. Ayrıca, mikotoksinlerin dekompozisyonu amacıyla kullanılan bu uygulamalar, yemlerin lezzetini azaltmakta ve esansiyel gıdalarını yok etmektedir⁶⁰.

2.3. Doğal veya Sentetik Kaynaklı Madde Kombinasyonlarının Uygulanması

Deneyisel çalışmalarda GST ve AF aldehit redüktaz enzimlerinin indüklenmesinin AF-DNA ve AF-protein katımlarının azalmasını sağladığı, dolayısıyla da sıçanda karsinogenin oluşumunun engellenmesinde rol oynadığı görülmüştür. Oltipraz, sıçanda AF'in hepatokarsinogenik etkisine ve katım ürünlerinin oluşumuna karşı etkin bir ajan olarak ifade edilmekte, bu etkisi de GST gibi detoksifikasyon enzimlerini indüklemesine bağlanmaktadır³¹. Deneyisel çalışmalar, erişkin erkek sıçan karaciğerinde bulunan rGSTA5'in diğer GST alt ünitelerinden daha fazla AFB₁ 8,9-epoksite afinitesi olduğunu göstermiştir. Kemoprotektif etkili etoksiquin, oltipraz, BHT, kumarin veya indol-3-karbinol sıçanda rGSTA5'in indükleyicisidir. rGSTA5'in indüksiyonuna bağlı olarak AFB₁-8,9-epoksi-

tin detoksifikasyonunun artışı, bu kimyasal maddelerle epoksinin neden olduğu preneoplastik lezyonlara karşı oluşan koruyucu etkinin ana mekanizması olarak ileri sürülmektedir. Ayrıca, GST aracılıklı konjugasyon dışında, AFB₁ aldehit redüktaz enzimi de AFB₁'in sitotoksitesini mikotoksinlerin dialdehitik formlarının intraselüler proteinlere bağlanmasını önleyerek azaltır¹⁷. İnsanda bu reaksiyon alfa, mü, teta ve pi sınıfı GST'lar tarafından katalizlenmektedir. Mü sınıfı en etkin olan gruptur^{17.22.34}. AFB₁ metabolizmasında önemli bir sınıf olan α -GST'lerden Yc₂ alt ünitesine sahip olanların BHT, β -naftoflavon, fenobarbital, oltipraz, dehidroepiandrosteron gibi bileşiklerce de indüklenebildiği ve bu maddelerin AFB₁ toksisitesine karşı koruyucu olabileceği ifade edilmektedir^{26.33}.

Kafeik asit, sarımsak yağı, sinigrin, propil gallat gibi ajanlarla yapılan çalışmada, tamamının faz II enzimlerini indüklediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, 4-metil kateşol, α - tokoferol ve kırmızı şarabın total GST aktivitesini artırırken, faz I enzim aktivitesini kesin olarak azalttığı ifade edilmiştir. BHT, etoksikuin, sarımsak yağı ve indol-3-karbinol periportal hepatositlerde γ -glutamil transpeptidazı indüklemiştir. Ayrıca, AFB₁ uygulandığında, BHT, etoksikuin, sarımsak yağı, indol-3-karbinol, oltipraz, fenetil izotiyosiyanat ve sinigrinin etkin bloke edici ajanlar olduğu bulunmuştur²⁵.

OTA'nın karaciğerde oluşturduğu lezyonlar ve apoptotik hücreler üzerine çeşitli antioksidanların (L-karnitin, Zn, Mg, NAS, vitamin C ve E ve Se) kombinasyonlarının koruyucu etkilerinin incelendiği bir çalışmada, radikal süpürücü etkileriyle bu maddelerin OTA'nın genotoksitesini üzerinde oldukça etkin oldukları saptanmıştır. Ayrıca, apoptozun %20 oranında önlendiği ve GSH düzeylerindeki düşüşün antioksidan uygulanmasıyla azaltıldığı ifade edilmiştir⁴¹. FB₁'in toksisitesinin azaltılmasına ilişkin olarak yapılan bir çalışmada FB₁-glukoz reaksiyonunun domuzlarda karaciğer hasarının oluşumunda özellikle subakut temasta kısmen koruyucu olduğu bildirilmiştir⁵⁴. Ayrıca, diyete radikal süpürücü etkilerinden dolayı vitamin A, C, E ile selenyum ilavesinin T-2 toksininin toksik etkilerine karşı koruma sağladığı bildirilmiştir⁴⁸⁻⁵⁰.

