

Gıda ve Yemlerde Önemli Mikotoksinler: Sitrinin, Sitreoviridin ve Sterigmatosistin

Nizam Mustafa Nizamlıoğlu¹, Ahmet Hilmi Çon²

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Gıda Teknolojisi Programı, Karaman

²Pamukkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kınıklı, Denizli
E-posta: ahcon@pau.edu.tr

ÖZET

Gıda ve yemlerin üretim, depolama, satış veya tüketim basamaklarında uygun şartlar olması durumunda kontamine küfler gelişerek bunların mikotoksinlerle kirlenmesine neden olabilmektedir. Tarımsal ürünlerde günümüzde halen mikotoksin kirliliği çok önemli oranlarda bulunmaktadır. Mikotoksinler içerisinde en önemlileri aflatoksin ve okratoksinlerdir. Bunlar dışında da önemli sağlık risklerine neden olan birçok mikotoksin çeşiti bulunmaktadır. Yapılan bu derleme çalışması ile bunlardan sitrinin, sitreoviridin ve sterigmatosistin hakkında bilgi verilerek dikkatlerin bu yöne çekilmesi hedeflenmiştir. *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Monascus* türleri tarafından üretilen sitrinin, memelilerde nefrotoksik, hepatotoksik, mutajen ve teratojen etkilidir. En önemli üreticisi *Penicillium citreoviride* olan sitreoviridin fare, kedi ve köpeklerde kol-bacak felci, kusma, çarpıntı, kalp hasarları ve solunum tutulmasına sebep olmaktadır. Genellikle *Aspergillus* cinsi küfler tarafından üretilen sterigmatosistin ise kanserojenik etkili bir metabolittir. İnsan ve hayvan sağlığı üzerine önemli derecede etkili bu mikotoksinlerin gıda ve yemlerde bulunması oldukça önemli sağlık riski oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mikotoksin, Sitrinin, Sitreoviridin, Sterigmatosistin

Citrinin, Citreoviridin and Sterigmatocystin: Important Mycotoxins in Food and Feed

ABSTRACT

Molds can grow in foods and feedstuffs under favorable conditions during processing, storage, sale and consumption stages, causing mycotoxic contamination in final products. At present, mycotoxin contamination exists widely in agricultural crops at a significant level. Among mycotoxins in foods and feeds, aflatoxins and ochratoxins have been studied extensively, and there are a variety of other mycotoxins with a significant risk factor in agricultural crops. In this study, important mycotoxins such as citrinin, citreoviridin and sterigmatocystin were reviewed. Citrinin is produced by *Penicillium*, *Aspergillus* and *Monascus* species, and has a nephrotoxic, hepatotoxic, mutagenic and teratogenic effect on mammals. Citreoviridin is produced by *Penicillium citreoviride* and causes paralysis in arms and legs, vomiting, palpitation, heart damages and asphyxiation on cats and dogs. Sterigmatocystin, a carcinogenic metabolite, is produced by *Aspergillus* species. Presence of these mycotoxins in foods and feedstuffs creates important risks on human and animal health.

Key Words: Mycotoxins, Citrinin, Citreoviridin, Sterigmatocystin

GİRİŞ

Gıda ve yemler mikotoksin oluşturan küfler ile büyük oranda kontamine olmuş durumdadırlar. Üretim, depolama, satış veya tüketim için hazırlanmaları aşamalarında, özellikle sıcaklık ve su aktivitesi başta

olmak üzere şartlar küf gelişimine uygun ise mikotoksinler de oluşabilir.

Dünyada 100'den fazla küf türü tarafından üretilen yaklaşık 400 kadar ikincil metabolitin toksik aktiviteye sahip olduğu ve dünyada yetiştirilen tarım ürünlerinin dörtte birinin mikotoksinlerle kontamine olduğu

söylenmektedir [1]. Bu mikotoksinler içerisinde en çok bilinen ve en önemli riskleri oluşturanlar aflatoksin ve okratoksinlerdir. Bununla birlikte bunlar kadar sık olarak çalışılmayan ancak çok önemli sağlık risklerine neden olan birçok mikotoksin bulunmaktadır. Yapılan bu derleme çalışması ile bunlardan sitrinin, sitreoviridin ve sterigmatosistin hakkında bilgi verilerek dikkatlerin bu yöne çekilmesi hedeflenmiştir.

SİTRİNİN

Penicillium, *Aspergillus* ve *Monascus* türleri tarafından sekonder metabolit olarak üretilen sitrinin [2,3] ilk olarak 1931 yılında *Penicillium citrinum*'dan izole edilmiştir. Yüksek antibakteriyal aktivitesi nedeniyle önce antibiyotik olarak kabul edilen sitrinin [4], sonradan memelilerde nefrotoksik, hepatotoksik, mutajen ve teratojen etkileri saptanınca mikotoksinlere dahil edilmiştir [5,6].

Sitrinin gıda ile yemlerde çoğunlukla Okratoksin A (OTA) ile birlikte oluşmakta [7] ve doğal kontaminant olarak bulunmaktadır [8]. Toksikolojik ve patolojik olarak da benzerlikler gösteren bu iki mikotoksin teratojenite ve malignite üzerine yapılan çalışmalarda birlikte test edilmektedir [9].

Fizyolojik Etkisi

İlk olarak izole edildiğinde sitrinin önemli antimikrobiyal etkili bir madde olarak oldukça ilgi uyandırmıştır. Ancak, antibiyotik olarak incelenen sitrininin sekonder metabolitlerinin hayvanlarda nefrotoksin olarak böbreğin proksimal kanallarında hasara neden olduğu ve insanlarda Endemik Balkan Nefropatisi olarak adlandırılan öldürücü böbrek hastalığında rol oynadığı görülmüştür [1,2,4]. İnsanlarda görülen Endemik Balkan Nefropatisi'nde, sitrininin OTA ile birlikte bulunduğu belirlenmiştir [10,11].

