

FUSARIOTOKSIKOZIS (F-2-FES) VE ZEARALENON

FUSARIOTOXICOSIS (F-2-FES) AND ZEARALENONE

Aylin TOPÇU, Muhittin TAYFUR

Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Samanpazarı, ANKARA

ÖZET: Zearalenon (ZEN) bir küf mantarı olan *Fusarium*'ların metabolitidir. Zearalenon; FES (Fermentasyon Östrojenik Madde) veya F-2 toksini adları ile de bilinmektedir. Bu küf metaboliti olmaktan çok hormon benzeri kimyasal yapı göstermektedir. Küflü besinlerle beslenen hayvanlarda; F-2 toksini olarak bilinen ZEN "Östrojenizm" denen hastalığa neden olmaktadır.

ABSTRACT: Zearalenone (ZEN) is produced by *Fusariums* ZEN is indicated to be a Fermentation Ostrogenic Materyal (FES) or F-2 toxin. This toxin is appeared to be a similar chemical structure of ostrogenic hormones. Ostrogenism can be seen when the animals are fed with moldy foods.

GİRİŞ

Mikotoksinler, çeşitli gıda ve yemlerde küflerin oluşturduğu toksik sekonder küf metabolitleridir. Günümüzde izole edilmiş mikotoksin sayısı fazla olup, bu sayının daha da artacağı düşünülmektedir. Bilinen 250'den fazla küf türünün 150 dolayında küf toksini vardır. Bunların 97 tanesi *Penicillium* toksini, 64 tanesi *Aspergillus* toksini olarak bilinir (ÖZAY, 1988; TOPAL, 1993).

Tarımsal ürün ve gıdalarda yaygın olan ve mikotoksinleriyle de çeşitli zararlara yol açan *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Claviceps*, *Stahybotrys*, *Pithomyces*, *Phoma*, *Myrothecium*, *Phomopsis* ve *Diplotia*'nın en önemli toksik türleri içeren küf cinsleri olduğu bildirilmektedir (TOPAL, 1993).

Genel bir değerlendirme ile gıdalardaki küf kontaminantlarını 2 ana grupta toplamak söz konusudur. Bunlar:

1. Zararlı Etkiler Yapan Toksik Küfler

A. flavus, *A. oryzae*, *A. versicolor*, *Fusarium* Spp. vb.

2. Zararlı Etkisi Olup Olmaması Durumuna Göre Değişen Küfler

P. verrucosum, *P. roqueforti* vb. Bu gruplardan ilkinin üyeleri sırasıyla; aflotoksin, kojik asit, orizadin, sterigmatosistin, ZEN, trikotesen vb. gibi çok önemli riskler oluşturan mikotoksinleri üretebilirler ve epidemik sorunlara yol açabilirler (TOPAL, 1993).

ZEARALENON'UN TANIMI

Zearalenon (ZEN) dünyanın her iklim bölgesinde bulunabilen küf mantarı *Fusarium*'ların bir metabolitidir. FES (Fermentasyon östrojenik Madde) veya F-2 toksini adları ile de bilinmektedir (ERGÜN, 1992). Bu küf metaboliti direk bir toksin olmaktan çok hormon benzeri kimyasal yapı gösterir. Küflü yemlerde mevcut olduğundan hayvanlarda bir seri östrojenik hastalıklar görülmektedir. Amerika da "Östrojenizm" olarak tanımlanan hastalığın F-2 toksini olarak bilinen "ZEN" ile küflü mısırlarda şekillendiği rapor edilmiştir. Tahıllar, mısır ve domates için çok önemli sorun olup, bitkilerde pek çok hastalıklar yapabilmektedir. Bulaşma tarladan itibaren olup, yüksek ısı ve rutubet gibi uygun olmayan depolama şartları insan ve hayvanlara geniş tahribatlar yapar. Zearalenon'nun 1-5 ppm'lik düzeyleri canlılarda fizyolojik hasarlar meydana getirebilmektedir. Bu düzeyde ZEN ihtiva eden mısır hormon düzenini bozarak, üreme sistemleri üzerinde tahribat yapmaktadır (ERGÜN, 1992; TOPAL, 1987).

FUSARIUM MİKOTOKSİNLERİ

Fusarium doğada en yaygın olarak görülen mikotoksin türüdür. *Fusarium* mikotoksinleri için 4 önemli tür vardır. Bunlar; Deoxynivalenol (DON, vomitoxin), nivalenol (NIV), T-2 toxini ve ZEN'dur (KROGH, 1987).

