

## Ergin *Drosophila*'nın Ömür Uzunluğunda Kronik Zearalenon Alımına Bağlı Olarak Toksisitenin Uyarılması

Halit KIZILET<sup>1</sup>

Handan UYSAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 25240 Erzurum

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 25240 Erzurum (hauysal@atauni.edu.tr)

Geliş Tarihi : 12.04.2012

Kabul Tarihi : 04.05.2012

**ÖZET :** Mikotoksinler doğada birçok bitki türünde ve toprakta gelişebilen, geniş bir yayılım alanına sahip toksigenik mantar türleri tarafından üretilen toksik maddelerdir. Zearalenon (ZEN) *Fusarium roseum* ve *Fusarium moniliforme* gibi mantar türlerinin doğal olarak ürettikleri bir mikotoksindir. ZEN özellikle ekmek yapımında kullanılan arpa, yulaf, buğday, pirinç gibi dünyanın pek çok yerinde yetişen tahıllarda bulunan ısıya dayanıklı bir mikotoksin çeşididir. Bu çalışmada, kronik olarak uygulanan ZEN'in ergin *Drosophila melanogaster*'in ömür uzunluğu üzerine etkisi araştırılmıştır. Dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözülerek farklı konsantrasyonlarda (0.4, 0.7, 1.3, 2.0 ve 3.0µM) hazırlanan ZEN'in etkisi, oluşturulan kontrol, kontrol+DMSO ve uygulama grupları ile *D. melanogaster*'in dişi ve erkek popülasyonlarında ayrı ayrı çalışılmıştır. Kontrol grubunda maksimum ömür uzunluğu dişilerde 76, erkeklerde 74 gün olarak tespit edilirken, ZEN uygulama gruplarında en yüksek ömür uzunluğu dişi ve erkek bireylerde sırasıyla 68 ve 66 gün olarak belirlenmiştir. Dişi ve erkek popülasyonlarında ZEN konsantrasyonunun artışına bağlı olarak ortalama ömür uzunluğunun kontrol grubuna göre kısaldığı ve artan ZEN konsantrasyonu ile uygulama gruplarına ait maksimum ömür uzunluğu arasında negatif ilişki (♀♀ için R=0.432 ve ♂♂ için R=0.396) olduğu tespit edilmiştir (P<0.05).

**Anahtar kelimeler:** Zearalenon, *Drosophila melanogaster*, Ömür uzunluğu

### Induced Toxicity with Intake Chronic Zearalenone on the Life Span of Adult *Drosophila*

**ABSTRACT :** Mycotoxins are toxic substances that are produced by fungal species. These fungi can be found in a wide variety of plants and soil types. Toxicogenic fungi are thought to be ubiquitous in the environment. Zearalenone (ZEN) is mycotoxin, naturally produced by the fungus *Fusarium roseum* and by some isolates of *Fusarium moniliforme*. ZEN is heat-stable and is found worldwide in a number of cereal crops, such as maize, barley, oats, wheat, rice, and sorghum and also in bread. In this study, the effects of chronically ZEN on the longevity of adult *Drosophila melanogaster* were investigated. ZEN was dissolved dimethyl sulfoxide (DMSO). The effects of different concentrations of ZEN (0.4, 0.7, 1.3, 2.0 and 3.0µM), control and control+DMSO groups were separately administered one by one to female and male populations of *D. melanogaster*. In the control group, the maximum life span was determined to be 76 days for ♀♀, 74 days for ♂♂. The maximum life span for application groups among the adult populations of *D. melanogaster* subjected to ZEN were observed to be 68-66 days for ♀♀ and for ♂♂ respectively. It was determined that the mean life span of the female and male *D. melanogaster* populations decreased with increasing concentrations of ZEN in comparison to the control. These values indicate a negative correlation (R=0.432 for ♀♀ and R=0.396 for ♂♂) between the maximum life span of the application groups and changing ZEN concentrations (P<0.05).