OTA ve sitrininin embriyotoksik potansiyeli nedeniyle damızlık tavuk yumurtalarında ceninlerin gelişmesini engellediği, bunun yanı sıra, ödemlere, beyin gelişiminde yetersizliklere, gözlerin normale oranla çok küçük olmasına, ağızda yarıklara, uzuvlarda küçülmelere, abdominal duvar ve karıncık aksaklıklarına neden olduğu saptanmıştır [12]. Her iki toksinin, tavuk embriyolarında teratojenik etkili olduğu ile ilgili çalışma sonuçları da sunulmuştur [13, 14]. Sitrinin ve OTA'nın domuzlarda böbrek bozukluğu yapan mikotoksinler arasında, bulunduğu [15], Danimarka'da görülen domuz nefropatisinden OTA ile birlikte sitrininin sorumlu tutulduğu [6] belirtilmiştir. Birçok araştırmacı tarafından da [3,5,14] fareler, sıçanlar, kobaylar, tavşanlar, kümes hayvanları, köpekler ve domuzlarda nefrotoksik etkili olduğu rapor edilmiştir. Sitrininin çeşitli memelilerin hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri olabileceği de bildirilmiştir [16]. Nitekim bazı bilimsel raporlarda da sitrininin insanlarda kanserojenik etkisinin olabileceği ve OTA ile birlikte geliştiğinde kanserojenik etkiyi artırabileceği bildirilmektedir [17, 18].

Sitrininin toksik mekanizması ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve kanserojenik etkisi deney hayvanlarındaki bulgularla sınırlıdır [7]. Ağız yoluyla beslenen erkek sıçanlarda yapılan bir deneyde sitrininin böbrek tümörleri meydana getirdiği ve yeterli kanserojenik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [19]. 40 hafta boyunca sitrininle beslenen sıçanlarda böbreklerde iyi huylu tümör görüldüğü rapor edilmiştir [5].

Sitrininin insan ve hayvan yiyecekleriyle kronik hastalıklara da neden olabileceği bildirilmektedir [14]. İnsanlar üzerinde uzun süreli tüketim sonunda böbrek hasarlarının görülebileceği ifade edilmiştir [20]. İnsanların sindirim sistemine etkili olabileceği bulunmuş ve mitokondrial solunum sisteminin de bu mikotoksinin hedefi olabileceği tespit edilmiştir [14]. Ayrıca, hücre zarı geçirgenliğini bozduğu ve aminoasitlerin taşınmasını engellediği; yağların metabolizmasını da etkileyerek karaciğerde yağ birikmesine neden olduğu [21] belirtilmiştir.

Sitrininin insan kan lenfositleri üzerindeki sitotoksik etkisini araştırmak üzere 25-30 yaşları arasında 6 adet sağlıklı kişiden kan örnekleri alınarak mitotik indeks incelenmiştir. İnsan kan lenfositlerinde *in vitro* olarak yüksek sitrinin konsantrasyonlarında mitotik indeks azaldığını gösteren sonuçların sitrininin sitotoksik etkisini desteklediğini düşünülmüştür. Bu nedenle, sitrinin ile kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesinin insan sağlığını tehdit edici olduğu ve gerekli önlemlerin alınması gerektiği ifade edilmiştir [1].

Sitrinin toksisitesinde en sık gözlenen durumun, kilo kaybı olduğu belirlenmiştir. Vücut ağırlığındaki azalmanın, su tüketimindeki artışa ve böbrekteki dejenerasyona bağlı olarak gerçekleştiği belirtilmektedir. İnsanlarda kanserli karaciğer hücreleri ile yapılan bir çalışmada sitrininin küflü gıdalar ile alınan OTA gibi DNA reaktif kanserojenlerin etkisini açığa çıkardığı belirlenmiştir. Sitrininin hücresel düzeyde etkisi; mitokondride birikim, elektron taşıma sisteminde kesinti, DNA, RNA ve protein sentezinde inhibisyon olarak karakterize edilmektedir. Ayrıca kan basıncında azalma, kusma ve diyareye de neden olmaktadır [9].

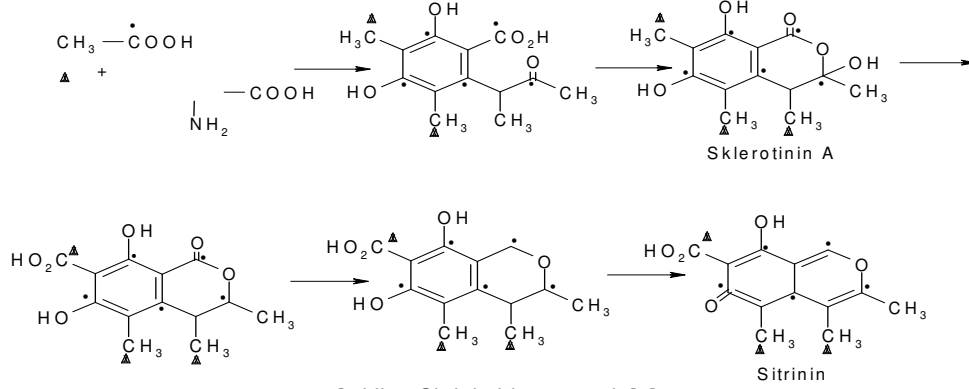
Sarı pirinç zehirlenmesi hastalığına birçok toksin sebep olmakla birlikte en önemli ikisi sitrinin ve sitreoviridin olarak bildirilmektedir. Bu zehirlenme *Penicillium* cinsine ait birçok küf türünün pirinç üzerinde gelişerek sarı renkli pigment salgılaması sonucu ortaya çıkar. Sitrinin üreten *P.citrinum* pirinç üreticisi olan ülkelerin hepsinde büyük sorun oluşturmaktadır [22]. *Penicillium islandicum* ve *Penicillium citreoviride* gibi türlerin sarı pirinçler üzerinde luteosikrin, sitrinin, sitreoviridin gibi mikotoksinleri oluşturdukları, bu nedenle pirinçlerin zehirlenmeye neden oldukları bilinmektedir.