ZEN üreten *Fusarium* türleri;

F. graminearum (*F. roseum*)*

F. moniliforme

F. culmorum

F. oxysporum

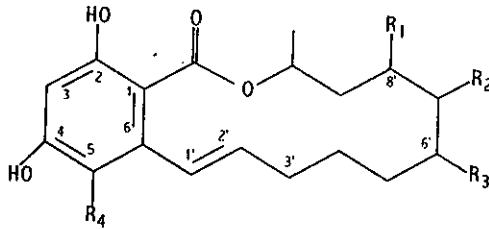
F. sporotrichioides

F. tricinctum

F. nivale

*toksini en çok üreten küf türüdür.

Zearalenone bir grup doğal ürünle birlikte makrosiklik rezorsiklatlar içerisinde yer almakta olup, kimyasal ismi "6- (10 - hidroksi - 6 - oxo - trans - 1 - undecenyl) - β - resorcylic acid lactone"dur. Kapalı formülü $C_{18}H_{22}O_5$ olup, saf halde beyaz kristaller halindedir. Bu bileşik (Teleormu *Gibberella Zeae*) *F. roseum* kültürlerinden elde edilmiştir. ZEN ve doğal olarak oluşan bazı türevlerine ait formüller Şekil 1'de görülmektedir (KROGH, 1987).



Şekil 1. Zearalenonun Kimyasal Formülü (KROGH; 1987)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Zearalenone	H ₂	H ₂	=O	H
Zearalenol	H ₂	H ₂	OH	H
6'-8'-Dihydroxyzearalenone	OH	H ₂	OH	H
8' - Hydroxyzearalenone	OH	H ₂	=OH	H
7' - Dehydroxyzearalenone	H	H	=O	H
5 - Formylzearalenone	H ₂	H ₂	=O	CHO

ZEARELENON'UN ÜREDİĞİ VE GELİŞTİĞİ BESİNLER

Zearalenon, doğal olarak kontamine olmuş mısır, buğday, arpa, yulaf, çavdar, kuru otta ve darı da bulunur. Ayrıca bazı fermente ürünlerin ve biranın da ZEN kalıntısı içerdiği bazı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (ERGÜN, 1992; KROGH, 1987). Zearalenon (ZEN) kalıntılarının süt, tavuk eti, tavuk karaciğeri ve yumurta gibi hayvansal orjinli gıda maddelerinde de varlığı, çok sayıda araştırmacı tarafından bildirilmiştir (ERGÜN, 1992).

ZEARELENONUN (ZEN) GIDALARI İŞLEME YÖNTEMLERİNE GÖRE KAYIP ORANLARI

Bu mikotoksinin gıdalardaki kontaminasyon miktarının işleme yöntemine göre kayıp oranları hakkında yapılan çalışmalar sonucunda;

1. Islak öğütülmüş mısır tanecğinde ZEN konsantrasyonu glutende (%48-56) iken nişastada bulunmamıştır.
2. Kuru öğütülmüş mısırdaki, tohumdaki bu toksin konsantrasyonu daha yüksektir.
3. Buğday unundan ekmek yapımında ZEN %34-40, bisküvi yapımında %16-27, şehriye yapımında ise %48-62 oranında kaybolmaktadır. (ÖZAY, 1988; KROGH, 1987).

ZEARELENONUN TOKSİK ETKİLERİ

Çeşitli şekillerde ve gıdalarla insan vücuduna alınan mikotoksinler, organizmada oluşturduğu sendromlarla "mikotoksikozis" olarak bildirilen toksik zehirlenme ve hasarlar yaparlar. Gıdalarda oluşan bu mikotoksinler; bu mikotoksikozislerle çok önemli epidemiyolojik sorunlar oluşturarak akut ve kronik etkileriyle insan ve hayvan sağlığı açısından büyük önem taşırlar.

Akut ve kronik toksisite sendromları mikotoksinlerin cinslerine göre değişken olup; karsinojenik, mutajenik, teratojenik, tremorgenik, hemoraljik ve dermatitik tiplerde gözlenebilir. En yaygın durumda olanlar ise hepatotoksik, nörotoksik, nefrotoksik etkiler olup sırasıyla; karaciğer, sinir sistemi ve böbrek dokularında çok önemli hasarlar yaparlar. Mikotoksinlerin metabolizmadaki protein sentezini ve büyümeyi inhibisyonu yine önemli etkilerindedir (TOPAL, 1993; RHEEDER, 1994)

Mikotoksinlerin, toksisitelerinin kişilerin malnütrisyon ve stres durumlarına bağlı olarak arttığı veya etkinliklerinin hızlandığı saptanmıştır (TOPAL, 1993). Çeşitli toksik küflerin birçok canlı için oluşturdukları lezyonların boyutları; alındıkları doz, süre ve alımın sıklığına bağlı olarak belirlenmekte ve zaman zaman öldürücü etkiler yapabilmektedir (TOPAL, 1993)