3. Biyolojik Degredasyon Teknikleri

Biyolojik detoksifikasyon, mikotoksinlerin deaktivasyonu için seçilen yöntemlerden biridir ve spesifik mikroorganizma veya enzimler tarafından mikrobiyal inaktivasyonun yanı sıra adsorptif materyaller tara-

findan bağlanmayı da kapsamaktadır. Şimdiye kadar pekçok araştırma, mikotoksinleri adsorplayan veya deaktive eden ürünlerin, yemlerin içine karıştırılmasıyla yapılmıştır. Aluminyumsilikat temelli ürünlerin kullanımını AF'lerin önlenmesinde iyi sonuç verirken, tarla koşullarında diğer toksinlerin adsorbe edilerek deaktivasyonunda başarısız olmuştur. Özellikle hidrate sodyum aluminosilikat, AF bağlama kapasitesinin ümit verici olması nedeniyle yaygın olarak araştırılmıştır⁶⁰.

Mikotoksinlerin detoksifikasyonunun etkin bir yolu da az kullanılan mikrobiyolojik veya enzimatik degradasyondur. Mikotoksinlerin mikroorganizmalar tarafından detoksifikasyonu yeni bir araştırma konusu olmayıp, 30 yıl öncesinde ilk kez rapor edilmiştir. Mikotoksinleri degrade edebilen birkaç mikroorganizma izole edilmiştir ve ilk bulunan mikroorganizma, AF'leri detoksifiye etme yeteneğine sahip *Flavobacterium aurantiacum*'dur. Aerobik bir bakteri olan *Phenyllobacterium immobile* ile OTA'nın degrade olduğu kanıtlanmıştır. *Gliocladium roseum* ile Zen'in % 80-90 arasında dekarboksilasyon ürünü oluşturduğu ve takiben halka yapısının açılması ile detoksifiye edildiği bildirilmiştir. Trikotesenlerin 12,13-epoksit halkası toksisitelerinden sorumludur. Bu grubun çıkarılmasıyla toksisitede belirgin bir düşüş görülmektedir. Trikotesenlerin epoksit gruplarını dienlere biyotransforme eden saf bir bakteriyel zinciri izole edilmiştir. DON, *Eubacterium* BBSH 797'nin epoksidazları ile toksik olmayan metabolitlerine enzimatik olarak indirgenmiştir. Bu zincir sığır işkembe sıvısından izole edilmiştir⁶⁰.

Yapılan bir çalışmada, *Eubacterium*'un trikotesenlerin detoksifikasyonunda umut verici olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bir bira mayası türü olan *Trichosporon mycotoxinivorans*'ın OTA ve Zen için en iyi detoksifiye edici ajan olarak kullanılabilir özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir⁶⁰.

Özet

MİKOTOKSİNLER: Toksik Etkileri, Degradasyonları, Oluşumlarının Önlenmesi ve Zararlı Etkilerinin Azaltılması

Küf mantarlarının gıdalarda meydana getirdiği mikotoksin olarak adlandırılan metabolitleri toplum sağlığı için önemli tehlike oluşturmaktadır. Çeşitli toksik etkileri nedeniyle oluşturdukları ciddi sağlık sorunlarının yanında ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Mikotoksinler,

karsinojenik, teratojenik ve mutajenik etkilerinin yanı sıra, hepatotoksinite, hepatokarsinojenite, nefrotoksinite, immün sistemin bozulması ile hastalıklara karşı yatkınlık, büyümenin yavaşlaması, üreme fonksiyonlarının bozulması gibi pekçok toksik etkiye neden olabilirler. Başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada önemli bir sorun oluşturan bu toksinlerin oluşumlarının önlenmesi ve zararlı etkilerinin azaltılması amacıyla tüm dünyada araştırmalar yapılmaktadır. Mikotoksinlerle ilgili olarak zararlı etkileri önleme veya oluşturabilecekleri riskleri azaltma ve toksinlerin degradasyonlarına yönelik olarak yapılan çalışmalarda fiziksel teknikler, doğal veya sentetik kaynaklı kimyasal maddeler ve biyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu derlemede başlıca mikotoksinlerin ana toksik etkileri ve bunların degradasyonları, oluşumlarının önlenmesi ve zararlı etkilerinin azaltılması ile ilgili çalışma ve yaklaşımlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: mikotoksinler, degradasyon, toksik etki, önleme