Kimyasal Yapısı, Biyosentezi ve Bazı Yıkılma Ürünleri

Sitrinin kristalleri alkolde sarı renklidir (altın sarısı iğne yapraklı) ve optik aktivitesi alkol çözeltisinde 42°'dir [23]. Erime sıcaklığı 170-173°C'dir. Suda az çözünmesine

karşın seyreltik alkali ve polar organik çözücüler ile çözünmektedir [9,21]. Asetik asitten başlayarak 6

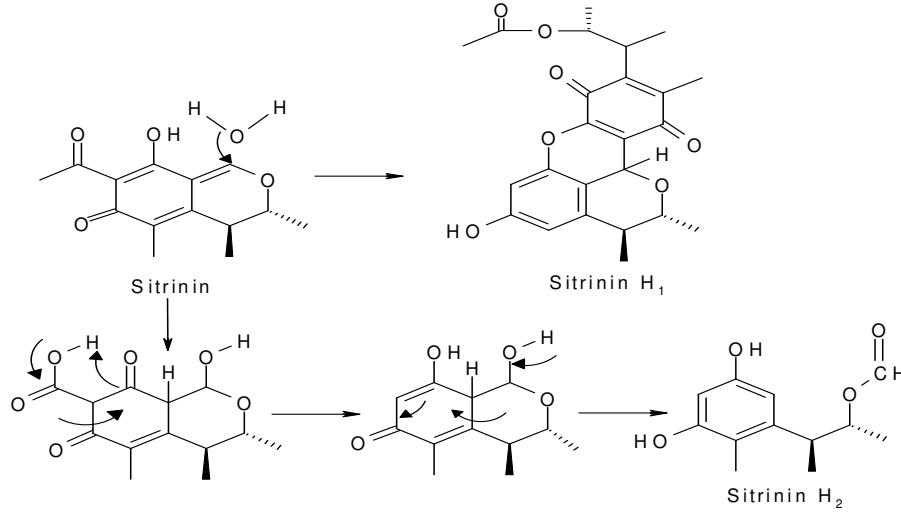
basamakta özetlenen sitrinin biyosentez yolu Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Sitrinin biyosentezi [2]

Gıdaların işlenmesinde uygulanan ısıl işlem sonucu sitrinin parçalanmakta ve sırasıyla sitrininden daha fazla miktarda, fakat daha düşük sitotoksik etkili olan sitrinin

H₁ ve H₂ ürünleri ortaya çıkmaktadır [5]. Sitrinin H₁ ve H₂ oluşum mekanizması Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Sitrininden sitrinin H₁ ve H₂ oluşumu [2]

Gıdalarda ve Hayvan Yemlerinde Bulunması

Gıda ve yemlerin bileşimine giren maddelerin miktarı ve çeşitliliği kadar, mikrobiyolojik ve mikotoksikolojik yapısı da büyük önem taşımaktadır. Çünkü mantar enfeksiyonuna bağlı olarak gıda, yem ve yem hammaddelerinin mikotoksin kirlenmesiyle sık şekilde karşılaşmaktadır [24].

Gıda ve yemlerin pek çoğu tarla, depolama veya işleme sürecinde mantar saldırısına duyarlıdır. Nitekim, gıda ve yemlerinin sitrinin de içeren çeşitli mikotoksinlerle sıklıkla kontamine olduğu [16] ve gıdaların hemen hepsinde toksin üretiminin yaygın olabileceği [20] ifade edilmiştir. Literatürlerde verilen sitrinin ve OTA içeren bazı ürünler ile üretici türler Tablo 1'de özetlenmiştir. Çok farklı gıda türlerinde bulunabilen sitrinin için ülkemiz ve Avrupa Birliği'nde (AB) henüz kabul edilmiş bir limit yoktur [9].

Detoksifikasyonu ve Analiz Yöntemeleri

Sitrininin dolaylı ve doğrudan alımından kaçınmak için, gıda üretiminde detoksifikasyon metotlarını geliştirmek çok önemlidir. Detoksifikasyon için kuru koşullar altında 160°C üzerinde sıcaklıklar gerekli iken sulu koşullar altında 100°C'de ısıtma toksititeyi azaltmaktadır. Bununla birlikte sulu koşullar altında 140°C'ye ısıtılan sitrininde güçlü toksiteye devam ederken, 140°C'den daha yüksek veya daha düşük sıcaklık toksititeyi azaltmaktadır. Toksisitenin tamamen inhibisyonu için ise 170°C sıcaklık gerekmektedir [35]. Sitrininin 100°C sıcaklıkta 30 dakika ısıtılmasıyla sitrinin H₁'in; su varlığında 140°C'de ısıtma sonucu sitrinin H₂'nin de oluştuğu bildirilmektedir. Sitrinin H₂ sitrininden daha zayıf sitotoksititeye sahiptir [21]. Magan ve Olsen [5] tarafından sitrininin kuru koşullar altında 175°C, nemli koşullar altında 160°C'de detoksifiye edildiği; Jackson ve Ciegler [30] tarafından da sitrininle kirlenilen mısırı ısıtmanın sitrinini yok ettiği bildirilmiştir. *Monascus*

ekstraktlarındaki sitrininin suda 20 dakika kaynadıktan sonra %50 oranında azaldığı bildirilmektedir [21,36]. Bu sonuçlar sitrininin sulu solüsyonlarda stabil olmadığını ve sıcaklık değişimlerine duyarlı (termolabil) olduğunu göstermektedir.