**Keywords:** Zearalenone, *Drosophila melanogaster*, Life span

### GİRİŞ

Mikotoksinler, üretimi ve depolanması uygun şartlarda yapılamayan yem, yem hammaddeleri ve besinlerde kontaminasyona sebep olan mantarlar tarafından salgılanan sekonder toksik metabolitlerdir (Diaz, 2006; Krska vd., 2008). *Fusarium*, *Penicillium* ve *Aspergillus* cinslerine ait çeşitli türler, mikotoksin üreten mantarlardan en önemlileridir (Scudamore ve Livesey, 1998). Bu mantarlar aflatoksin, diasetoksisirpenol, T-2 toksini ve zearalenon (ZEN) gibi birçok mikotoksini üretebilmektedirler.

Bu mikotoksinlerden birisi olan ZEN, dünyanın her iklim bölgesinde bulunabilen ve bir çeşit küf mantarı olan *Fusarium*'un metabolitidir. Fermentasyon östrojenik madde (FES) veya F-2 toksini olarak da isimlendirilmektedir. Bu küf metaboliti direk bir toksin olmaktan çok hormon benzeri kimyasal yapı gösterir. ZEN funguslar tarafından üretildiği bilinen bitkisel östrojen olup, bu özelliği ile ticari bir öneme sahiptir (Janssen vd., 1997). Özellikle mısır ve domates gibi pek çok bitkide çeşitli hastalıklar yapabilmektedir (Kuiper-

Goodman vd., 1987). Ayrıca tahılların, yem ve yem hammaddelerinin 24-27°C'de ve rutubetli ortamlarda depolanması ZEN sentezini teşvik etmektedir. ZEN son derece dayanıklı bir mikotoksindir; ısıtma ve diğer işlemlerden fazla etkilenmemektedir (Kaya vd., 1998). Nem oranının yüksek olduğu mevsimlerde yetiştirilen ve hasat edilen tarım ürünleri ile silajlarda sıklıkla rastlanılmaktadır (Kalkan ve Filya, 2005). Silaj yapımı dünyada olduğu gibi Türkiye'de de hayvan besleme alanında en önemli depolama yöntemlerinden birisidir. Usulüne uygun olarak yapılmayan silajlar, mikotoksin üreten mantarlar için uygun bir üreme ortamı oluşturabilmektedir (Aydın ve Oğuz, 2012). Bu yüzden muhtemel etkilerinin bilinmesi bu gıdalarla beslenen insan ve hayvan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

ZEN, küflü yemlerde mevcut ise bu yemle beslenen hayvanlarda bir seri östrojenik hastalıklar görülmektedir. Bitkisel östrojenler yapısal olarak hayvansal östrojenlere benzerlik gösteren bileşiklerdir (Dixon, 2004). Düşük düzeylerde bile

ZEN ihtiva eden mısır hormon düzeyini bozarak, insan ve hayvanların üreme sistemleri üzerinde tahribat yapmaktadır (Ergün, 1992). Koch (1981)'a göre kuvvetli östrojenik etkili olan ZEN, fare, sıçan, hamster ve gine domuzları gibi çeşitli hayvanların üreme sistemlerinde dejenerasyonlara yol açmaktadır. ZEN ile muamele edilmiş farelerin özellikle uterus ve testislerdeki intersititial hücreler ve ovaryum foliküllerinde ZEN'nin kuvvetli yayılım gösterdiği bulunmuş ve hatta ZEN'e adipoz dokuda da rastlanmıştır (Diaz, 2006). Aşkın vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, kronik ZEN uygulamasına maruz bırakılan *D. melanogaster*'in ergin bireylerine ait yavruların (F<sub>1</sub> nesline ait) gelişim evreleri, kontrole göre oldukça gecikmiştir. Larval ve pupal evrelerde gözlenen gecikme nedeniyle uygulama gruplarında yeni yavru birey elde edilememiştir. Yine *Drosophila*'da önemli bir mikotoksin olan aflatoksin (Uysal ve Şişman, 2002; 2003) ve ZEN gibi bir çeşit fitoöstrojen olan genistein uygulaması ile doz artışına bağlı olarak çeşitli gelişimsel düzensizlikler ile genotoksik etki de gözlenmiştir (Aşkın vd., 2010).

