

Fumonisinlerin Oluşum Mekanizması ve Metabolizmada Subakut, Kronik Etkisinin Sonuçları

Pınar KAR*^{ID}

* Ondokuzmayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 55100 Samsun, Türkiye

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author
E-mail: pınarkar@outlook.com

Derleme Makalesi/Review Article
Geliş Tarihi/Received: 27.04.2022
Kabul Tarihi/Accepted: 22.07.2022

ÖZ

Küfler birçok canlının sağlığını tehdit oluşturan bitki ve hayvanlar üzerinde yaşayan mikroskopik mantarlardır. Mantarlar spor oluşturarak hava, su ve böcekler yoluyla taşınarak küf oluştururlar. Küf kontaminasyonu özellikle yüksek sıcaklık ve nemli iklime sahip bölgelerde ilk sırada yer almaktadır. Küfler biri ekonomik diğeri ise mikotoksin oluşturma açısından tehlike arz etmektedir. Günümüzde 400'den fazla mikotoksin türü olduğu çalışmalarla tespit edilmiş ve içlerinde sadece 20 mikotoksin türü insan ve hayvanlar için tehlikeli olduğu kanıtlanmıştır. Bu 20 tür mikotoksin arasında doğada en çok karşılaşılan türü fumonosinlerdir. Fumanosin türleri pek çok canlı üzerinde subakut ve kronik etkileri bulunmaktadır. Başta karaciğer kanseri, kas krampları, zayıf besin emilimi, kemik erimeleri, ishal, nefes alış verişte sıkıntı, felce uğratma, el ve ayaklarda uyuşma, kusma, mide ağrısı, romatizma, titreme, romatizma, zayıf bağışıklık sistemi, üşüme, sara, eklem ağrısı, nabız zayıflığı, Parkinson hastalığı, MS(multiple skleroz), gibi birçok hastalığın öncül sebebidir. Sağlık üzerine olumsuz etkileri olan bu toksinlerin gerekli önlem alındığında önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Bu çalışma fumanosinlerin kimyasal yapısını, metabolizmaya geçişini ve sağlık üzerine etkilerini açıklamak amacıyla derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikotoksin, Kontaminasyon, Parkinson, Multiple skleroz

Formation Mechanism of Fumonisin and Results of Subacute and Chronic Effects on Metabolism

ABSTRACT

Molds are microscopic fungi that live on plants and animals that threaten the health of many living things. Fungi form molds by forming spores and being carried by air, water and insects. Mold contamination is in the first place especially in regions with high temperature and humid climate. Molds are economical and dangerous in terms of creating mycotoxins. Today, more than 400 types of mycotoxins have been determined by studies, and only 20 of them have been proven to be dangerous for humans and animals. Among these 20 types of mycotoxins, fumonosins are the most common in nature. Fumanosine species have subacute and chronic effects on many bellflowers. Liver cancer, muscle cramps, poor nutrient absorption, osteoporosis, diarrhea, trouble breathing, paralysis, numbness in hands and feet, vomiting, stomach pain, rheumatism, chills, rheumatism, weak immune system, chills, epilepsy, joint pain It is the leading cause of many diseases such as weak pulse, Parkinson's disease, MS (multiple sclerosis). It is thought that these toxins, which have negative effects on health, can be prevented if necessary precautions are taken. This study was compiled to explain the chemical structure, metabolism and health effects of fumanosines.

Keywords: Mycotoxin, Contamination, Parkinson, Multiple sclerosis

Cite as;

Kar, P. (2022). Fumonisinlerin Oluşum Mekanizması ve Metabolizmada Subakut, Kronik Etkisinin Sonuçları, *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 3(2), 115-124. Doi: 10.53501/rteufemud.1109901
Orcid ID: P.Kar, 0000-0002-2305-0428

1. Giriş

Gıda maddeleri üzerinde üretim ve tüketim tarihlerine kadar farklı koşullara bağlı olarak çeşitli küfler gelişi istenmeyen bozulma ve yapısal değişikliklere sebep olarak sağlığı olumsuz etkilemektedirler. Küf türleri, farklı koşullarda ürünün tat ve bileşimini bozduğu, toksik özellik gösteren metabolitlerde dönüşme özelliği gösterebilirler. Dönüşen bu metabolitlere mikotoksin denilmektedir. Mikotoksinler insanlar ve hayvanlar tarafından tüketildiğinde hücrelere zarar verdiğinden hastalıkları ve ölümleri beraberinde getirmektedirler (Büyüksirin, 1993). Küflerin insanlara doğrudan temas yoluyla beliren hastalıklara “mikozis”, mikotoksinlerle intoksikasyon sonucu oluşan hastalıklara da “mikotoksikoz” denir (Evren, 1999).

Mikotoksinlerin etkileri bütün hastalık tablolarında olduğu gibi subakut ve kronik etkileri gözlemlenebilir. Subakut etkileri hızlı etki göstererek belirgin toksik etkiler oluştururken, kronik etkileri uzun süreçlerde etki gösteren kanser gibi ciddi hastalıklara dönüşerek geri dönüşü olmayan etkilerle karşımıza çıkmaktadır. Mikotoksin vakalarının insan ve hayvanlardaki sağlık sorunlarının neredeyse tamamı kronik vakalardır (Bennett ve Klich, 2003).

Mantarlar taşınma, depolama, saklama koşulları, yem hazırlanma ve harmanlama esnasında yeterli ısı, nem ve süre gibi şartlar yeteri kadar sağlanamadığında mikotoksin oluşturabilirler. Genellikle insanlar tarafından tüketilen tahıllı, yağlı ve baharatlı gıdalar risk taşıyan gruplar arasındadır (Şahin ve Şehu, 2015; Kaya, 2014; Salwa, 2000).