Sitrininin oda sıcaklığında 30 dakikada %0.5 hidrojen peroksitle tamamen detoksifiye olduğu [37]; mikotoksinleri bağlama özelliğine sahip doğal bir ürün olarak bildirilen toxifix upgrade ile de bağlanabildiği ifade edilmektedir [38].

Tablo 1. Çeşitli kontamine gıdalarda sitrinin ve OTA üretici türler

Gıda Maddesi	Üretici Tür	Kaynak
Yulaf, arpa ve buğday	<i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>A.carbonarius</i> , <i>A.niger</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>P.griseofulvum</i> , <i>P.citrinum</i> ve <i>P.expansum</i>	[25]
Buğday ve arpa	<i>P.verrescum</i>	[7]
Arpa ve diğer birçok tahılda	<i>P.verrucosum</i>	[9]
Pirin, arpa ve unları, fasulye	<i>P.citrinum</i> , <i>A.terreus</i>	
Domates	<i>P.expansum</i>	[14]
Elma, armut, şeftali, üzüm, kavun ve domatesler	<i>A.candidus</i> , <i>A.carneus</i> , <i>A.flavipes</i> , <i>A.terreus</i> , <i>P.citrinum</i> , <i>P.viridicatum</i> , <i>P.expansum</i> , <i>P.lividum</i> , <i>P.fellutanum</i> , <i>P.implicatum</i> , <i>P.jensenii</i> , <i>P.canescens</i> <i>P.purpureus</i> , <i>P.roquefortii</i> , <i>P.thomi</i> ve <i>P.verrucosum</i>	[14]
Hemen her tür gıda	<i>P. citrinum</i> ve <i>P. chrysogenum</i>	[20]
Pirin ve şarap	<i>A.ochraceus</i> , <i>A.carbonarius</i> , <i>A.niger</i> , <i>P.viridicatum</i> , <i>P.verrucosum</i> ve <i>P.cyclopium</i>	[17, 18]
Fermente pirinç ürünü	12 <i>Monascus</i> türü	[26]
Pirin ve fermente pirinç ürünü	<i>Monascus purpureus</i>	[27]
Tahıllar	<i>A.ochraceus</i> , <i>A.carbonarius</i> , <i>A.niger</i> , <i>A.terreus</i> , <i>A.candidus</i> , <i>A.nivies</i> , <i>A.carneus</i> , <i>P.verrucosum</i> , <i>P.lividus</i> , <i>P.implicatum</i> , <i>P.jenseni</i> , <i>P.notatum</i> , <i>P.griseofulvum</i> , <i>P.citrinum</i> ve <i>P.expansum</i>	[1, 5, 9, 14]
Pirinler	<i>A.terreus</i> , <i>A.niger</i> , <i>A.ochraceus</i> , <i>A.carbonarius</i> , <i>P.islandicum</i> , <i>P.citreoviride</i> , <i>P.citrinum</i> , <i>P.viridicatum</i> , <i>P.verrucosum</i> ve <i>P.cyclopium</i>	[9, 17, 28]
Soya fasulyesi, kuruyemiş, yağlı tohumlar	<i>A.flavus</i> , <i>A.niger</i> , <i>A.glaucus</i> , <i>A.ochraceus</i> , <i>A.parasiticus</i> , <i>P.brevicompactum</i> , <i>P.olson</i> ve <i>P.implicatum</i>	[9, 29]
Mısır veya mısır unu	<i>P.citrinum</i> , <i>P.citreonigrum</i> , <i>P.ochrosalmoneum</i> ve <i>P.charlesii</i>	[5, 14, 30, 31]
Fermente mısır hamuru	<i>A.flavus</i> ve <i>A.parasiticus</i>	[4,16 32]
Fermente susam	<i>A.flavus</i> , <i>A.ochraceus</i> , <i>A.amarii</i> ve <i>P.citrinum</i>	[32]
Et, meyve	<i>P.lividus</i> , <i>P.implicatum</i> , <i>P.jenseni</i> , <i>P.notatum</i> , <i>P.expansum</i> , <i>A.terreus</i> , <i>A.candidus</i> , <i>A.carneus</i> ve <i>A.niveus</i>	[1]
Zeytin ve ürünlerinde	<i>P.citrinum</i> , <i>P.crustosum</i> , <i>P.roquefortii</i> , <i>P.viridicatum</i> , <i>P.digitatum</i> , <i>P.verrucosum</i> , <i>P.expansum</i> , <i>A.versicolor</i> ve <i>A.ochraceus</i>	[11, 33]
Peynirler	<i>P.citrinum</i> , <i>P.verrucosum</i> , <i>P.expansum</i> , <i>A.terreus</i> , <i>A.carneus</i> ve <i>A.niveus</i>	[1, 6, 34]
Kahvaltılık tahıl	<i>A.ochraceus</i> , <i>A.carbonarius</i> , <i>A.niger</i> , <i>P.verrucosum</i> , <i>P.griseofulvum</i> , <i>P.citrinum</i> ve <i>P.expansum</i>	[25]
Hindistan cevizi ürünleri	<i>P.citrinum</i> , <i>P.tardum</i> , <i>P. frequentans</i> , <i>P.purpurogenum</i>	[5]