*Drosophila*, hayat devrinin kısalığı, kısa sürede yüzlerce yavru birey verebilmesi ve çeşitli varyasyonların kolaylıkla gözlenebilmesi gibi özellikleriyle genetik araştırmalarda uzun yıllardır kullanılan model organizmalardan birisidir. Ökaryotik canlılar ile genel hücre metabolizmasının aynı olması bu türün yaygın bir şekilde genetik çalışmalarda kullanılmasını sağlamıştır (Çakır ve Sarıkaya, 2004). Son yıllarda *Drosophila*'ya ait genom sekansı elde edilmiş ve insanlarda görülen hastalıklara neden olan %60'tan fazla genin *Drosophila* genomunda bulunması bu türe model bir organizma özelliği kazandırmıştır. (Bernards ve Hariharan, 2001). Çalışmamızda biyolojisi çok iyi bilinen ve kontrollü çaprazlama imkânı sağlayan *D. melanogaster*'in ergin bireylerinin ömür uzunluğu üzerine farklı dozlarda ZEN'in etkileri araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

### Kullanılan organizma

Deneylerimizin tümünde kullanılan *Drosophila melanogaster* Oregon R soyu (Diptera: Drosophilidae) normal, yuvarlak-kırmızı gözlü ve herhangi bir mutant karakter taşımayan yabani tip (w.t.= wild type) soydur. Bu soy, Atatürk Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarı'nda 1988 yılından bu yana kendileştirilmiş ve genetik olarak ileri derecede homojen bir laboratuvar stoğudur.

### *Drosophila* stokları ve deney koşulları

*Drosophila* stok kültürleri, %40-60 bağıl nem, 25±1°C sıcaklık ile sürekli karanlık koşulları taşıyan ısıtmalı-soğutmali sıcaklık kabinlerinde, toz şeker,

bira mayası, ağar, mısır unu ve kontaminasyonu önlemek için propiyonik asit içeren Standart *Drosophila* Besiyeri (SDB) bulunan şişelerde yaşatılmaktadır (Uysal vd., 2006). Kültür şişeleri 250ml'lik süt şişeleri olup, dip kısımdan 2-3cm yüksekliğe kadar besin maddesi içermektedir. Stokların yenilenmesi için her 15 günde bir taze hazırlanmış besi yeri içeren kültür şişelerine 5♀♀X 5♂♂ birey konularak onlar arasında çaprazlama yapılmış ve yavru bireyler elde edilmiştir. Stok kültürlerine ve deney gruplarına ait sinekler yalnızca besi yerlerinin yenilenmesi sırasında ışıklı ortama çıkarılmıştır.

### Ömür uzunluğu deneyleri

ZEN'in ömür uzunluğu üzerine etkisi dişi ve erkek popülasyonlarında ayrı ayrı çalışılmıştır. Bu amaçla ön stoklar oluşturulmuş ve çaprazlamanın yapıldığı tarihten itibaren pupanın görüldüğü gün ebeveynler ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Pupadan çıkan aynı yaşlı (1-3 günlük) çiftleşmemiş ♀♀ ve ♂♂ sinekler, hem kontrol hem de deney grubu için 100'er birey olmak üzere toplanmış ve iki ayrı deney seti hazırlanmıştır. Bunlar yalnızca SDB ile beslenen kontrol ve kontrol+DMSO grubu ile yapılan ön denemeler sonucu belirlenen 0.4, 0.7, 1.3, 2.0 ve 3.0µM konsantrasyonlarda ZEN içeren uygulama gruplarıdır. Deneylerimiz her iki deney seti için eş zamanlı başlatılmıştır. Bu amaçla, önce kontrol ve deney gruplarına ait tüm ergin sinekler kültür şişeleri içinde 2 saat aç bırakılmıştır. Daha sonra kontrol+DMSO grubuna ait bireyler, ZEN için çözücü olarak kullanılan %1'lik DMSO emdirilmiş disklerin bulunduğu kültür şişelerine alınmış ve 2 saat bu ortamda DMSO ile muamele edilmişlerdir. Uygulama gruplarında ise önce aç bırakılan bireyler, ayrı ayrı kültür şişeleri içinde farklı konsantrasyonlarda ZEN'e maruz bırakılmıştır. Her gruba ait ♀♀ ve ♂♂ bireyler, sayımların kolay yapılabilmesi için, dört ayrı gruba ayrılmış ve kültür şişelerine 25'er birey olacak şekilde konulmuştur. Deney gruplarında ZEN uygulaması kronik olarak gerçekleştirilmiştir.

