

# Mikotoksinlerin İnsan ve Hayvan Sağlığı Açısından Önemi

Suna DURU — Hilâl ÖZGÜNEŞ

*H.Ü. Eczacılık Fak. Farmasotik Toksikoloji Anabilim Dalı — ANKARA*

## ÖZET

Mikotoksinler besinlerde ve yemlerde oluşturulan küf metabolitleri olup, bunların alınması hastalık ve ölümlere neden olabilmektedir. Bu metabolitlerin temas yoluyla veya yiyeceklerle alınmaları ile oluşan hastalıklara «mikotoksikozlar» denmektedir. Hayvanlarda küf kontaminasyonu ile ilgili hastalıklar yıllardır bilinmesine rağmen, küf metabolitlerinin halk sağlığı için muhtemel zararları yakın zamana kadar anlaşılmamıştır. Literatüre göre, mikotoksinler bütün dünyada gerek insan ve gerekse hayvan hastalıklarında önemli bir rol almaktadırlar.

## Summary :

Mycotoxins are mold metabolites produced in foodstuffs or feeds which can cause illness or death on ingestion. The diseases caused by these metabolites, either by contact or by ingestion, are called mycotoxicoses. Although the toxic diseases in animals associated with mold contamination have been known for decades, the potential public health hazard of mold metabolites was not recognized sooner. It is reported in the literature that mycotoxins have assumed a prominent role in disease problems of both man and animals around the world.

Mikotoksinler besinlerde ve yemlerde oluşturulan küf metabolitleri olup hastalık ve ölüme neden olabilirler. Mikotoksinler yüksek hayvanlar ve bazen de bitkiler ve mikroorganizmalar için toksiktirler ancak bulaşıcı değildirler. Bu toksinlerin alınması ile oluşan hastalıklara «mikotoksikozlar» denmektedir. Mikotoksikozlar, mikozlardan farklıdır. Bunlarda konakçıda mantar üretmesi gerekli değildir. Mikotoksinlerin bu tanımı bazı antibiyotikleri içiyotikler ile mikrotoksinler arasındaki farklılık, günden ziyade bir derece farklılığıdır. Antibiyotikler ile mikotoksinler arasındaki farklılık, konakçıya ve konakçıda bulunan patojen bakteriye olan relatif toksisiteleri ile ilişkilidir.

Antibiyotik tarama programlarının sağladığı bilgi ile, küf metabolitlerinin halk sağlığı üzerindeki zararlarına yakın zamana kadar dikkat edilmemiş olması şaşırtıcıdır. Mikotoksikozlar 1962'lere kadar «ihmal edilmiş hastalıklar» olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

Hayvanlarda küf kontaminasyonu ile ilgili hastalıklar yıllardır bilinir. 1950'lerin ilk yıllarında köpeklerde görülen hepatitis-x ile küflü yemler arasında ilişki kurulmuştur (3). Yine 1950'lerde domuz ve sığırlarda küflü mısırların yenmesine bağlı zehirlenmeler sık bir şekilde görülmüştür (4).

Yem yapımında, saklanması ve işlenmesinde kullanılan gelişmiş yöntemler vaka sayısını azaltmıştır ancak birçok yeni mikotoksik ajan insan ve hayvan sağlığını tehdit etmektedir.

1960 yılında İngiltere'de kümes hayvanları arasında görülen bir salgın hastalık (5) tüm dünyanın dikkatini mikotoksinler üzerine çekmiş ve bunların insan ve hayvan bulaşıcı hastalıklarındaki gerçek rolünü aydınlatmak üzere yoğun çalışmalar yapılmıştır. Bu salgında, Brezilya'dan ithal edilmiş fıstık unundan yapılmış yemlerin yenmesi sonucu 100.000'ün üzerinde hindi yavrusu ölmüştür. Bu dönemde, dünyanın birçok yerinde yapılan laboratuvar çalışmaları ile bazı hayvan türlerinde fıstığa bağlı toksisite gösterilmiştir (6 - 13).