Summary

MYCOTOXINS: Toxic effects, degradations, prevention of the occurrence, and decreasing of the harmful effects

In food, molds produce metabolites called the mycotoxins that are hazardous to public health. Together with their toxic and adverse effects on public health; they also bring economic burden on the population. Mycotoxins have carcinogenic, teratogenic, and mutagenic effects; furthermore they cause several toxic effects such as hepatotoxicity, nephrotoxicity, immune system disorders, growth retardation, and dysfunction in reproductive system. Investigations are performed to diminish their harmful effects and to prevent the formation of these toxins which cause a cardinal problem in the developing countries and the whole world. There are physical techniques, natural or synthetic chemicals and biologic methods that are used to prevent harmful effects and risks that originate from mycotoxins as well as prevention of their occurrence. In the present review, current literature related to major toxic effects of primary mycotoxins, degradations, prevention of the occurrence and decreasing of their harmful effects are summarized.

Key words: mycotoxins, degradation, toxic effect, prevention

KAYNAKLAR

1. Baydar, T., Engin, A.B., Girgin, G., Aydin, S., Sahin, G. : Aflatoxin and Ochratoxin in Various Types of Commonly Consumed Retail Ground Samples in Ankara, Turkey, *Ann. Agric. Environ. Med.*, 12(2), 193 (2005)
2. Gürbay, A., Aydin, S., Girgin, G., Engin, A.B., Sahin, G. : Assessment of Aflatoxin M1 Levels in Milk in Ankara, Turkey, *Food Control*, 17, 1, (2006)
3. Gürbay, A., Engin, A.B., Çağlayan, A., Sahin, G. : Aflatoxin M1 Levels in Commonly Consumed Cheese and Yogurt Samples in Ankara, Turkey, *Ecol. Food Nutr.*, 45, 405 (2006)
4. Giray, B., Girgin, G., Engin, A.B., Aydin, S., Sahin, G., Aflatoxin levels in wheat samples consumed in some regions of Turkey, *Food Control*, 18, 23-29, (2007).
5. Baydar, T., Erkekoglu, P., Sipahi, H., Sahin, G. : Aflatoxin B1, M1 and Ochratoxin A Levels in Infant Formulae and Baby Foods Marketed in Ankara, Turkey, *J. Food Drug Anal.*, 15(1), 89, (2007)
6. Steyn, P.S., Stander, M.A. "Mycotoxins with Special Reference to the Carcinogenic Mycotoxins: Aflatoxins, Ochratoxins and Fumonisin", Ballantyne, B., Marrs, T.C., Syversen, T.C.M., (Eds.) *General And Applied Toxicology*, United Kingdom, Macmillian Reference Ltd., (1999), Cilt 32. baskı, sayfa 2145