Deney ve kontrol grubuna ait tüm kültür şişeleri aynı şartlarda uygun sıcaklık kabinlerinde tutulmuştur. Deney süresince besinler haftada iki kez tazelenmiştir (Pazartesi-Perşembe günleri). Birey sayıları her uygulama günü başlangıcında ve sonunda kontrol edilmiş ve ölen bireyler kaydedilerek ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Her bir deney ve kontrol grubunda en son birey ölene kadar uygulamaya devam edilmiştir.

### İstatistiksel yöntemler

Ömür uzunluğu deneylerinden elde edilen verilerle ilgili istatistiksel analizler SPSS 13.0 programı ile yapılmıştır. Kontrol ve uygulama

gruplarının ömür uzunluğu ortalamaları istatistiksel olarak %5 düzeyinde Duncan testiyle karşılaştırılmıştır. Dişi ve erkek bireylerin karşılaştırılması için de bağımsız gruplara istatistiksel olarak %5 düzeyinde  $X^2$  testi uygulanmıştır.

### BULGULAR

Yaptığımız çalışmalar sonucunda ZEN'in *D.melanogaster*'in ♀♀ ve ♂♂ popülasyonlarına ait kontrol ve uygulama gruplarında maksimum ömür

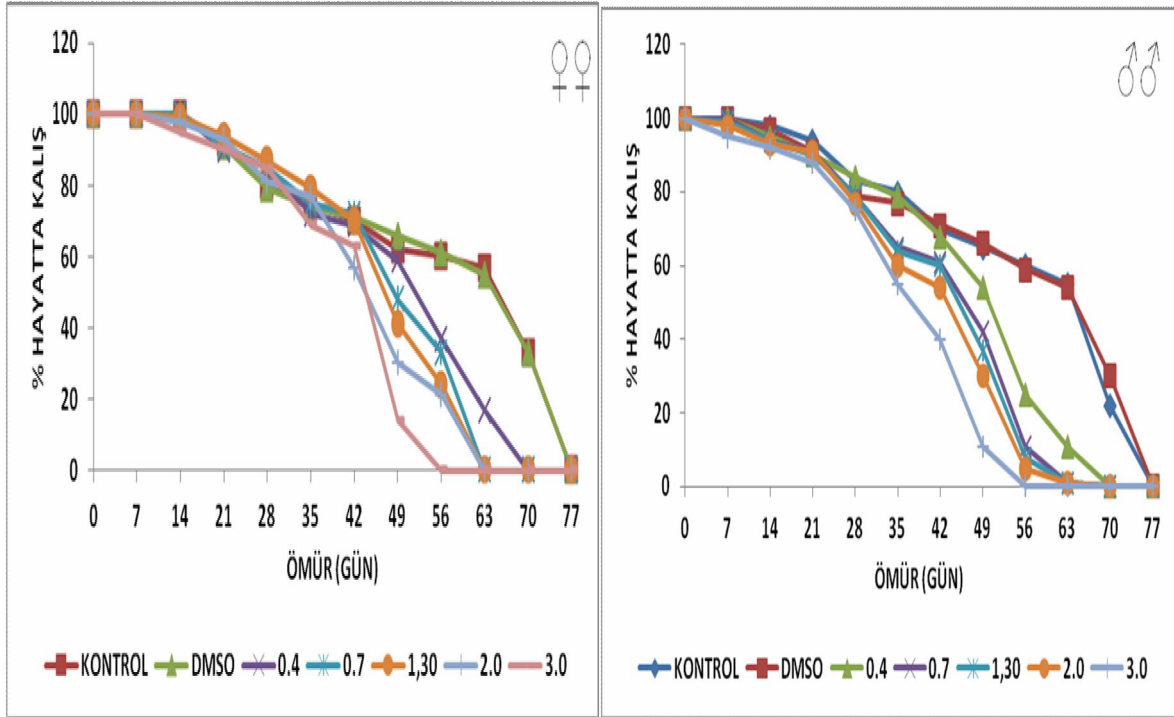
uzunlukları ile ortalama ömür uzunlukları üzerine etkileri Çizelge 1'de özetlenmiştir. Çizelge 1'de de görüldüğü gibi ♀♀ popülasyonunda yalnızca SDB içeren kontrol (1) ve SDB+DMSO (2) kontrol gruplarında maksimum ömür uzunluğu 76 ve 74 gün; ♂♂ popülasyonunda ise bu değerler her iki grup içinde 74 gün olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre SDB ve SDB+DMSO kontrol grupları arasında istatistiki olarak  $P>0.05$  düzeyinde herhangi bir farklılık yoktur.