Tarihte ilk rastlanan mikotoksin vakası, çavdar zehirlenmesi olarak bilinen “Ergotizm” hastalığıdır. Bu hastalığa neden olan tür *Claviceps purpurea* küfünün metabolik ürünleri olan ergot alkaloidlerdir. Gıda kaynaklı bir diğer toksik lökopeni (Alimentary toxic Aleukia) 1941-1947 yılları arasında Rusya'nın farklı bölgelerinde rastlanan gıda kaynaklı oluşan ve insan topluluklarını etkileyen bir diğer önemli mikotoksikosis vakasıdır (Büyüksirin, 1993).

Mikotoksinlerin bir diğer özelliği “Carry over” yani taşıyıcı özellikte olmalarıdır. Hayvanların yemleri yemesiyle önce hayvanlara geçmekte daha sonrada dolaylı olarak hayvanlardan da insanların et, süt, yumurta gibi besinleri tüketmesiyle de insanlara geçmektedir. İnsanlar üzerinde kanserojen, böbrek bozuklukları, karaciğer hasarı, ellerde titreme, kanama, cilt ve deride lezyonlar, doku, organ bozuklukları ve merkezi sinir sistemine etkilerinin olduğu bilinmektedir (Topal vd., 1999).

Uzun zaman boyunca yapılan çalışmalar sonucunda 100'den fazla toksin içeren küfler tarafından üretildiği bilinen 400'den fazla çeşit mikotoksin varlığı bildirilmiştir (Hussein ve brasel 2001). Doğada en sık karşılaşılan kotoksinler; patulin, siklopiazonik asit, trikotesenler, zeranol, aflatoksin (AF) okratoksin ve fumonisindir (Zinedine vd., 2007).

Fumonisinler, 1900'lü yılların başında İngiltere'de hayvanların küflü mısırları yemesi ile sığır ve atların tırnakları döküldüğü, piliçlerin tüylerini kaybettiği, bazı hayvanlarda katılma görüldüğü, yüksek oranda etkilenenlerin ise öldüğü gözlenmiştir. Paters tarafından 1904 yılında “Küflü Mısır Toksikozisi” nedeni olduğu belirlenmiştir. Daha sonraları dünyada yapılan bazı çalışmalarda fungusun izolatları farelere verildiğinde karaciğer kanserine ve özafagus kanserine neden olduğu ortaya çıkmıştır (Nelson vd., 1993).

2. Fumonisinler

2.1. Fumonisinler ve kimyasal yapıları

Fumonisinlerin kimyasal yapıları incelendiğinde yan yana olan karbonlar ile esterleşmiş yarım iki propan trikarboksilik asit esteri ile bağlanmasıyla oluşan primer amino grubu içeren bir pentahidroksikosan amin grubundadırlar. Sfingolipidlerin iskeletini oluşturan sfingozine benzer yapıya sahip olmaları en belirgin özellikleri arasındadır (Sweeney ve Dobson, 1998). Fumonisinler polar bileşiklerdir. Metanol ve su Asetonitrilin sulu çözeltilerinde çözünme yeteneğine sahip iken polar olmayan çözücüler

çinde çözünme yeteneğine sahip değildirler (Scott, 1993).

Waskiewicz vd. (2012) fumonisin bileşenlerini formüle ederek Tablo 1'deki gibi gruplandırmıştır. Tablo 1'de kısaca özetlemek gerekirse fumonisinler, fumonisin A1, A2, B1, B2, B3, B4 ve C1 olmak üzere yedi gruba ayrılmaktadır. Fumonisinlerin yapılarına bakıldığında A grubu fumonosinler asitleşmiş yapıda, B grubu fumonosinler serbest amin grubu içerirler ve C grubu fumonosinler ise birinci karbondaki metil grubu kaybolmuş yapıdadır (Akar vd., 1999). Cawood vd., 1991; Seo vd., 1996) (Tablo 1). Fumonisinlerin A ve B serisi üyeleri farklı grup içerirler. A serisi üyeleri N-asetilat grubu, B serisi üyeleri ise serbest amin grupları içerir (Riley vd., 1993; Lesson vd., 1995). Fumonisin türlerinden doğada en fazla bulunan türü FB1'dir (Nair, 1998) (Tablo 1). Fumonisin türlerinden, *Fusarium verticillioides* kültürlerde ve doğal olarak kirlenmiş gıdalarda toplam

fumonisin içeriğinin %70-80'ini oluşturmaktadır. Yapısına bakıldığında saf halde beyaz bir higroskopik toz olmasının yanı sıra su, asetonitril-su veya metanolde çözünme özelliğine sahiptirler. FB1'in Ampirik formülü $C_{34}H_{59}NO_{15}$ dir. (Blackwell vd., 1996; Scott 1993; Waskiewicz vd., 2012).

Detaylı genetik ve biyokimyasal analizler sonucunda *F. Verticilloides*, biyosentetik gen kümesinin (FUM) 17 genden oluştuğu, bu FUM1 ve FUM8 gen kümeleri FB1, FB2 ve FB3 mikotoksinlerinin iskeletini oluşturan 20 karbonlu zincirin sentezi için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (Susca vd., 2010). FB1'in deney hayvanları için nefrotoksik, immüno depresan ve embriyo toksik olduğu da bilinmektedir. Zomborszky vd. (1999) yılında yaptığı bir çalışmada domuzlarda FB1'in anne sütüne geçerek yavruları etkilediği sonucuna varılmıştır (Zomborszky vd., 2000; Dombrink vd., 1999).