Sitrinin detoksifikasyonunda bir diğer yol biyoteknolojik yöntemlerle toksin üretiminin durdurulmasıdır. *Monascus purpureus* SM001 türünde sitrinin üretiminin renk pigmenti üretimi korunarak ortadan kaldırılması için iki farklı biyoteknolojik yol denenmiştir. Birinci olarak, kimyasal ve fiziksel ve mutajenlerle mutasyonlar gerçekleştirilmiş ve seçme işlemi ile 4 adet sitrinin üretmeyen mutant (MD147, ML157, MU2225 ve MU2411) elde edilmiştir. Bu dört adet izolattan *M.purpureus* MU2411 hem sitrinin sentezlemeyen, hem

de orijinal suşla aynı miktarda renk pigmenti üreticisi olarak elde edilmiştir. İkinci yol olarak oluşturulan binary vektör sistemi *Agrobacterium tumefaciens* aracılığı ile *M.purpureus* SM001'in poliketit sentez geni içerisine aktarılarak sitrinin üretimi susturulmuştur. Bu çalışma ile elde edilen rekombinant bakterinin renk pigment üretim düzeyi de değişmemiştir. Araştırmacılar tarafından her iki yöntemde başarılı uygulama olarak tanımlanmıştır [27]. Daha önce belirtildiği gibi farklı gıda türlerinde bulunabilen sitrinin için ülkemizde ve AB ülkelerinde

henüz kabul edilmiş bir limit, spesifik bir sitrinin yönetmeliği yoktur. Bunun ana nedeni alışlagelmiş rutin bir analitik metodun eksikliği veya gıdalardaki dengesiz dağılım nedeni ile sitrinin uygun limitinin belirlenmesindeki zorluktur.

Mikotoksin zehirlenmelerinde, mikotoksin çeşidinin tanısında ve kirlenme düzeyinin belirlenmesinde laboratuvar analizleri büyük önem taşımaktadır. Şimdiye kadar sitrinin analizinde çoğunlukla kullanılan metotlar: ince tabaka kromatografisi, HPLC (floresans veya UV dedektör) ve enzim immuno assay teknikleridir. Son günlerde LC-MS ve GC-MS teknikleri de sitrinin belirlenmesinde kalitatif ve kantitatif olarak kullanılabilir [2].

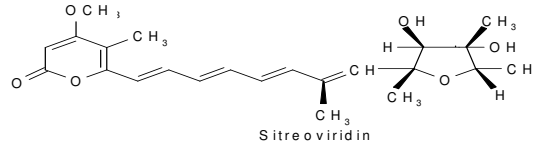
Kapilar elektroforez metodu UV/görünür belirleme kullanılmasıyla aflatoksin, sitrinin, deoksinivalenol, fumonisin, moniliformin, okratoksin, penisilik asit, roridin A, sterigmatosistin ve zearalenonu kapsayan çeşitli mikotoksinler için geliştirilmiştir [32].

SİTREVİRİDİN

P.citreoviride tarafından sentezlenen nefrotoksik etkili bir mikotoksindir. Sitreoviridini oluşturan diğer önemli küfler; *A.terreus*, *P.manginii*, *P.smithii* ve *Eupenicilliu*

ochrosalmoneum'dur. Sitreoviridin deney hayvanlarında merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyerek solunum ve kalp yetmezliğinden ölüm meydana getirmektedir. İnsanlarda adı geçen küfle bulaşık pirinçlerin yenilmesinden sonra nefrotoksik etkilere yol açabilmektedir [39]. Uzakdoğu ve Japonya'da ortaya çıkan sarı pirinç hastalıklarına neden olan kontamine pirinçler üzerinden *P.islandicum*, *P.rugulosum*'un yanı sıra *P.citrinum* ve *P.citreoviride* de izole edilmiştir.

Sitrinin ile sitreoviridin meydana getirdikleri hastalıklarda diğer toksinlerle birlikte etkendirler. *P.citreoviride* inoküle edilen işlenmemiş pirinç ekstraktının, bazı hayvan türlerinde, insanlarda görülen hastalığa benzeyen toksik semptomlar oluşturduğu görülmüş ve bu etkiden benzer toksik etkileri olan sitreoviridin sorumlu olduğuna inanılmıştır. Fare, kedi ve köpeklere verilen sitreoviridin kol ve bacak felci, kusma, çarpıntı, kalp hasarlarına ve solunum tutulmasına neden olmuştur [5, 14, 28]. Toksinin farelere etkili toksik dozu LD₅₀=29 mg/kg, sıçanlara ise 3.6 mg/kg'dır. Nefrotoksik etkili olan sitreoviridin etki seyri felçle sonuçlanmaktadır. Toksin merkezi sinir sistemi ile karaciğer ve böbreklerde lokalize olmaktadır [6]. Sitreoviridin kimyasal yapısı Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3. Sitreoviridin kimyasal yapısı [40]

Sitreoviridin Japonya'da sarı pirinç ile birlikte beraberinde de ilişkili olduğu görülmüştür [14]. Pirinçlerde çok görülen sitreoviridin daha sonra et ürünlerinden de izole edilmiştir [6].

STERİGMATOSİSTİN

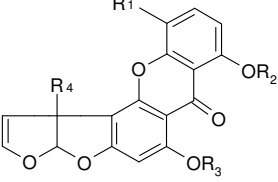
Sterigmatosistin (ST) *Aspergillus versicolor*, *A.sydowi*, *A.nidulans*, *Bipolaris spp.*, *Chaetomium udagawae*, *C.thielavioideum* ve *Emericella spp.* küfleri tarafından üretilen kanserojenik bir metabolittir. Bu küfler çok büyük miktarlarda ST üretimi yapabilecek kapasitededir. Örneğin, mısır ununda 0.75-1.2 g/100g mikotoksin üretebilmektedirler. ST, aflatoksine göre daha zayıf bir kanserojen olmasına rağmen, çok daha büyük tehlike oluşturabilmektedir [41]. ST'in moleküler yapısı Aflatoksin B₁'e benzemektedir [42]. Deney hayvanlarını etkileyen kanserojenik bir bileşik olarak kabul edilmekte ve uluslararası kanser araştırma enstitüsü tarafından 2B kanserojen madde olarak sınıflandırılmaktadır [43, 44].