**Çizelge 1.** ZEN uygulanmış *D. melanogaster*'in dişi ve erkek popülasyonlarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğunun karşılaştırılması

ZERALENON										
Deney grupları ve grup numaraları	♀♀					♂♂				
	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu± SH	Standart sapma	Gruplar arası önem kontrolü (sadece önemsiz farklar)	Birey sayısı	Maks. ömür	Ortalama ömür uzunluğu ± SH	Standart sapma	Gruplar arası önem kontrolü (sadece önemsiz farklar)
<b>Kontrol (1)</b>	100	76	57.52±1.54	15.37	1-2* 4-5* 4-6* 5-6* 5-7* 6-7*	100	74	57.28±1.52	15.20	1-2* 4-5* 4-6* 4-7* 5-6* 5-7* 6-7*
<b>DMSO (2)</b>	100	74	57.08±1.50	15.04		100	74	57.12±1.50	15.03	
<b>0.4µM (3)</b>	100	68	51.12±0.96	9.65		100	66	46.96±1.20	12.01	
<b>0.7µM (4)</b>	100	62	43.60±1.32	13.19		100	62	38.10±1.62	16.15	
<b>1.3µM (5)</b>	100	60	42.56±1.42	14.24		100	60	41.56±1.33	13.35	
<b>2.0µM (6)</b>	100	58	39.52±1.28	12.81		100	60	41.44±1.49	14.92	
<b>3.0µM (7)</b>	100	56	41.84±1.22	12.23		100	54	40.42±0.99	9.90	

Maks.: Maksimum, S.H.: Standart Hata, \*:Gruplar arasındaki fark  $P>0.05$  düzeyinde önemsizdir.

Oysa ZEN içeren uygulama gruplarına ait ♀♀ ve ♂♂ popülasyonlarında artan doza bağlı olarak maksimum ömür uzunlukları kısalmıştır. Çizelge 1'de uygulama grubu sonuçlarına bakıldığında ♀♀ popülasyonu için 0.4µM (3) uygulama grubunda en son bireyin 68 gün yaşadığı, 2.0µM (6) ve 3.0µM (7) uygulama gruplarında ise bu sürenin sırasıyla 58-56 gün olduğu tespit edilmiştir. ♂♂ popülasyonunda ise maksimum ömür uzunluğu en düşük dozda (0.4µM) 66 gün iken en yüksek dozda (3.0µM) yalnızca 54 gündür. Maksimum ömür uzunluğu bakımından kontrol ve uygulama grupları arasındaki fark istatistiki olarak  $P<0.05$  düzeyinde önemlidir. Şekil 1'de ♀♀ ve ♂♂ bireylerin maksimum ömür uzunlukları için elde edilen veriler ile çizilmiş olan ömür eğrileri yer almaktadır. Şekil 1'de hem ♀♀ popülasyonları hem de ♂♂ popülasyonları için artan ZEN konsantrasyonuna bağlı olarak ömür uzunluğundaki azalma oldukça belirgin bir şekilde görülmektedir. Gözlenen bu negatif korelasyona ait R değerleri de hesaplanmıştır. Bu değer ♀♀ için  $R=0.432$  ve ♂♂ için  $R=0.396$  olarak bulunmuştur.