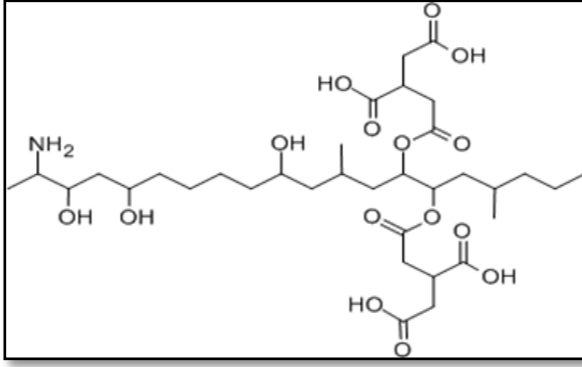
Tablo 1: Fumonisin çeşitleri (Waskiewicz vd., 2012).

Table 1. Types of Fumonisin (Waskiewicz et.al, 2012).

Bileşenler	DeneySEL Formül	Moleküler Ağırlığı	R3	R4	R5	R6
FumanosinA1	C36H61NO16	763	OH	OH	NHCOCH ₃	CH ₃
FumanosinA2	C36H61NO15	763	H	OH	NHCOCH ₃	CH ₃
FumanosinA3	C36H61NO15	747	OH	H	NHCOCH ₃	CH ₃
FumanosinB1	C34H59NO15	721	OH	OH	NH ₂	CH ₃
FumanosinB2	C34H59NO14	705	H	OH	NH ₂	CH ₃
FumanosinB3	C34H59NO14	705	OH	H	NH ₂	CH ₃
FumanosinC1	C33H57NO15	707	OH	OH	NH ₂	H
FumanosinP1	C39H62NO16	800	OH	OH	3HP	CH ₃
FumanosinP2	C39H62NO15	784	H	OH	3HP	CH ₃
FumanosinP3	C39H62NO15	784	OH	H	3HP	CH ₃

Fumonisin B1 (Şekil 1) kimyasal yapısında, propan-1, 2, 3-trikarboksilik asit ve içinde C14 ve C-15 hidroksil grupların propan-1, 2, 3-trikarboksilik asitin terminal karboksil grubu ile

esterleşen 2-S-amino-12S, 16-Rdimetil-3S, 5R, 10R, 14S, 15R-pentahidroksieicosan diesterinden oluşmaktadır (Bezuidenhout vd., 1988; Hoye vd., 1994)(Şekil1).



Şekil 1. Fumonisin B1 kimyasal yapısı (Bezuidenhout vd., 1988; Hoyer vd., 1994)

Figure 1. Chemical structure of fumonisin B1 (Bezuidenhout et al., 1988; Hoyer et al. 1994)

2.2.Fumonisinlerin Biyokimyası

Fumonisin oluşumu çeşitli biyotik ve abiyotik faktörlerle etkileşime bağlı olarak gerçekleşir. Su stresi başta olmak üzere, sıcaklık, pH ve fungusitler, ozmotik stres gibi etmenler fumonisin oluşumunda etkindir. Fumonisin oluşumu için *F. verticillioides*'in büyüme sıcaklığının en yüksek 32-37 °C, en düşük ise 2,5-5 °C'dir. Oluşumu için optimum sıcaklık 25 °C'dir. Ayrıca en düşük su aktivitesi (a_w) yaklaşık 0,87 olmalıdır.

İran'da fusarium türlerinin neden olduğu enfeksiyon oranlarının artması sebebiyle mısır örnekleri ile yapılan bir çalışmada mısırın %50'sinde, pirinç örneklerinin %40 civarında fusarium türü tespit edilmiştir. Nedeni araştırıldığında örneklerin toplandığı bölgedeki yüksek yağış ortalamaları ve bağıl nemin görüldüğü iklimden dolayı fusarium türlerinin arttığı sonucuna varılmıştır (Alizadeh vd. 2012).

Scott 1993 yılında bir çalışmada fumonisinler, mısır dışında buğday, yulaf, arpa, darı gibi tahıllarda da yüksek oranda saptanmıştır.

Mısır ve mısır ürünlerindeki B türevi fumonisin miktarlarını belirlemek için yapılan bir çalışmada hemen hemen tüm örneklerde düşük oranda fumonisin bulunmuştur. Parçalanmış mısır ekstratları analizi sonucu *F. maniliforme*'nin 8 izolatu, *F. proliferatum*'un 8 izolatu, *F. nygamai*'nin 6 izolatının düşük oranlarda FB1

ürettikleri saptanmıştır. Pek çok kültür örneklerinde birkaç yüz ppm FB1 üretmekteyken, sadece beş kültür 100 ppm'den düşük oranda FB1 üretmiştir (Musser ve Plattner, 1997).