ST ve ST türevi mikotoksinler içerisinde en önemli *A.versicolor* tarafından üretilen ST'dir. *A.flavus* da aspertoksin, *o*-metilsterigmatosistin ve dihidro-*o*-metilsterigmatosistin, *A.versicolor*'dan 5-metoksisterigmatosistin, 6-dimetilsterigmatosistin,

dihidrosterigmatosistin ve dihidrodimetilsterigmatosistin gibi ST türevleri üretmektedir [41]. Şekil 4'de sterigmatosistin ve ilişkili mikotoksinlerin temel kimyasal yapısı gösterilmiştir.

ST, açık sarı renkte ve iğne şeklinde kristaller oluşturabilmektedir. Metanol, etanol, asetonitril, benzen ve kloroformda kolay çözünür. Etanollü KOH ile reaksiyona girer ve metil sülfat ve metil iyodür ile metillenebilir [41].

ST esasen hepatotoksik bir madde olmakla birlikte, hepatotoksik ve tümörojenik potansiyeli Aflatoksin B₁'den daha düşüktür [41]. ST'nin toksitesinin başlıca karaciğer ve böbrekler ile sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, yeni doğan farelere 5 mg/kg düzeyinde derialtı uygulamasında akciğerde tümör oluşumu gözlenmiştir. Yine ST'nin fare ve sıçanlara oral uygulanması sonucunda da akciğer tümörü gözlenmiştir. Çok sayıda çalışma ST'nin S9 fraksiyonu vasıtasıyla pek çok türün mikrosomal karaciğer preparasyonunda kromozom bozulması, letalite ve DNA hasarı etkilerinin önemli derecede arttığını göstermiştir. ST insan ve hayvan sağlığını önemli derecede etkilediğinden, gıda ve yemlerin bu toksinden korunması oldukça önem arz etmektedir [45].

Sterigmatosistin'in temel formülü	R grupları yerine bağlanacak moleküller				Bağlanan gruplara göre oluşan mikotoksin tipleri
	R1	R2	R3	R4	
	H	H	CH ₃	H	Sterigmatosistin
	H	CH ₃	CH ₃	H	<i>o</i> -Metilsterigmatosistin
	OCH ₃	H	CH ₃	H	5-Metoksisterigmatosistin
	H	H	H	H	Dimetilsterigmatosistin
	H	CH ₃	CH ₃	OH	Aspertoksin

Şekil 4. Sterigmatosistin ve ilişkili mikotoksinlerin kimyasal yapısı [41].

Abdel-Wahhab ve arkadaşları [44] bir kil minerali olan Mısır montmorillonitinin ST'yi adsorbe etmesi sonucu oluşan kompleksin farklı koşullardaki stabilitesini *in vitro* olarak belirlemişlerdir. Ayrıca bu kilin ST' nin toksisitesi ve klastojenitesine (kromozom kusuruna neden olma) karşı etkileri *in vivo* şartlarda Nil talipa balığı kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmada *in vitro* şartlarda 0.5, 1, 2 ve 4 mg/L sulu kil çözeltilerine 5, 10 ve 50 µg/mL düzeyinde ST uygulanmış ve kilin %93.1 ile %97.8 oranları arasında ST'yi adsorbe ettiği belirlenmiştir. Oluşan kompleksin 37°C' de ve farklı pH'larda stabilite gösterdiği ifade edilmiştir. Balıklardaki ölüm oranı, vücut ağırlıkları, kan ve dokularındaki toksin miktarları deneme süresince ölçülmüştür. Yalnızca ST uygulanan balıkların %25'inin 23. gün sonunda öldüğü belirlenmiş, diğer gruplarda ölüm meydana gelmemiştir. Yalnızca ST uygulanan balıkların kilo alım miktarında önemli derecede azalma olmuş, diğer örneklerin kilo alım miktarlarında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Balıkların yenilebilir bölgelerinde ST miktarı ölçülmüş, ST ile kil uygulanmış örneklerde ST seviyesinin önemli düzeyde düştüğü belirlenmiştir. Kil uygulamasının yalnızca ST verilmiş balıklarda meydana gelen kromozom değişikliğini %38.4 oranında azalttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak kilin ST'in toksisite ve klastojenitesini önlemede etkili olduğu belirlenmiştir.

Hindistan'da analiz edilen 30 piriç örneğinin 3'ünde 108-157 µg/kg düzeyinde ST'ye rastlanmıştır [46]. İspanya'dan Ermenistan'a ithal edilen 5 soya ununun 1 tanesinde 150 µg/kg düzeyinde ST'ye rastlanmıştır [47]. Japonya'da uzun süre depolanan piriçlerde 0.8-16.3 ppm düzeyinde ST bulunmuştur [31].

Tahılların *Aspergillus* ile kontaminasyonu bu küfün ST üretmesi nedeni ile ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır. Gıda maddelerindeki ST varlığı ile ilgili pek az araştırma yapılmış ve yine az sayıda ülke ST için maksimum seviye belirlemiştir (Çek Cumhuriyeti ve Slovakya piriç, sebzeler, patates, un, kúmes hayvanları, et ve süt için 5, diğer gıdalar için 20 µg/kg). Avrupa Mikotoksin Bilinçlenme Ağı (European Mycotoxin Awareness Network) tarafından 70 kg'lık bir insan için önemli risk oluşturmayacak ST miktarı 8 µg/kg vücut ağırlığı/gün şeklinde tanımlanmıştır [43].