Çizelge 1. Zearalenonun Ürettiği Besinler Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Araştırmacı ve Kaynak	Yer	Yıl	Besinler	n	Yöntem	Sonuç	Analiz Edilen Mikotoksin Adı
RHEEDER ve Ark., 1994	Güney Afrika	1989	Mısır	N=32 n=2	HPLC	ZEN-25ng/g NIV-120ng/g	ZEN NIV DON
YUWAI ve ark.94	Papua Yeni Gine	1994	Tam buğday unu darı, mısır unu, pirinç	-	HPLC TLC	ZEN↑	ZEN NIV DON
PETTERSON ve Ark., 1992	İsveç	1977-78	Tahıl ve karışım besin	N=68 n=2	GLC/MS	1200 ve 100ppb↓ ZEN	ZEN Aflotoksin Ochratoksin
ABOUZIED ve ark. 1994	U.S.	1989	Taneli Tohum	N=92	ELİSA	%26-19ng/g	ZEN Af. B ₁ F-B ₁
KİM ve ark. 1993	Kore	1993	Mısır-Arpa	N=46 n=39	-	Arpada 170ng/g DON-101 ng/g NIV-287 ng/g ZEN	DON NIV ZEN
ABDEL HAFEZ ve ark. 1993	Mısır	1993	Ceviz, fındık tohumları	N=20 n=1	TLC	125 mcg/kg/ZEN	Aspergillus ZEN Ochratoksin Patulin
STRATTON ve ark., 1993	Atlantik Kanada	1993	Yazlık, kışık buğday ve darı	-	HPLC	%25-29 ZEN %53-62 DEN	ZEN DEN T-2
SAUBOİS ve ark., 1992	Arjantin Santafe	1992	Mısır ve tahıl örnekleri	N=10 0 n=32	TLC	DEN-1200 mcg/kg T-2→900-2400 mcg/kg Bir örnekte ZEN↓	ZEN DEN NIV T-2
PARK ve ark., 1992	Kore	1990	Darı	N=37	HPLC	İşlenmiş darıda 183- 1416 ng/g İşlenmemiş darıda 140-1086 Ng/g	NIV DON ZEN
ÖZKAYA ve ark., 1994	Türkiye (Karadeniz)	1992	Mısır	N=44 n=37	HPLC	ZEN→199.4 ppb	ZEN

ZEARALENONUN ÖSTROJENİK ETKİLERİ

ZEN östrojen etkisine sahip mikotoksin olup, ilk fizyolojik aktivitesi; Cytosolic reseptör proteini ile bağlanıp nükleus içinde östrojen reseptör kompleksinin translokasyonunu sağlayarak steroid hormonlarının aktivitesine benzer etki göstermesiyle ortaya çıkmıştır (KROGH, 1987).

Zearalenon ile kontamine olmuş besinlerle beslenme sonucunda; Prepubertal dişi domuzlarda uterus genişleme, vulva, meme ve meme başlarında şişlik olmuştur. Genç erkek domuzlarda ise meme başlarında şişlik ve testicular atrophy olmuştur (KROGH, 1987).

Çizelge 2. Morfolojik Sınıflamalarına Göre Riskli Gıdalardaki (Mısır, Çavdar ve Çeşitli Tahıllar) En Önemli Toksik Küfler ve Bunların Mikotoksinleri ile Mikotoksikozları (TOPAL, 1993).

Toksik fusarium Türleri	Toksinler	Toksinlerin Etkileri		
		Canlılar	Organlar	Toksikozları
<i>F. graminearum</i>	ZEN	Domuz, İnsanlar Kanatlılar	Hormon sistemi	Östrojenik nekrozlar, meme dokusu ve uterusda ödem
<i>F. culmorum</i>	ZEN	"	"	"
<i>F. graminearum</i>	ZEN Trikotesen	"	" Sindirim ve dolaşım sisteminde, bozukluk	" İltihaplanma, kanamalar, ödem ölüm, dolaşım sistemi bozukluğu
<i>F. moniliforme</i>	ZEN Trikotesen	"	"	"
<i>F. oxysporum</i>	ZEN	"	"	"

HUGHES ve ark. (1991); Overektomizeli ratlarda Lutein hormon (LH) salınımı üzerinde doğal olarak oluşan östrojenlerin akut ve subakut etkilerini araştırmışlardır. Mısır yağı veya susam yağının deri altından enjeksiyonundan 3 gün sonra kan örnekleri toplanmış ve bunun sonucunda ZEN ile ratların LH düzeylerinde değişiklik olmazken, progesteron (8 mg/kg) ile tedavi edilen ratların LH salınımında artış olduğunu bulmuşlardır.