Portekiz'de toplanan çay örnekleriyle yapılan analizler sonucunda 18 siyah çay örneğinden 16'sındaki FB1 miktarları 80 ile 280 µg/kg arasında olduğu ortaya çıkmıştır. Portakal ağacının yaprakları, mısır püskülü, ıhlamur ağacının yaprakları ve çiçekleri, sarıpatya gibi medikal bitkilerde de fumonisin miktarının fazla olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (Martins vd. 2001). Fumonisinler, birçok sıcaklık, üretim pişirme süreçlerinde yapısını bozmadan kendini koruyabilmektedirler. Pişirme sıcaklığı 60-100 °C arasındaki 20-30 dakikalık pişirme, kaynatma ve pastörizasyon gibi işlemlerde çok az kayıp olduğu veya hiç kayba uğramadan varlık göstermeye devam edebilme yeteneğine sahiptirler. Fumonisinler daha yüksek sıcaklıkta ayrışma sağlamaktadırlar. Örneğin; kurutulmuş mısır kültüründe ilk ayrışma belirtileri 100 °C'de 175 dakikada ve mısırın 60 dakika boyunca 190 °C'de ısıtıldığında %60-80 oranında kaybı gerçekleşirken tamamına yakın kaybı ise 220 °C'de 25 dakika sürede gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Humpf ve Voss, 2004).

2.3-Fumonisinlerin Metabolizmaya Geçişi

Fumonisin B 1'in oral olarak uygulandığında ratlarda yarılanma ömrü intravenöz uygulamadan sonra 1,03 saat, oral uygulamadan sonra 3,15 saattir (Prelusky vd., 1995). Ratlara oral olarak uygulanan FB1'in 10 dakika içinde %90 oranında kana geçtiği ve hedef organlar olan karaciğer ve böbrekte uygulamadan kısa bir süre sonra ölçülebilir değerlere ulaştığı bildirilmiştir. Uygulamadan 96 saat sonra karaciğerde oral olarak uygulanan dozun %0,4, böbrekte %0,2 oranında bulunduğu gözlenmiştir (Norred vd., 1998). Suda çözünen bir bileşik olan FB1'in ratlarda plasentayı geçemediği ve rat fetüsünde toksik etki göstermediği, ancak domuzlarda FB1'in anne sütüne geçerek yavruları etkilediği sonucuna varılmıştır (Zomborszky vd., 2000; Collins vd. 1998,a,b).

Sfingolipitler, fosfolipitler ve kolesterol ökar-yotik hücre membranının temel bileşenleridir. İlk kez 1884'de adlandırılan sfingolipitler büyük bir lipid grubunu temsil ettiği şeklinde tanımlamalar yapılmıştır. Hücre ve doku hemoztazının önemli yap taşıdır (Coant, N. et al.2017).

Sfingolipidler, hücre membran biyolojisinde önemli rol oynayan ve hücre işlevini düzenleyen birçok biyoaktif metabolitleri içeren geniş bir lipid ailesindedir. Başlıca hücre membranında ve ilişkili organellerde bulunmasıdır. Bu yapılar ortak özelliği fonksiyonel olarak büyüme faktörleri, sitokinler, ekstrasellüler matriks proteinleri, mikrobiyal toksinler ve reseptörler gibi hücre dışı yapılara karşı hücrel cevabın oluşumunda rol almasıdır (Gault vd. 2010, Okazaki vd.1990)

Sfingolipit metabolizmasındaki bir enziminin yanlış düzenlenmesi, bir veya daha fazla sfingolipit türünün belirli bir organelde birikmesine veya tükenmesine yol açabilir. Hücre içinde sfingolipit birikmesi veya hücre sinyalinin değişmesi durumunda patolojik durumlar tetiklenebilir. Bu nedenle sfingolipid metabolizması fizyolojik olaylar için oldukça önemlidir (Lopez, A.M., et al.2014).

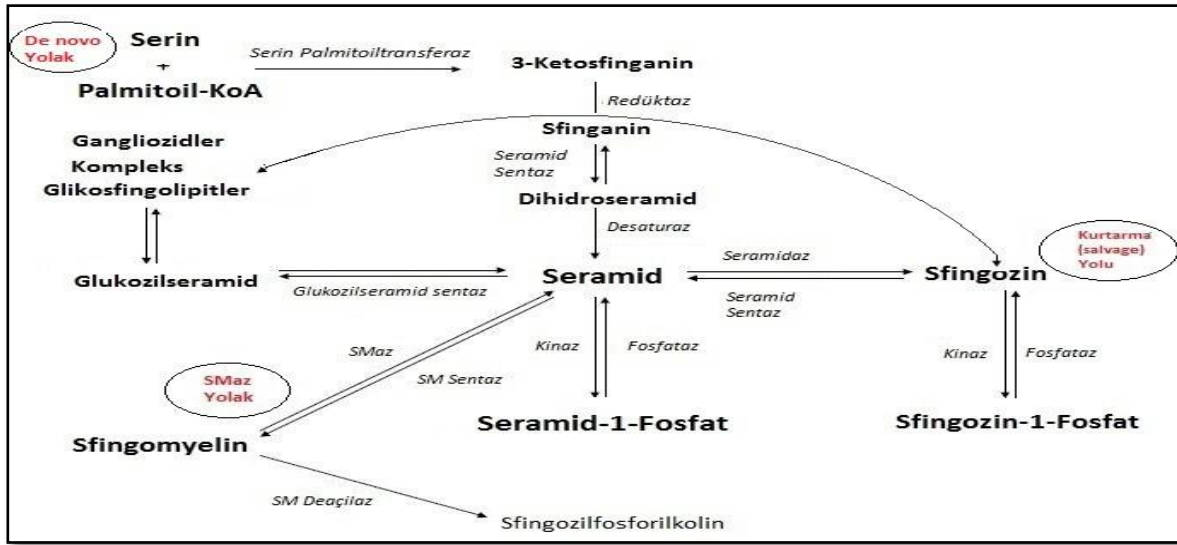
Son yıllarda basit sfingolipidler, hücrelerde sinyal oluşumu ve regülör rollere sahiptirler. Bu etkilerinden dolayı hücre farklılaşmasını arttırdığını, apoptozisi indüklediğini, hücre gelişimini uyarıcı veya inhibe edici etkiye sahip olduğunu, tümör nekroz faktör alfa (TNF α), interlökin beta, sinir büyüme faktörü (NGF), 1-alfa 25-dihidroksi vitamin D3'ün etkilerinin ise taşıyıcı kimyasal olarak rol aldığı bildirilmiştir (Hannun, Y.A. 1994).