SONUÇ

Sitrinin, sitreoviridin ve sterigmatosistin mikotoksinlerinin toksik etkileri üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Ülkemizde de bu konuda kayda değer sayıda çalışma bulunmamaktadır. Deney hayvanları üzerindeki çalışmalar sonucunda önemli sağlık sorunlarına neden

olduğu belirlenen bu mikotoksinler kontamine gıdalar ile kontamine yemleri tüketen hayvanlardan elde edilen ürünlerden insanlara geçebilmektedirler. Sitrininin insanlarda Endemik Balkan Nefropatisi'nde potansiyel neden olduğu veya oluşumunda rol oynadığı ifade edilmektedir. Sitrinin yemlerle alındığında, böbreklerde bozuklukların oluştuğu saptanmıştır. Ayrıca hayvanlarda gelişme bozuklukları ve karaciğerde de nefrotoksik etkilerin meydana geldiği bildirilmiştir. Sitrininin bazı yemlerde aflatoksinle birlikte, ancak sık olarak okratoksinle birlikte bulunduğu bildirilmiştir. Yine sitreoviridin ve sterigmatosistin mikotoksinlerinin de deney hayvanları ile yapılan pek çok çalışmada birçok hastalığa neden olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, sitrinin, sitreoviridin ve sterigmatosistin ile kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesinin insan sağlığını tehdit edici olduğu unutulmamalı ve oluşumunun engellenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Altuntaş, H.D., Coşgun, G.D., İmamoğlu, N., Hamurcu, Z., Liman, B.C., Demirtaş, H. 2006. İnsan kan lenfositlerinde sitrininin mitotik indeks üzerine etkinin araştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 15 (2): 71-78.
- [2] Xu, B.J., Jia, X., Gu, L., Sung, C., 2006. Review on the qualitative and quantitative analysis of the mycotoxin citrinin. *Food Control* 17: 271-285.
- [3] Chia-Hao, C., Feng-Yili, Y., Li-Ting, W., Yi-Shen, L., Biing-Hui, L., 2009. Activation of ERK and JNK signaling pathways by mycotoxin citrinin in humans cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 237: 281-287.
- [4] Wen-Hsiung, C., Nion-Heng, S., 2007. Effect of citrinin on mouse embryonic development *in vitro* and *in vivo*. *Reproductive Toxicology* 24: 120-125.
- [5] Magan, N., Olsen, M., 2000. Mycotoxins in Food. Published in North America by CRC Press LLC. p. 420-424. New York, Washington USA.
- [6] Tunail, N., 2000. Funguslar ve Mikotoksinler. Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Yayını, Sim Matbaası, 522 s. Ankara.
- [7] Bragulat, M.R., Martinez, E., Castella, G., Cabanes, F.J., 2008. Ochratoxin A and citrinin producing species of the genus *Penicillium* from feedstuffs. *International Journal of Food Microbiology* 126: 43-48.
- [8] Bondy, G.S., Armstrong, C.L., 1998. Cytotoxicity of nephrotoxic fungal toxins to kidney-derived LLC-PK1 and OK cell lines. *Carcinogenesis* 19(7): 1313-1318.