VANYI ve ark. (1994); Hayvansal deneylerde ve domuzlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda perinatal östrojen sendromunun (F-2 Fusariotoksikozis) oluştuğunu bulmuşlardır. Dişi domuz ve balıklarda bu hastalıkta gebe kalma oranı düşüktür. Çok az bir kısmında ise ölü doğum görülür. Gebe dişi domuzların diyetlerinin F-2 toksinini içermesi sonucunda, yeni doğan domuz yavrularında hiper östrojenizme neden olduğu saptanmıştır.

KÜFLERİN GIDALARDA OLUŞTURACAĞI RİSKLERİN ÖNLENMESİ

Kontaminasyonun oluşma noktaları ve gerekse ürün karakterleri gözönüne alınarak, küflerin gıdalara bulaşmalarının veya gelişme ve çoğalmalarının önlenmesi esas alınmalıdır. Ayrıca toksin oluşturmalarında önlenmelidir. Bu önlemler "Dekontaminasyon" önlemleri olarak adlandırılır. Bu önlemler;

1. Küf ve toksin gelişmelerine dayanıklılık gösteren türlerin seçimi ve bölgesel adaptasyonlarının yapılarak, ekimlerinin yaygınlaştırılmalarının sağlanması
2. Hasat öncesi tarla zararlılarının aktivitelerinin ve tarla kontaminasyonlarının önüne geçilmek üzere, tarımsal mücadelenin gereği gibi yapılması
3. Olgunluk dönemleri ve hasat zamanlarının çok iyi ayarlanarak, ileri olgunluk veya erken ve geç hasattan kaçınılması
4. Hasat esnasında belirgin küf üremesi gösterenlerin ayrılmasının ve sağlam ürünle karışmamasının sağlanması, ürünün hasat sonrası yağmurla temasın en aza indirilmesi
5. İyi bir kurutma veya işleme tekniğinin (Pastörizasyon, sterilizasyon veya aseptik işleme vb.) uygulanarak küf gelişmesinin önlenmesi veya belli bir popülasyonun altında tutulmasının sağlanması (tahıllar için %13-14, yağlı tohumlar için %9 nem oranları bu amaçları karşılayacak optimal değerlerdir. Yada ürün karakterine bağlı olarak 70-80°C'de uygulanacak bir pastörizasyon küflerde inaktivasyonu sağlar. Ancak *Byssoschlamys* spp. 99-100°C'lerde elimine edilebilirken SO₂ kombinasyonu ile daha düşük derecelerde inaktive olur).
6. Ürün karakteristiklerine göre; vakum ambalaj, azot atmosferinde ambalaj uygulanması veya kontrolü nem ve gaz atmosferinde (CO₂ ve inert gaz-N₂ gibi) depolanmanın sağlanması
7. Ayrıca yine ürün karakterlerine göre bileşimine katma veya yüzey uygulaması tarzında koruyucu madde, (organik asit veya tuzları, sorbik, propiyonik, asetik asit vb. veya inorganik asit tuzları) ile prezervasyon uygulanabilmesi

8. Depolamada yeterli havalandırma veya sirkülasyonun sağlanması, toksin oluşumu ve küf gelişmesini hızlandıran kondensasyon odaklarından (ıslak cep) kaçınılması ve ani sıcaklık değişimlerinin önlenmesi
 9. Depolardaki küflenmenin inhibisyonu veya enzimatik bozulmalarının önlenmesi için fumigantlarla (propiyonik asit, thiran, sorbik asit) işlem görmelerinin sağlanması
 10. Depo zararlıları olan haşere, fare vb. taşıyıcıların da yok edilmesi yolunda gerekli önlemlerin alınması
 11. Soğukta muhafaza, dondurarak muhafaza veya ışınlama vb. ürünlere göre özgün yöntemlerin seçilmesi
 12. Doğal ve yapay esansiyel yağlar (sarmısak, tarçın vb.) polihidrik alkoller (gliserol, propilen glikol) vb. özel doğal koruyucu maddelerin ürüne göre değerlendirilerek kullanıma alınması gereklidir.
- Bütün bunların yanında işletme hijyeni ve sanitasyon kuralları ihmal edilmemelidir (TOPAL, 1993).