7. Soyoz, M., Ozelik, N. : Okratoksin A'nın Toksik Etkileri ve Eliminasyonu, *T. Klin. J. Med. Sci.*, 22, 421, (2002)
8. Tanker, M., Soner, O., Sahin, A.A., Kaya, S., Dulger, G., Ersoy, O., Omurtag, G., Yurdun, T. : Aflatoxinler ve Besinlerle Sağlığımız Üzerinde Oluşturabileceği Tehlikeler, *Eczacı Dergisi*, Nisan, 16, (1995)
9. Huwig, A., Freimund, S., Kappeli, O. : Dutler H. Mycotoxin Detoxification of Animal Feed by Different Adsorbants, *Toxicol. Lett.*, 122, 179, (2001)
10. Daradimos, E., Panayota, M., Koupparis, M. : Evaluation and Validation of Two Fluorometric HPLC Methods for the Determination of Aflatoxin B₁ in Olive Oil, *Food. Add. Contam.*, 17(1), 65, (2000)
11. Abdel-Wahhab, M.A., Ahmed, H.H., Hagazi, M.M. : Prevention of Aflatoxin B1-Initiated Hepatotoxicity In Rat by Marine Algae Extracts, *J. Appl. Toxicol.*, 26(3), 229, (2006).
12. Abdel-Wahhab, M.A., Aly, S.E. : Antioxidants and Radical Scavenging Properties of Vegetable Extracts in Rats Fed Aflatoxin-Contaminated Diet, *J. Agric. Food Chem.*, 9, 51(8), 2409, (2003)
13. Ezz El-Arab, A.M., Girgis, S.M., Hegazy, E.M., Abd El-Khalek, A.B. : Effect of Dietary Honey on Intestinal Microflora and Toxicity of Mycotoxins In Mice, *BMC Complement Altern. Med.*, 14(6), 6, (2006)
14. Soni, K.B., Lahiri, M., Chackradeo, P., Bhide, S.V., Kuttan, R. : Protective Effect of Food Additives on Aflatoxin-Induced Mutagenicity and Hepatocarcinogenicity, *Cancer Lett.*, 115(2), 129, (1997)
15. Verma, R.J., Nair, A. : Ameliorative Effect Of Vitamin E On Aflatoxin-Induced Lipid Peroxidation In The Testis Of Mice. *Asian J Androl.* 2001 Sep;3(3):217-21.
16. Cavin, C., Holzhauser, D., Constable, A., Huggett, A.C., Schilter, B. : The Coffee-Specific Diterpenes Cafestol and Kahweol Protect Against Aflatoxin B₁-Induced Genotoxicity Through A Dual Mechanism, *Carcinogenesis*, 19(8), 1369, (1998)
17. Guyonnet, D., Belloir, C., Suschetet, M., Siess, M.H., Le Bon, A.M. : Mechanisms of Protection Against Aflatoxin B(1) Genotoxicity in Rats Treated by Organosulfur Compounds from Garlic, *Carcinogenesis*, 23(8), 1335, (2002)
18. Miazzo, R., Rosa, C.A., De Queiroz Carvalho, E.C., Magnoli, C., Chiacchiera, S.M., Palacio, G., Saenz, M., Kikot, A., Basaldella, E., Dalcero, A. : Efficacy of Synthetic Zeolite to Reduce the Toxicity of Aflatoxin in Broiler Chicks, *Poult. Sci.*, 79(1), 1, (2000)
19. Ellis, E.M., Judah, D.J., Neal, G.E., Hayes, J.D. : An Ethoxyquin-Inducible Aldehyde