Fumonisin çeşitlerinden B1 ve B2 yapısal itibariyle sfingozin ve sfinganine benzerlik

gösterdiğinden dolayısıyla sentez esnasında sfingolipidlerin yerine geçerek sentezi engellediği düşünülmektedir. Bu durum sonucunda endothelial hücre geçirgenliği, hücre değişimi, hücre büyümesi, hücrenin morfolojisi ve apoptozis gibi hücrel işlevlerde bozukluklar görülmektedir (Abel vd. 1998).

Fumonisinler toksik etkilerini, sfingoid türevi bazların N-asilasyonunu katalize eden bir enzim olan seramid sentaz enzimini (*Sfinganın Nasiltransferaz*) inhibe ederek oluştururlar. İnhibisyon sonucu sfinganın birikimine neden olur. Bu birikim sonucu sfingolipid komplekslerin oluşumunda azalma sonucunda subakut ve kronik etkilere neden olmaktadır (Wang vd., 1991; Stockmann ve Savolainen, 2008).

Sfingolipidlerin de novo sentezi, Şekil 2'de gösterildiği gibi ilk aşaması endoplazmik retikulumda serin palmitoiltransferaz enziminin, serin ve palmitoil koenzim A dan 3-ketosfingani oluşturması ile başlar. 3-ketosfingani redükte edilerek sfinganine dönüşür. Seramid sentaz, açıl koA daki açıl grubunu ekleyerek dihidroseramidi oluşturur. Desaturaz enzimi ile dihidroseramid, seramide dönüşür. Seramid sfingolipid metabolizmasının merkezindeki sfingolipiddir. Seramid daha sonra sfingomyelin sentaz ile fosfokolin grubu eklenerek sfingomyeline; glukoseramid sentaz ile glukozil grubu eklenerek 27 glukoseramide; seramid kinaz ile (CK) fosfat grubu eklenerek C1P'ye ya da seramidaz ile sfingozine dönüşür. Sfingozin, sfingozin kinazlar (SK) ile S1P'ye ve S1P ise, S1P fosfatazlar ile tekrar sfingozine dönüşür ya da S1P liyaz ile irreversible olarak etonolamin fosfat ve hegzadekanal (palmitaldehite) geçiş gerçekleşir (Merrill, 2001).



Şekil 2. Seramid sentazın fumanozinler tarafından inhibisyonunu gösteren sfingolipid metabolizmasının özet şeması (Arana, L. vd.2010).

Figure 2. Sphingolipid showing inhibition of ceramide synthase by fumanosins summary scheme of metabolism (Arana, L., et al.,2010)

Sıçanlarda ana fosfolipidlerin yağ asiti düzeyleri ve lipid triaçilgliseritleri in vitro ve in vivo olarak izlendiğinde n-6 yağ asitlerinde değişikliklerin membran kaynaklı kolesterol düzeylerinde düşme olduğu gözlenmiştir. Bu düşüş fosfotidilkolin: kolesterol oranının artmasına ve dolayısıyla membranın katılaşmasına neden olur. Sonucunda membran yapılarının bütünlüğünü bozar ve hücre ölümüyle sonuçlanır. Hayvanlarda yapılan farklı çalışmalarda, sfingolipid biyosentezinde inhibisyon sonucu, hücre proliferasyonu ve ölümünden daha önce oluştuğu gözlenmiş ve bu inhibisyonun toksisitenin erken safhasında meydana geldiği doğrulanmıştır (Steyn ve stander1999).

2.4-Fumonisinlerin Metabolizmada Subakut Ve Kronik Etkisinin Sonuçları

Mikotoksinler insanlara kontamine besinler ve kontamine yemlerle beslenen hayvanlardan elde edilen ürünler aracılığı ile ulaşırlar. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde besinlerin yaklaşık %25'inin mikotoksinlerle ve metabolitleriyle kontamine olduğu sonucuna varılmıştır (Şener, 2006). Mikotoksinlerin maruziyet yolları doğrudan deri ile teması, toksikonejik sporların soluma yoluyla akciğere

girmesi ve genellikle de kontamine olmuş gıdaların tüketilmesiyle bulaşmaktadır (Salem ve Ahmad, 2010). Bu toksinler çoğu zaman akut ölümlerden kronik hastalıklara kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Móricz vd., 2007). Ölümle sonuçlanan toksik etkilerinin yanında kanserojen, DNA-RNA ve protein sentezini engelleyici, mutajen, deri lezyonlarına yol açıcı ve bağışıklık sistemini bastırıcı etkileri de bulunmaktadır (Deric, 1997).

Fumonisinlerin insanlar için sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olduğuna dair doğrudan bir kanıt yoktur. Ancak mevcut çalışmalarda fumonisinlerin insanda görülen bazı kanser vakaları arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Fumonisinler le kontamine olmuş mısır ve mısır ürünlerini tüketen insanlarda özofagus kanseri görülme sıklığı tüketmeyenlere oranla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Fumanozinler için diğer bir endişe verici olayda insanlarda hepatokarsinogenik etki yapmasıdır (Marasas vd. 1980, Norred vd.1998).