Şekil 1. ZEN uygulanmış *Drosophila melanogaster*'in ♀♀ ve ♂♂ bireylerine ait ömür eğrileri.

Yine elde edilen sonuçlara göre ♀♀ ve ♂♂ popülasyonları için ortalama ömür uzunlukları da belirlenmiştir. Bu değerler ♀♀ popülasyonu için kontrol (1) ve DMSO kontrol grubunda (2)  $57.52 \pm 1.54$  ve  $57.08 \pm 1.50$  olarak belirlenmiştir. Uygulama gruplarında ise (0.4µM-3.0µM) ortalama ömür uzunlukları  $51.12 \pm 0.96$ 'dan  $41.84 \pm 1.22$ 'ye gerilemiştir. ♂♂ popülasyonu için de kontrol (1) ve DMSO kontrol grubunda (2) bu değerlerin  $57.28 \pm 1.52$  ve  $57.12 \pm 1.50$  olduğu gözlenirken yine uygulama gruplarında (0.4µM-3.0µM) ortalama ömür uzunlukları  $46.96 \pm 1.20$ 'den  $40.42 \pm 0.99$ 'a kadar düşmüştür.

## TARTIŞMA

*Drosophila*'da ömür uzunluğu, farklı türlerde, aynı türün farklı eşeylerinde ve mutantlar arasında farklılık gösterdiği gibi aynı genotipe sahip popülasyonlar farklı çevresel koşullarda farklı ömür uzunluklarına sahip olabilirler (Ünlü ve Bozcuk, 1979). Çalışmada besi yerine kronik olarak eklenen ZEN dışında tüm etmenler sabit tutulmuştur. Bu durumda gruplar arasındaki ortalama ömür uzunluğunda gözlenen farklılığın yalnızca ZEN'den kaynaklandığı söylenebilir. Yapılan ömür uzunluğu çalışmasından elde edilen bulgulara göre; besi yerine eklenen ZEN en düşük uygulama grubu olan 0.4µM düzeyinde bile dişi ve erkek popülasyonlarında kontrol grubuna göre maksimum ve ortalama hayatta

kalış sürelerini düşürmüştür. Bu durum istatistiksel olarak  $P < 0.05$  düzeyinde önemlidir.

Janssen vd. (1997) tarafından domuzlarda yapılan çalışmada 1-5ppm ZEN uygulaması ile fizyolojik hasarlar meydana geldiği bildirilmiştir. Kuvvetli östrojenik etkili olan ZEN, fareler, sıçanlar, hamsterlar ve gine domuzları gibi çeşitli hayvanların üreme sistemlerinde dejenerasyonlara yol açmaktadır (Koch, 1981). Östrojen benzeri anabolik etkiye sahip olan ZEN, süt sığırları, tavuk ve hindilerde infertilite, fetal absorpsiyon ve abortusa (düşük) sebep olmaktadır (Fink-Gremmels, 1999). ZEN bir östrojen agonisti gibi davranarak  $17-\beta$  östradiol ile östrojen reseptörlerine bağlanmak üzere yarışır, zayıf mitojen (mitoz bölünmeyi tetikleyen) maddeler gibi davranarak meme ve uterus kanserine de yol açar. Farelerde yapılan bir çalışmada 10ppm zearalenon verildiği zaman özellikle meme kanseri, kanatlılarda ise ovaryum ve testis ağırlığında artış, ovidukt kisti oluşumu, yüksek dozlarda ise fertilitate ve spermatogenezde azalma gözlenmiştir (Fink-Gremmels, 1999). Yapılan bir başka çalışmada da ZEN'in Chinese hamster V79 hücrelerinde (Thust vd., 1983) ve sığır lenfositleri ile oositlerinde kardeş kromatit değişmelerini uyardığı gözlenmiştir (Lioi vd., 2004). Bhatnagar vd. (2002)'e göre mikotoksinler, hayvanlarda akut toksik, mutajenik, teratojenik veya karsinojenik etkilere neden olabilmektedir. Genellikle mikotoksinler herhangi bir organ veya dokuya has özellikle olmayıp birçok