- Reductase from Rat Liver That Metabolizes Aflatoxin B1 Defines A Subfamily of Aldo-Keto Reductases, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90(21), 10350, (1993)
20. Reddy, L., Odhav, B., Bhoola, K. : Aflatoxin B1-Induced Toxicity in Hepg2 Cells Inhibited by Carotenoids: Morphology, Apoptosis and DNA Damage, *Biol. Chem.*, 387(1), 87, (2006)
 21. Celik, S. : Karaciğer Karsinojeni Olan Aflatoksinlerin Biyokimyasal, Histolojik Etkileri ve Sağlıkta Seçenekleri, *J. Fac. Vet. Med.*, 20, 131, (2001)
 22. Belloir, C., Singh, V., Daurat, C., Siess, M.H., Le Bon, A.M. : Protective Effects of Garlic Sulfur Compounds Against DNA Damage Induced by Direct- And Indirect-Acting Genotoxic Agents in Hepg2 Cells, *Food Chem. Toxicol.*, 44(6), 827, (2006)
 23. Yu, M.W., Zhang, Y.J., Blaner, W.S., Santella, R.M. : Influence Of Vitamins A, C, and E and Beta-Carotene on Aflatoxin B1 Binding to DNA in Woodchuck Hepatocytes, *Cancer.*, 73(3), 596, (1994)
 24. Verma, R.J., Nair, A. : Vitamin E Ameliorates Aflatoxin-Induced Biochemical Changes in the Testis of Mice, *Asian. J. Androl.*, 3(4), 305, (2001)
 25. Manson, M.M., Ball, H.W., Barrett, M.C., Clark, H.L., Judah, D.J., Williamson, G., Neal, G.E. : Mechanism of Action of Dietary Chemoprotective Agents in Rat Liver: Induction of Phase I And II Drug Metabolizing Enzymes and Aflatoxin B1 Metabolism, *Carcinogenesis.*, 18(9), 1729, (1997)
 26. Hayes, J.D., Judah, D.J., Mclellan, L.I., Kerr, L.A., Peacock, S.D., Neal, G.E. : Ethoxyquin-Induced Resistance to Aflatoxin B1 in the Rat is Associated with the Expression of A Novel Alpha-Class Glutathione S-Transferase Subunit, Yc2, Which Possesses High Catalytic Activity for Aflatoxin B1-8,9-Epoxy, *Biochem. J.*, 279 (2), 385, (1991)
 27. Oruç, H.H., Sonal, S. : Determination of Aflatoxin M₁ Levels in Cheese and Milk Consumed in Bursa, Turkey, *Vet. Hum. Toxicol.*, 43(5), (2001)
 28. Passone, M.A., Resnik, S.L., Etcheverry, M.G. : *In Vitro* Effect Of Phenolic Antioxidants on Germination, Growth and Aflatoxin B Accumulation By Peanut *Aspergillus Section Flavi*, *J. Appl. Microbiol.*, 99(3), 682, (2005)
 29. Cavin, C., Mace, K., Offord, E.A., Schilter, B. : Protective Effects of Coffe Diterpenes Against Aflatoxin B₁-Induced Genotoxicity: Mecanism in Rat and Human Cells, *Food Chem. Toxicol.* 39, 546, (2001)
 30. Cavin, C., Holzhaeuser, D., Scharf, G., Constable, A., Huber, W.W., Schilter, B. : Cafestol and Kahweol, Two Coffee Specific Diterpenes with Anticarcinogenic Activity, *Food Chem. Toxicol.*, 40(8), 1155, (2002)
 31. Wild, C.P., Turner, P.C. : The Toxicology of Aflatoxins As A Basis for Public Health Decisions, *Mutagenesis*, 17(6), 471, (2002)
 32. Mandel, H.G., Manson, M.M., Judah, D.J., Simpson, J.L., Green, J.A., Forrester, L.M., Wolf, C.R., Neal, G.E. : Metabolic Basis For The Protective Effect of the Antioxidant Ethoxyquin on Aflatoxin B1 Hepatocarcinogenesis in the Rat, *Cancer Res.*, 47(19), 5218, (1987)
 33. Kensler, T.W., Egner, P.A., Davidson, N.E. Roebuck, B.D., Pikul, A., Groopman, J.D.: Modulation of Aflatoxin Metabolism, Aflatoxin-N7-Guanine Formation, and Hepatic Tumorigenesis in Rats Fed Ethoxyquin: Role of Induction of Glutathione-S-Transferases, *Cancer Res.*, 46(8), 3924, (1986)
 34. Berges, R., Siess, M.H., Arnault, I., Auger, J., Kahane, R., Pinnert, M.F., Vernevaux, M.F., Le Bon, A.M. : Comparison of the Chemopreventive Efficacies of Garlic Powders with Different Alliin Contents Against Aflatoxin B1 Carcinogenicity in Rats, *Carcinogenesis*, 25(10), 1953, (2004)
 35. Seefelder, W., Gossmann, M., Humpf, H.U. : Analysis of Fumonisin B(1) in *Fusarium Proliferatum*-Infected Asparagus Spears and Garlic Bulbs from Germany by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry, *J. Agric. Food. Chem.*, 50(10), 2778, (2002)