- [9] Zorlutuna, D., 2006. *Penicillium verrucosum*'un siyah ve yeşil zeytinlerde okratoksin A ve sitrinin üretme yeteneğinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [10] Kabak, B., Var, I., 2006. Meyve suyu ve şaraplarda mikotoksin varlığı. *Dünya Gıda Dergisi* 11: 73-79.
- [11] Tokuőođlu, Ö., Alpas, H., Bozoğlu, F., 2009. High hydrostatic effects on mold flora, citrinin mycotoxin, hydroxytyrosol, oleuropein phenolics and antioxidant activity of black table olives. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 11(2): 250-258.
- [12] Vesela, D., Vesely, D., Jelinek, R., 1983 Toxic effects of ochratoxin A and citrinin, alone and in combination, on chicken embryos. *Appl Environ Microbiol.* 45(1): 91-93.
- [13] Ciegler, A., Vesonder, R.F., Jackson, L.K., 1978. Production and biological activity of patulin and citrinin from *Penicillium expansum*. *Appl Environ Microbiol.* 36(3): 408-11.
- [14] Barkai-Golan, R., Paster, N., 2008. Mycotoxins in Fruits and Vegetables. Academic Pres, p. 171-231. San Diego, USA.
- [15] Aydın, N., 2007. Hayvan sağlığında mikotoksinler ve mikotoksikozisler. *İnfeksiyon Dergisi* 21: 37-46.
- [16] Wen-Hsiung, C., 2008. Effects of citrinin on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development *in vitro* and *in vivo*. *Toxicology Letters* 180: 28-32.
- [17] Nguyen, M.T., Mariana, T., Tran, T.L., Annie, P.L., 2007. Occurrence of aflatoxin B1, citrinin and ochratoxin A in rice in five provinces of the central region of Vietnam. *Food Chemistry* 105: 42-47.
- [18] Bayram, M., Anlı, E., 2008. Mikotoksinler ve şarap. Türkiye 10. Gıda Kongresi Bildiriler Kitabı, 21-23 Mayıs, Gıda Teknolojisi Derneği Yayın No:37, 955-959, Erzurum.
- [19] Anonim, 1986. World Health Organization International Agency For Research on Cancer. Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. Summary of data reported and evaluation. V.40, p.67. Cas No.: 518-75-2. Geneva, Switzerland.
- [20] Conza, J.A., Nepote, A.F., Gonzalez, A.M., Lura, M.C., 2007. (GTG)5 Microsatellite regions in citrinin-producing *Penicillium*. *Rev Iberoam Micol.* 24: 34-37.
- [21] Coşgun, G.D., 2006. İnsan kan lenfositlerinde sitrininin mikronükleus sıklığı ve mitotik indeks üzerine etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- [22] Ünlütürk, A., Turantaş, F., 2003. Gıda Mikrobiyolojisi. Meta Basım. 378s. Bornova-İzmir.
- [23] Gore, T.S., Panse, T.B., Venkataraman, K., 1949. Citrinin-Part I. Proceedings Mathematical Sciences. In Co-publication with Indian Academy of Sciences. v.29(5), p. 289-300. Bangalore, Indian.
- [24] Basmacıoğlu, H., Ergül, M., 2003. Yemlerde bulunan toksinler ve kontrol yolları. *Hayvansal Üretim* 44(1): 9-17.
- [25] Molinie, A., Faucet, V., Castegnaro, M., Pfohl-Leszkowicz, A., 2005. Analysis of some breakfast cereals on the French market for their contents of ochratoxin A, citrinin and fumonisin B₁: development of a method for simultaneous extraction of ochratoxin A and citrinin. *Food Chemistry* 92(3): 391-400.
- [26] Pisareva, E., Savov, V., Kujumdzieva, A., 2005. Pigments and citrinin biosynthesis by fungi belonging to genus *Monascus*. *Z. Naturforsch* 60: 116-120.
- [27] Jia, X.Q., Xu, Z.N., Zhou, L.P., Sung, C.K., 2010. Elimination of the mycotoxin citrinin production in the industrial important strain *Monascus purpureus* SM001. *Metabolic Engineering* 12(1): 1-7.
- [28] Altug, T., 2003. Introduction to Toxicology and Food: Toxin Science, Food Toxicants, Chemoprevention. CRC Press. 168 s. Florida, U.S.A.
- [29] Pitt J.I., Hocking A.D., 1997. Fungi and food spoilage, 2nd ed. Blackie Academic and Professional. Cambridge, London.
- [30] Jackson. L.K., Ciegler, A., 1999. Production and analysis of citrinin in corn. *Mutation Research* 444: 7-16.
- [31] Kaya, S., 1984. Mikotoksinler hayvan ve insan sağlığı yönünden önemi. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.* 31(3): 388-409.
- [32] Leslie, J.F., Bandyopadhyay, R., Visconti, A., 2008. Mycotoxins. Printed and bound in the UK by Cromwell Press. p. 111-179. Massachusetts, U.S.A.
- [33] Oruç, H.H., 2006. Mikotoksinler ve tanı yöntemleri. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.* 24(1-4): 105-110.
- [34] Nilüfer, D., Boyacıoğlu, D., 2003. Süt ve süt ürünlerinde mikotoksin riski ve analizi. SEYES Süt Endüstrisinde Yeni Eğilimler Sempozyumu Bildiriler Kitabı, 22-23 Mayıs2003, İzmir.
- [35] Trivade, A.B., Doi, E., Kitabake, N., 1992. Cytotoxicity of citrinin heated at temperatures above 100°C. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 56(3): 423-426.
- [36] Flajs, D., Peraica, M., 2009. Toxicological properties of citrinin. *Arh Hig Rada Toksikol* 60: 457-464.
- [37] Fouler, S.G., Trivedi, A.B., Kitabatake, N., 1983. Detoxification of citrinin and ochratoxin A by hydrogen peroxide. *Appl Environ Microbiol* 45(1): 91-3.
- [38] Anonim, 2010. Toxifix upgrade. <http://www.angoravet.com/page.php?ID=48> (Erişim Tarihi: 20.04.2010).
- [39] Ayhan, K., 2000. Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları. Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü Yayını, Sim Matbaası, 522 s, Ankara.
- [40] Stubblefield, R.D., Greer, J.I, Shotwell, O.L., 1988. Liquid chromatographic method for determination of citreoviridin in corn and rice. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71(4): 722.
- [41] Desphande, S.S. 2002. Handbook of Food Toxicology. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Avenue, p. 387-457. New York, USA.
- [42] Steyn, P.S., 1979. Biosynthesis of polyketide-derived mycotoxins. *Pure and Applied Chemistry* 52: 189-204.

- [43] Versilovskis, A., Bartkevics, V., Mikelsone, V., 2008. Sterigmatocystin presence in Latvian grains. *Food Chemistry* 109: 243-248.
- [44] Abdel-Wahhab, M.A., Hasan, A.M., Aly, S.E., Mahrous, K.F., 2005. Adsorption of sterigmatocystin by montmorillonite and inhibition of its genotoxicity in the Nile Tilapia fish (*Oreochromis niloticus*). *Mutation Research* 582: 20-27.
- [45] Mahrous, K.F., Khalil, W.K.B, Mahmoud, M.A., 2006. Assessment of toxicity and clastogenicity of sterigmatocystin in Egyptian Nile Tilapia. *African Journal of Biotechnology* 5(12): 1180-1189.
- [46] Tanaka, K., Sago, Y., Zheng, Y., Nakagawa, H., Kushiro, M., 2007. Mycotoxins in rice. *International Journal of Food Microbiology* 119: 59- 66.
- [47] Youssef, O. A., Osipyan, L. L., Martinovna, K., 2003. Fungal Diseases. Genetically Modified (GM) soya seeds contamination on the Armenian market by moldy fungi and mycotoxins. *Eighth Arab Congress of Plant Protection*, Book of Proceedinds, Page No., 34-E. 12-16 October, El- Beida, Libya.
-