Fumonisinlerin insanlardaki etkilerinden rapor edilen bir diğer etkisi nöral tüp defekti (NTD) olmasıdır. Meksika-Texas sınırında fumonisinlere maruz kalan insanlarda NTD ve fetal ölümleri

arttırdığı bildirilmiştir. İnsanlarda görülen nöral tüp defekti benzer şekilde fare embriyosundan deneysel olarak çalışmalarla desteklenmiştir (Marin vd., 2013).

Fumonisinler ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada atlarda ölümcül bir hastalık olan lökoensefalomalazinin (LEM) sorumlu etkeni olduğu ortaya çıkmıştır. 1900 yıllarda bu hastalığın bir diğer adı “küflü mısır zehirlenmesi” olarak bilinmekteydi. Genel olarak LEM atlara özgü bir hastalık tablosu olmasına rağmen FBI verilmiş tavşanların beyinlerinde de LEM bulguları ve kanama şeklinde belirtiler gözlenmiştir. Sonuç olarak atlar başta olmak üzere tavşanlarda da bu LEM rapor edilmiştir (Kriek vd., 1981; Norred vd., 1998).

1988 yılında Gelderblom ve diğerlerinin yaptığı çalışmada fumonisin kancer oluşumu araştırmak için çalışmasında deney hayvanı olarak ratları kullanmıştır. Ratlara fumonisin içeren diyet uygulama sonucunda, ratlarda 3 gün içinde ölümler görülmüş, bunun yanı sıra patolojik değişiklikler, hafif yağ değişiklikleri eşliğinde tek hücreli nekroz, dokuların yapılarının bozulması ile karakterize olan hiyalin damla dejenerasyonu sonucu toksik hepatit gözlenmiştir. Çalışmadan 21 gün sonra incelenen ratlarda safra kanalında bölünerek çoğalma gerçekleşerek kancer başlangıcı ve portal yolda veya hepatik lobüllerin orta zonunda fokal fibroz gelişmiştir. 33 gün sonraki ratlarda da benzer bulgular gözlenmiş ve karaciğerin nodüler bir görünüm kazanmıştır. Bunun sebebi hiperplastik nodüllerin gelişmesine bağlı karaciğerin lobüler yapısının bozulmasıyla ilişkili olduğunu sonucuna varılmıştır (Gelderblom vd., 1988).

Gbore ve Egbunike (2008) erkek domuzlarda sperm üretimi üzerine yapılan çalışmada artan fumonisin dozlarının testis başına düşen günlük sperm üretimini azalttığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak her 5 mg üzerindeki FBI'in sperm üretimi üzerinde negatif etkisi olduğunu bildirilmiştir.

Galvano vd. (2002) fumonisine maruz bırakılan

yeni doğmuş albino ratların beyinlerinden elde edilen astrositlerde DNA hasarını ortaya koymak için farklı bir çalışma planlanmıştır. Planlanan bu çalışmada FBI'e 72 saat ve 6 gün maruz bırakılan astrositlerdeki DNA hasarında doza bağlı artışlar olmuştur. Sonuç olarak maruziyet süresi ile kaspaz-3 aktivitesinde pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (Galvano vd., 2002).

Kalp damar sistemi ve fumonisinlerle ilişkisini belirlemek için Şener (2006) yılında yaptığı bir çalışmada kalp damar sistemine toksik etkilerini kronik araştırmalarda ortaya çıkarmıştır. Çalışmasında *F. verticillioides* ile beslenen baboon'larda akut kalp yetmezliği meydana geldiği, domuzlarda ise kalpte sağ hipertrofi ve akciğer arterlerinde orta hipertrofi meydana gelmiştir (Şener, 2006).

3- Çalışmada Öneri

Fumonisinler insan ve hayvan sağlığı açısından potansiyel tehlike olduğu arz edilmektedir. Tüketilen gıdalarda saklama koşulları, ısı, sıcaklık gibi faktörlerle bozulan gıdalar toksik etkiler oluşturduğundan güvenli limitler sağlanmadığında fumonisinler ile kontaminasyon doğada kaçınılmaz hale gelmektedir. Yapılan çalışmalar, fumonisinlerin toksik etkilerine yol açan mekanizmalarının başta sfingolipid metabolizmasını bozulmasıyla meydana geldiğini göstermektedir. Ancak farklı çalışmalarla fumonisin toksitesinin daha iyi anlaşılması yolunda sfingolipidler ile ilgili daha detaylı araştırmaların yapılması önerilmektedir. İnsanlarda toksik ve karsinojenik etkileri tam olarak kanıtlanmış olmasa da bazı çalışmalarda desteklenmiştir. Daha detaylı çalışmalarla desteklenmesi önerilmektedir. Çalışmada planlanan fumonisinlerin kimyasal yapıları, oluşum mekanizmalarını, metabolizmada dağılımını, metabolizmada subakut ve kronik etkilerini belirtmek amacıyla kısa bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada yer alan literatür bilgisinden yararlanarak farklı araştırma çeşitleri geliştirilebileceği düşünülmektedir. Bu alanda gerçekleştirilecek yeni bilimsel çalışmalar için ışık tutacağı kanaatindeyim. Ayrıca, farklı örneklem