36. Qin, G., Gopalan-Kriczky, P., Su, J., Ning, Y., Lotlikar, P.D. : Inhibition of Aflatoxin B₁-Induced Initiation of Hepatocarcinogenesis in the Rat by Green Tea, *Cancer Lett.*, 112(2), 149, (1997)
37. Creppy, E.E. : Update of Survey, Regulation and Toxic Effects of Mycotoxins in Europe, *Toxicol. Lett.*, 127, 19, (2002)
38. Georg Hengstler, J., Van Der Burg, B., Steinberg, P., Oesch, F. : Interspecies Differences in Cancer Susceptibility and Toxicity, *Drug Metabol. Reviews*, 31(4), 917-970 (1999).
39. Baudrimont I. Sostaric B. Colette Y. Betbeder A.M. Dano S. Sanni A. Steyn P.S. Creppy E.E. Aspartam Prevents The Karyomegaly Induced By Ochratoxin A In Rat Kidney, *Arch. Toxicol.*, 75, 176, (2001)
40. Faucet-Marquis, V., Pont, F., Stormer, F.C., Rizk, T., Castegnaro, M., Pfohl-Leszkwicz, A. : Evidence of A New Dechlorinated Ochratoxin A Derivative Formed in Opossum Kidney Cell Cultures After Pretreatment by Modulators of Glutathione Pathways: Correlation with DNA-Adduct Formation, *Mol. Nutr. Food Res.*, 50(6), 530, (2006)
41. Atroshi, F., Biese, I., Saloniemä, H., Ali-Vehmas, T., Saari, S., Rizzo, A., Veijalainen, P. : Significance of Apoptosis and its Relationship to Antioxidants After Ochratoxin A Administration in Mice, *J. Pharm. Sci.*, 3(3), 281, (2000)
42. Arbillaga, L., Azqueta, A., Ezpeleta, O., Lopez De Cerain, A. : Oxidative DNA Damage Induced by Ochratoxin A in the HK-2 Human Kidney Cell Line: Evidence of the Relationship With Cytotoxicity, Mutagenesis, 22(1), 35, (2007)
43. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Galil, M.M., El-Lithey, M. : Melatonin Counteracts Oxidative Stress in Rats Fed An Ochratoxin A Contaminated Diet, *J. Pineal. Res.*, 38(2), 130, (2005)
44. Soyoz, M., Ozcelik, N., Kilinc, I., Altuntas, I. : The Effects of Ochratoxin A on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes: A Protective Role of Melatonin, *Cell Biol. Toxicol.*, 20(4), 213, (2004)
45. Pitt, J.I. : Toxigenic Fungi: Which Are Important, *Med. Myology.*, Supp I,17, (2000)
46. Romani, S., Pinnavaia, G.G., Dalla Rosa, M. : Influence of Roasting Levels on Ochratoxin A Content in Coffee, *J. Agric. Food Chem.*, 51(17), 5168, (2003)
47. Froquet, R., Sibiril, Y., Parent-Massin D. : Trichotecene Toxicity on Human Megakaryocyte Progenitors (CFU-MK), *Hum. Exp. Toxicol.*, 20, 84, (2001)
48. Berek, L., Petri, I.B., Mesterhazy, A., Teren, J., Molnar, J. : Effect of Mycotoxins on Human Immune Functions *in vitro*, *Toxicol. in vitro*, 15, 25, (2001)
49. Atroshi, F., Rizzo, A., Westermarck, T., Ali-Vehmas, T. : Antioxidant Nutrients and Mycotoxins, *Toxicology*, 180(2), 151, (2002)
50. Leal, M., Shimada, A., Ruiz, F., Gonzalez De Mejia, E. : Effect of Lycopene on Lipid Peroxidation and Glutathione-Dependent Enzymes Induced by T-2 Toxin *in vivo*, *Toxicol. Lett.*, 109(1-2), 1, (1999)
51. Sadler, T.W., Merrill, A.H., Stevens, V.L., Sullards, M.C., Wang P. : Prevention of Fumonisin B₁-induced Neural Tube Defects by Folic Acid, *Teratology*, 66, 169, (2002)
52. Bretz, M., Beyer, M., Cramer, B., Knecht, A., Humpf, H.U. : Thermal Degradation of the Fusarium Mycotoxin Deoxynivalenol, *J. Agric. Food Chem.*, 54(17), 6445, (2006)
53. Abdel-Wahhab, M.A., Hassan, A.M., Amer, H.A., Naguib, K.M. : Prevention of Fumonisin-Induced Maternal and Developmental Toxicity in Rats by Certain Plant Extracts, *J. Appl. Toxicol.*, 24(6), 469, (2004)
54. Fernández-Surumay, G., Osweiler, G.D., Yaeger, M.J., Hauck, C.C., Hendrich, S., Murphy, P.A. : Glucose Reaction with Fumonisin B₁ Partially Reduces its Toxicity in Swine, *J. Agric. Food Chem.*, 52(25), 7732, (2004)
55. Humpf, H.U., Voss, K.A. : Effects of Thermal Food Processing on the Chemical Structure and Toxicity of Fumonisin Mycotoxins, *Mol. Nutr. Food Res.*, 48(4), 255, (2004)