değişik sistem, organ ve dokuda hasara neden olabilmektedir (Brase vd., 2009). Yapılan bu çalışmada, ZEN miktarına bağlı olarak ömür uzunluğunun kısılmasının nedeni çoklu organ toksisitesi olabilir. ZEN ile yapılan daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi kronik alım toksisiteyi arttırmaktadır ve bu çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir.

Mikotoksinlerin cinslerine göre akut kronik toksisite sendromları değişken olup tremorjenik, hemoraljik ve dermatitik olabilmektedir. Ayrıca hepatotoksik, nörotoksik, nefrotoksik etkilere sebep olup karaciğer, sinir sistemi ve böbrek dokularında çok önemli hasarlar yapabilirler. Tüm mikotoksinler gibi ZEN’de DNA, RNA ve protein gibi hücrel makromoleküllere afinite gösterir ve onların sentezlerini inhibe ederek metabolizmada protein sentezi ve büyüme üzerinde ket vurucu olarak etki yapar (Rheeder vd., 1994). Makromoleküllerin bu inhibisyonundan sitokrom p-450 ve aril hidrokarbon hidroksilaz gibi enzimlerin etkisi sonucu ortaya çıkan metabolitlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir (Cavin vd., 1998).

Cavin vd. (1998)’e göre, bitkisel östrojenlere ait sekonder metabolitler, lizozomal enzimleri inhibe ederek kromozom kırıklarına sebep olurken, topoizomera II enziminin aktivitesini de engelleyerek DNA tamir mekanizmasını bozmakta ve kromozomal hataları arttırmaktadır.

Çalışmadan elde edilen bulgular, çok düşük dozlarda bile ZEN kontaminasyonuna bağlı olarak sadece yüksek yapıllı canlıların değil omurgasız hayvanlarında etkilenebileceğini, onların ömür uzunluklarını etkileyerek tüm canlılık faaliyetlerini, gelişimsel özelliklerini ve fekunditeyi (yumurta verimi) düşürerek o türe ait popülasyon yoğunluğunu kısıtlayıcı bir faktör olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

Aşkın, H., Uysal, H., Altun, D. 2008. Zearalenonin Toksik Etkilerine Karşı *Drosophila melanogaster*’de Folik Asidin İyileştirici Etkileri. Türkiye 10. Gıda Kongresi.

Aşkın, H., Uysal, H., Altun, D., Ayar, A. 2010. Çevresel Bir Kirlenici Olan Genisteinin *Drosophila melanogaster* Üzerine Genotoksik Etkilerinin Belirlenmesi. Ekoloji., 19 (75): 82-87.

Aydın, H., Oğuz, H., 2012. Mısır Silajında Aflatoxin B1 ve Zearalenon Kirliliklerinin Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC)-Florodansitometrik Yöntemle Belirlenmesi. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg., 18 (1): 151-156.

Bernards, A. and Hariharan, I.K., 2001. of Flies and Men—Studying Human Disease in *Drosophila*. Curr. Opin. Genet. Dev., 11: 274-278.

Bhatnagar, D., Yu, J. and Ehrlich, K.C., 2002. Toxins of Filamentous Fungi. Chem. Immunol., 81: 167-206.

Bräse, S., Encinas, A., Keck, J. and Nising, C.F., 2009. Chemistry and Biology of Mycotoxins and Related Fungal Metabolites. Chem. Rev., 109: 3903-3990.

Cavin, C., Holzhauser, D., Constable, A., Huggett, A.C. and Schilter, B., 1998. The Coffees-Pacific Diterpenes Cafestol and Kahweol Protect Against Aflatoxin B1-Induced Genotoxicity Through a Dual Mechanism. Carcinogen., 19 (8): 1396-1375.