gruplarıyla birlikte deneysel çalışmaların bu doğrultuda olması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abel S., Gelderblom, W.C.A. (1998). Oxidative Damage And Fumonisin B1-Induced toxicity In Primary Rat Hepatocytes And Liver In Vivo. *Toxicology*, 131: 121 – 131.
- Akar, F., Sari, M., Akbaş L., Sekkin, S., Kum, C. (1999). Aydın İli Ve Çevresinden Sağlanan Mısır Örneklerinin Fumonisin B1 İle Kirlenme Durumu Üzerine Çalışmalar. *Bornova Vet.Kont.Araş. Enst. Derg.* 24: 15-19.
- Arana, L., et al., Ceramide and ceramide 1- phosphate in health and disease. *Lipids Health Dis*, 2010. 9: p. 15.
- Alizadeh AM, Rohandel G, Roudbarmohammadi S, Roudbary M, Sohanaki H, Ghiasian SA, Taherkhani A, Semnani SS, Aghasi M (2012). Fumonisin B1 contamination of cereals and risk of esophageal cancer in a high risk area in northeastern Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 13, 6, 2625-2628.
- Blackwell BA, Edwards OE, Fruchier A, ApSimon JW, Miller JD. In Jackson LS, Devries JW, Bullerman LB, eds (1996). *NMR Structural studies of Fumonisin B1 and related compounds from Fusarium verticillioides Fumonisin in Food*. New York: Plenum Press, pp 75–91.
- Bennett JW, Klich M (2003). *Mycotoxins. Clinical Microbiology Reviews*, 16, (3), 497-516.
- Bezuidenhout, C., Gelderblom, W.C.A., Gorst-Allman, C.P., Horak, R.M., Marasas, W.F.O., Spiteller, G., Vleggaar, R. (1988) Structure Elucidation of The Fumonisin, *Mycotoxins From Fusarium Moniliforme. J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1988:743-745.
- Büyükşirin, S. (1993) Kuru İncirlerde Küf florası ve Aflatoksinjenik Küflerin Saptanması, (Yüksek Lisans Tezi), İzmir Ege Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi.
- Cawood, M.E., Gelderblom, W.C., Vleggaar, R., Behrend, Y., Thiel, P.G., Marasas W.F. (1991). Isolation Of The Fumonisin Mycotoxins: A Quantitative Approach, *J. Agricul. Food Chem.* 39: 1958- 1962.
- Coant, N., et al., Ceramidases, roles in sphingolipid metabolism and in health and disease. *Advances in Biological Regulation*, 2017. 63: p. 122-131.
- Collins, T.F.X., Shackelford, M.E., Sprando, R.L., Black, T.N., Laborde, J.B., Hansen, D.K., Eppley, R.M., Trucksess, M.W., Howard, P.c., Bryant, M.A., Ruggles, D.J., Olejnik, N., Rorie, J.I. (1998a). Effects of fumonisin B 1 in pregnant rats. *Food Chem Toxicol*, 36, 397-408.
- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, LaBorde JB, Hansen DK, Eppley RM, Trucksess MW, Howard PC, Bryant MA, Ruggles DJ, Olejnik N and Rorie JI. 1998b. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. Part2. *Food Chem Toxicol.*, 36: 673-685.
- Derici, B., (1997). Kuru İncirlerde Aflatoksin ve Okratoksin A Oluşumunun Bazı Besin Maddeleri ile İlişkileri Üzerinde Araştırmalar, (Yüksek Lisans Tezi), İzmir Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı.
- Dombrink-Kurtzman, M.A. & Dvorak, T.J. (1999). Fumonisin content in masa and tortillas from Mexico. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(2), 622-627.
- Evren M (1999). Aflatoksinlerin Etki Şekilleri, Gıdalarda Bulunma Durumları ve Önleme Çareleri. *O.M.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, Cilt:14, Sayı:2, Samsun.
- Galvano, F., Russo, A, Cardile, V., Galvano, G., Vanella, A, Renis, M. (2002). DNA damage in human fibroblasts exposed to fumonisin B1. *Food Chem Toxicol*, 40, 25-31.
- Gault, C.R., Obeid, L.M., Hannun, Y.A., 2010. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 688, 1–23.
- Gbore, F.A., Egbunike, G.N., (2008). Testicular and epididymal sperm reserves and sperm production of pubertal boars fed dietary fumonisin B1. *Animal Reproduction Science* 105 392–397.
- Gelderblom, W.C.A., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G., Horak, R. M., Vleggaar, R., Kriek, N.P., (1988). Fumonisin-novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied and Environmental Microbiology* 54, 1806-1811.
- Hannun, Y.A., 1994. The sphingomyelin cycle and the second messenger function of ceramide. *Journal of Biological Chemistry* 269, 3125-3128.
- Hussein, H.; Brasel, J. (2001), Toxicity, metabolism and impact of mycotoxins on human and animals. *Toxicology*, 167, 101–134.
- Humpf H, Voss KA (2004). Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Mol. Nutr. Food Res.*, 48, 255-269.
- Hoye, T.R., Jimenez, J.I., Shier, W.T. (1994) Relative And Absolute Configuration Of The Fumonisin B1 Backbone. *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 9409–
- Kaya S. (2014) Mikotoksinler. In: Kaya S ed. *Veteriner Toksikoloji*, 3. Baskı. Medisan Yayınevi. Ankara; 2014.p.393-433.