ZEARALENONUN BESİNLERDEKİ LİMİTLERİ

Son yıllarda 50'den fazla ülkede gıdalarda ve besinlerde yasal olarak mikotoksin düzenlemesi yapılmıştır. Bu mikotoksinlerin tolerans düzeylerinin belirlenmesinde çeşitli faktörler vardır. Bunlar;

- * Toksikolojik verilere uygunluk
- * Beslenme durumuna uygunluk
- * Mikotoksinlerin dağılım durumları
- * Analiz metodlarına uygunluk'dur.

ZEN için henüz az sayıda ülke limit belirlemiş olup, bu limitler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Brezilya'da mısır için limit ⇒200 ppb

Romanya'da bütün gıdalar için limit ⇒30 ppb

Rusya'da hububat, bitkisel ve hayvansal yağ için ⇒100 ppb

Belçika'da ise bütün gıdalar için "ZEN içermemesi" koşulu getirilmiştir (VAN EGMOND, 1993).

KAYNAKLAR

- ABDEL, HAFEZ, A.I., SABER, S.M. 1993. Mycoflora and Mycotoxin of Hazelnut and Walnut Seeds in Egypt. Zentralbl. Microbiol. 148 (2) 137-147.
- ABOUZIED, M.M., PESTKA, J.J. 1994. Simultaneous Screening of Fumonisin B1, Aflatoxin by Line Immunoblot. A Computer-Assisted Multianalyte Assay System J.AOAC. Int. 77(2) 495-501.
- ERGÜN, Ö. 1992. Ülkemizde Tüketilen Biralara Enzim İmmünolojik Test Çubukları Metodu ile Zearalenon ve Aflotoksin B1 Kalıntıları Yönünden İncelenmesi. Gıda. 17(6) 409-412.
- HUGHES, C.I., CHAKIALA, M.M. and et al. 1991. Acute and Subacute Effects of Naturally occurring Estrogens on Luteinizing Hormone Secretion in the Ovariectomized Rat: Part 2, Reprod. Toxicol. 5(2) 133-137.
- KIM, J.C., KANG, H.J., LEE, D.H., LEE, Y.W., YOSHIZAWA, T. 1993. Natural Occurrence of Fusarium Mycotoxins in Barley and Corn in Korea. Appl. Environ. Microbiology. 59(11) 3798-3802.
- KROGH, P. 1987. Mycotoxins in Food. Academic Press Limited Harcourt Brace Javonovich. Publisher. Copenhagen. Denmark. 263s.
- ÖZAY, G. 1988. Gıdalarda Mikotoksinlerin Detoksifikasyonu. Gıda 13(2) 137-141.
- ÖZKAYA, Ş, AŞKIN, O. 1994. Mısırdaki Zearalenone Oluşumu Üzerine Araştırmalar. Gıda 19(5) 339-344.
- PARK, K.J., PARK, A.R., LEE, Y.W. 1992. Natural occurrence of Fusarium Mycotoxins of the 1990 Barley Crop in Korea. Food. Addit. Contam. 9 (6) 639-645.
- PETTERSON, H., KIESSLING, K.H. 1992. Mycotoxins in Swedish Grains and Mixed Feeds. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 11(2) 41-43.
- RHEEDER, J.P., SYNDENHAM, 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.
- SAUBOIS, A., NEPOTE, M.C., BASILICIA, J.C. 1992. Incidence of Fusarium Toxins in Corn and Milling by Products. Arch. Latinoam. Nutr. 42(2) 168-172.
- STRATTON, G.W., ROBINSON, A.R., SIMITH, H.C. and et al. 1993. Levels of Five Mycotoxins in Grains Harvested in Atlantic Canada as Measured by High Performance Liquid Chromatography. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 24 (3) 399-409.
- TOPAL, Ş. 1987. Bazı Önemli Mikotoksinler ve Özellikleri. Gıda. 12(5) 283-291.
- TOPAL, Ş. 1993. Gıdalarda Küf Kontaminasyon Riskleri ve Önlemleri. Gıda Sanayinde Mikrobiyoloji. T.B.T.A.K. Yayın no. 124. Gebze. 225s.
- VAN EGMOND, H.P. 1993. Rationale for regulatory Programmes for Mycotoxins in Human Foods and Animal Feeds. Food. Addit. Cont. 10(1) 29-36.
- VANYI, A., BATA, A., GLAVITS, R., KOVACS, F. 1994. Perinatal Oestrogen Syndrome in Swine. Acta. Vet. Hung. 42(4) 433-446.
- YUWAI, K.E., RAO, K.S., SINGH, K., TANAKA, T., UENO, Y. 1994. Occurrence of Nivalenol Deoxynivalenol and Zearalenone in Imported Cereals in Papua. New Guinea. Nat-Toxins. 2 (1) 19-21.