56. Abbes, S., Ouanes, Z., Ben Salah-Abbes, J., Houas, Z., Oueslati, R., Bacha, H., Othman, O. : The Protective Effect of Hydrated Sodium Calcium Aluminosilicate Against Haematological, Biochemical and Pathological Changes Induced by Zearalenone in Mice, *Toxicol.*, 47(5), 567, (2006)
57. Gökmen, V., Acar, J. : Long-Term Survey of Patulin in Apple Juice Concentrates Produced in Turkey, *Food Add. Contam.*, 17(11), 933, (2000)
58. Yurdun, T., Omurtag, G., Ersoy, Ö. : Incidence of Patulin in Apple Juice Marketed in Turkey. *J. Food Protec.*, 64(11), 1851, (2001)
59. Fliege, R., Metzler, M. : Electrophilic Properties of Patulin N-Acetylcysteine And Glutathione Adducts, *Chem. Res. Toxicol.*, 13(5), 373, (2000)
60. Schatzmayr, G., Zehner, F., Taubel, M., Schatzmayr, D., Klimitsch, A., Loibner, A.P., Binder, E.M. : Microbiologicals for Deactivating Mycotoxins, *Mol. Nutr. Food Res.*, 50(6), 543, (2006)
61. D'Ovidio, K.L., Trucksess, M.W., Devries, J.W., Bean, G. : Effects of Irradiation on Fungi and Fumonisin B(1) in Corn, and of Microwave-Popping on Fumonisin in Popcorn, *Food Addit. Contam.*, 24(7), 735, (2007)
62. Van Der Stegen, G.H.D., Essens, P.J.M., Van Der Lijn, J. : Effect of Roasting Conditions on Reduction of Ochratoxin A in Coffee, *J. Agric. Food Chem.*, 49, 4713, (2001)
63. Torres, P., Guzmán-Ortiz, M., Ramírez-Wong, B. : Revising the Role of Ph And Thermal Treatments in Aflatoxin Content Reduction During the Tortilla and Deep Frying Processes, *J. Agric. Food Chem.*, 49(6), 2825, (2001)
64. Stepanik, T., Kost, D., Nowicki, T., Gaba, D. : Effects of Electron Beam Irradiation on Deoxynivalenol Levels in Distillers Dried Grain and Solubles and in Production Intermediates, *Food Addit. Contam.*, 24:9, 1001, (2007)
65. Salem, M.H., Kamel, K.I., Yousef, M.I., Hassan, G.A., El-Nouty, F.D. : Protective Role of Ascorbic Acid to Enhance Semen Quality of Rabbits Treated with Sublethal Doses of Aflatoxin B(1), *Toxicology*, 162(3), 209, (2001)
66. Cabassi, E., Di Lecce, R., De Angelis, E., Fusari, A., Perillo, A., Borghetti, P. : Aflatoxicosis and Vitamins A and E Supplementation in Sows: Immunological State of Their Piglets, *Vet. Res. Commun.*, 28 (1), 275, (2004)
67. Tang, L., Guan, H., Ding, X., Wang, J.S. : Modulation of Aflatoxin Toxicity and Biomarkers By Lycopene in F344 Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 219(1), 10, (2007)
68. Varanda, E.A., Monti, R., Tavares, D.C. : Inhibitory Effect of Propolis and Bee Venom on the Mutagenicity of Some Direct- and Indirect-Acting Mutagens, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 19(6), 403, (1999)
69. Muto, S., Fujita, K., Yamazaki, Y., Kamataki, T. : Inhibition by Green Tea Catechins of Metabolic Activation of Procarcinogens by Human Cytochrome P450, *Mutat. Res.*, 479(1-2), 197, (2001)
70. Torres, A.M., Ramirez, M.L., Arroyo, M., Chulze, S.N., Magan, N. : Potential Use of Antioxidants for Control of Growth and Fumonisin Production by *Fusarium Verticillioides* and *Fusarium Proliferatum* on Whole Maize Grain, *Int. J. Food Microbiol.*, 25, 83(3), 319 (2003)
71. Valadiviva, A.G., Martinez, A., Damian, F.J., Quezada, T., Ortiz, R., Martinez, C., Rodriguez, M.L., Yamamoto, L., Jaramillo, F., Loarca-Pina, M.G., Reyess, J.L. : Efficacy of N-Acetylcysteine to Reduce the Effects of Aflatoxin B₁ Intoxication In Broiler Chickens, *Poult. Sci.*, 80, 727, (2001)
72. Obrecht-Pflumio, S., Grosse, Y., Pfohl-Leszkowicz, A., Dirheimer, G. : Protection by Indomethacin and Aspirin Against Genotoxicity of Ochratoxin A, Particularly In the Urinary Bladder and Kidney, *Arch. Toxicol.*, 70(3-4), 244, (1996)
73. Abdel-Haq, H., Palmery, M., Leone, M.G., Saso, L., Silvestrini, B. : Relaxant Effects of Aflatoxins on Isolated Guinea Pig Trachea, *Toxicol. Sci.*, 55(1), 162, (2000)