- Kriek, N.P.J., Kellerman, T.S., Marasas, W.F.O., (1981). A comparative study of the toxicity of *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) to horses, primates, pigs, sheep and rats. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 48, 129-131.
- Leeson, S., Diaz, G., Summers, J.D. (1995). Fumonisin In "Poultry Metabolic Disorders And Mycotoxins". University Books. P.:299-309.
- Lopez, A.M., et al., Systemic administration of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin to symptomatic Npc1-deficient mice slows cholesterol sequestration in the major organs and improves liver function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014. 41(10):p. 780-7.
- Marasas, W.F.O., Wehner, F.C., Van Rensburg, S.J., D. J. van Schalkwyk., 1980. Mycoflora of corn produced in human esophageal cancer areas in Transkei, Southern Africa. *Phytopathology* 71, 792-796.
- Marin, S., Ramos, A.J., Cano-Sancho, G., Sanchis, V., (2013). Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology* 60, 218–237.
- Martins ML, Martins HM, Bernardo F (2001). Fumonisin B1 and B2 in black tea and medicinal plants. *J. Food Prot.*, 64, 8, 1268-1270.
- Musser, S.M., and Plattner, O.R., (1997). Fumonisin composition in cultures of *Fusarium moniliforme*, *Fusarium proliferatum* and *Fusarium nygamia*. *J. Agric. Food Chem.* 45:4, 1169-1173.
- Móricz AM, Fatér Z, Otta KH, Tyihák E, Mincsovcics E. (2007). Overpressured layer chromatographic determination of aflatoxin B1, B2, G1 and G2 in red paprika. *Microchem J*, 85 (1): 140–4.
- Nair M.G. (1998). Fumonisin and human health. *Annals of Tropical Paediatrics*. 18: 47 –52.
- Nelson, P.E., Desjardins, A., E., and Plattner, R.D. (1993). Fumonisin, mycotoxin produced by *Fusarium* species; Biology, chemistry and significance. *Annu. Rev. Phytopathol.*, 31: 233-252.
- Norred, W.P., Voss, K.A., Riley, R.T., (1998). Mycotoxins and health hazards: toxicological aspects and mechanism of action of fumonisin. *The Journal of Toxicological Sciences*, 23, 160-164.
- Okazaki, T., Bielawska, A., Bell, R.M., Hannun, Y.A., 1990. Role of ceramide as a lipid mediator of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3- induced HL-60 cell differentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, 265, 15823-15831.
- Prelusky, D.B., Savard, M.E., Trenholm, H.L. (1995). Pilot study on the plasma pharmacokinetics of fumonisin B 1 in cows following a single dose by oral gavage or intravenous administration. *Nat Toxins*, 3(5), 389-394.
- Riley R.T., Norred, W.P., Bacon, C.W. (1993). Fungal Toxins In Food: Recent Concerns. *Ann. Rev. Nutr.* 13: 167-189.
- Salem NM, Ahmad R. (2010). Mycotoxins in food from Jordan: Preliminary survey. *Food Control*, 21 (8): 1099–103.
- Scott, P.M., (1993). Fumonisin. *International Journal of Food Microbiology* 18(4), 257-270.
- Seo. J.A., Kim, J.C., and Lee, Y. W. (1996). Isolation and characterization of two new type C fumonisin produced by *F. oxysporum*. *Journal of Natural Products* V: 59 No: 11 November 1003-1005.
- Steyn PS, Stander MA. (1999). Mycotoxins with Special Reference to the Carcinogenic Mycotoxins: Aflatoxins, Ochratoxins and Fumonisin. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen TLM, eds. 1999. *General and Applied Toxicology*. 2nd Edition. United Kingdom: Macmillan Reference Ltd, 2145-76.
- Stockmann - Juvala, H., Savolainen, K., (2008). A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B1. *Human & Experimental Toxicology* 27, 799–809.
- Susca, A., Proctor, R.H., Mule, G., Stea, G., Ritieni, A., Logrieco, A. ve Moretti, A. (2010). Correlation of Mycotoxin Fumonisin B2 Production and Presence of the Fumonisin Biosynthetic Gene *fum8* in *Aspergillus niger* from Grape. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 9266-9272.
- Sweeney, M.J., Dobson, A-D.W., (1998). Mycotoxin production by *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium* species. *International Journal of Food Microbiology*, 43: 141-158.
- Şahin T, Şehu A. (2015). Yemlerde mikotoksinler ve toksinleri azaltma yolları. *Türkiye Klinikleri J Anim Nutr and Nutr Dis-Special Topics* 2015;1(1):54-65.
- Şener S. (2006). Gıda güvenliği açısından mikotoksinler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2 (46): 135–9.
- Topal Ş., Aran N., Pembeci C., (1999): Türkiye'nin tarımsal mikroflorasının mikotoksin profilleri, *Gıda*, 24 (2), 129-137.
- Waśkiewicz, A., Beszterda, M., Goliński, P., (2012). Occurrence of fumonisin in food-an interdisciplinary approach to the problem. *Food Control* 26, 491-499.,
- Wang, E., Norred, W.P., Bacon, C.W., Riley, R.T., Merrill, A.H. Jr (1991). Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisin. Implications for

- diseases associated with *Fusarium moniliforme*. *Biol Chem*, 266(22), 14486-14490.
- Zinedine, A., González-Osnaya, L. , Soriano, J.M., Moltó, J.C., Idrissi, L., Mañes, J. (2007): Presence of aflatoxin M1 in pasteurized milk from Morocco. *Int. J. Food Microbiol* 114, 25–9.
- Zomborszky-Kovacs, M., Vetesi, F., Kovacs, F., Bata, A, Toth, A., Tomyas, G. (2000). Preliminary communication: Examination of the harmful effect to fetuses of fumonisin B1 in pregnant sows. *Teratogenesis Cytogenetics Mutagenesis*, 20, 293-299.