Çakır, Ş., Sarıkaya, R., 2004. Bazı Organik Fosforlu İnektisitlerin *Drosophila melanogaster*’in Yaşama Yüzdesi Üzerine Etkisi. GÜ, Gazi Eğitim Fak. Derg., 24 (3): 71-80.

Diaz D., 2006. Mycotoxin Contamination in Silages. WDN, 6: 175-176.

Dixon, R.A., 2004. Phytoestrogens. Annu Rev Plant Biol., 55: 225-261.

Ergün, Ö. 1992. Ülkemizde Tüketilen Enzim İmmünolojik Test Çubukları Metodu ile Zearalenon ve Aflatoxin B1 Kalıntıları Yönünden İncelenmesi., Gıda., 17 (6): 409-412.

Fink-Gremmels J. 1999. Mycotoxins: Their Implications for Human and Animal Health. Vet. Quarterly., 21: 115-120.

Janssen, M.M.T., Put, H.M.C. and Nout, M.J.R., 1997. Natural Toxins , In: Vries J. (Ed) Food Safety and Toxicology, CRC Press, New York, USA.

Kalkan H., Filya İ. 2005. Mikotoksinler ve Çiftlik Hayvanları Üzerindeki Etkileri. GAP 4. Tarım Kongresi.

Kaya S., Pirinççi İ., Bilgili A. 1998. Mikotoksinler ve Mikotoksin Zehirlenmeleri. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji., 1: 341-375, Medisan Yayınları, Ankara.

Koch H. 1981. Leitfaden der Medizinischen Mykologie, Auflage, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 150.

Krska R., Schubert-Ullrich P., Molinelli A., Sulyok M., Macdonald S., Crews C. 2008. Mycotoxin Analysis: An update. Food Addit Contam., 25: 152-163.

Kuiper-Goodman T., Scott P.M., Watanabe H. 1987. Risk Assessment of the Mycotoxin Zearalenone. Regul. Toxicol. Pharmacol., 7: 253-306.

Lioi, M.B., Santoro, A., Barbieri, R., Salzano, S. and Ursini, M.V., 2004. Ochratoxin A and Zearalenone: A Comparative Study on Genotoxic Effects and Cell Death Induced in Bovine Lymphocytes. Mutat. Res., 557: 19-27.

Rheeder, J.P., Sydenham, E.W., Marasas, W.F., and et al. 1994. Ear-Rot Fungi and Mycotoxins in South African Corn of the 1989 Crop Exported to Taiwan. Mycopathologia., 127(1): 35-41.

Scudamore K.A., Livesey T. 1998. Occurrence and Significance of Mycotoxins in Forage Crops and Silage: A review. J Sci Food Agric., 77: 1-17.

Thust, R., Kneist, S. and Huehne, V., 1983. Genotoxicity of *Fusarium* Mycotoxins (Nivalenol, Fusarenon-X, T-2 Toxin and Zearalenon) in Chinese Hamster V79-E Cells *in vitro*. Arch. Geschwulstforsch., 53 (1): 9-15.

Uysal, H. ve Şişman, T., 2002. The Toxic Effects of Aflatoxins on Different Animal Groups. Bull Pure Appl Sci., 21A(2): 79-87.

Uysal, H. ve Şişman, T., 2003. The Effects of AFB1 on Some Development Stages and Phenotypic Abnormalities in *D. melanogaster*. DIS, 86: 22-26.

Uysal, H., Şişman, T. ve Aşkın, H., 2006. *Drosophila* Biyolojisi ve Çaprazlama Yöntemleri (Genişletilmiş 2. Baskı). Atatürk Üniv. Yayınları, No:941, Erzurum.

Ünlü, H., Bozcuk, A.N. 1979. Genetics of Longevity in *Drosophila*. II. The Effects of Three Autosomal Genes on the Life Span of *Drosophila*. Hac. Bul. Nat. Sci. Eng., 8: 13-19.