M.I.T. laboratuvarlarında, aktif fraksiyonların izolasyonu, kimyasal tanımı ve sentezi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklere aflotoksinler denmiştir (14). İnce tabaka kromatografi plaklarında verdikleri R<sub>f</sub> değerlerine ve floresansa göre dört ana fraksiyon; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> ve G<sub>2</sub> olarak belirlenmiştir (15). Bu fraksiyonların, toksik ve karsinojenik potansiyellerin hayvan türlerinde önemli farklılıklar gösterdiği daha sonra öğrenilmiştir (16). Bütün hayvan türlerinde, karaciğer hasarı santral odaktır ve birçoğunda değişik fraksiyonların oluşturduğu zararı karaciğer hücresi karsinoması takip eder.

İngiltere'de kümes hayvanlarında görülen akut karaciğer hastalığının nedeninin aflatoksinler olduğunun anlaşılmasından ve laboratuvar hayvanlarında karsinojen etkinin gösterilmesinden sonra «Mikotoksinler insan sağlığını da etkilerler mi?» sorusu sorulmuştur. Bu soruya verilmesi gereken cevap evettir.

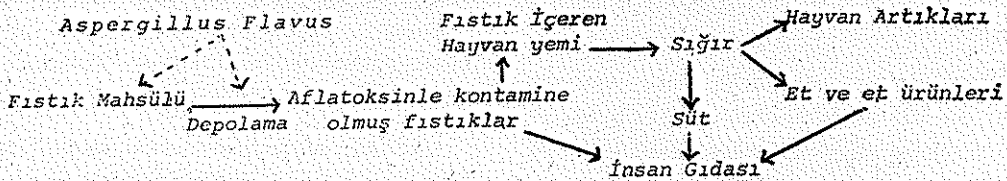
Küflü veya görünümü iyi olmayan yiyecekler genellikle insanlar tarafından yenilmez. Ancak toksin her zaman kendini yiyecek ve içeceklerde böyle uyarıcı işaretlerle belli etmeyebilir. Ayrıca kıtlık ve açlık gibi durumlar kontamine olmuş gıdanın insanlarca yenmesini teşvik etmektedir. Açlığın yanı sıra, gıda seçimi, saklanması, hasat konusundaki bilgisizlikler, pişirmeden sonra gıdaların bekletilmesi bu tür gıdaların alınımını artırmaktadır. Bundan başka, ilkel fermentasyon işlemleri de mikotoksinlerin oluşumunu kolaylaştırmaktadır (1).

Mikotoksinler, tipik bir şekilde, mantar maksimum büyüklüğüne ulaştığı zaman oluşturulmaktadır ve oluşan toksin gıdada veya yemde, mantar öldükten sonra yıllarca kalabilmektedir. Muhtemelen hasattan kısa bir süre sonra oluşmuş aflatoksinin, 12 yıl süre ile depo edilmiş mısırdaki hala bulunabilmesi buna bir örnektir (1).

İnsanların mikotoksinlere duyarlılık derecesini tayin etmek üzere, hayvan denemelerinden elde edilen bulguların insanlara uygulanmasına çalışılmıştır, ancak tür farklılığının anlaşılması bu bulguların değerini kısıtlamıştır. Bunun için en uygun yol, bu bileşiklerde kontamine olmuş gıdalardaki kontaminasyon düzeyinin saptanması ve bu gıdaların tüketimi ile ilgili hastalıkların tip ve şiddetinin gözlenmesidir.

İnsan, hayvan ve mikotoksinle kontamine olmuş ürünler arasındaki ilişki artık iyice anlaşılmış ve bu konuda hiçbir şüphe kalmamıştır.

Şekil 1'de görüldüğü gibi, *Aspergillus flavus* flavusun ziraî ürünlerde gelişmesi, çevresel faktörler uygunsa, aflatoksin oluşması ile sonuçlanır. Oluşan toksin, doğrudan doğruya insanlar tarafından alınabilir veya hayvan yemlerine karışabilir. Sığır, aflatoksin B<sub>1</sub>'i toksik ve karsinojenik M<sub>1</sub> metabolitine % 1 hızla çevirir ve aflatoksin M<sub>1</sub> hayvanın sütünde görülür. Toksinin insanlar tarafından alınması için diğer bir yol, okratoksin A ve domuz eti örneğinde olduğu gibi, et ve et ürünleridir. Ayrıca, tek hücre protein yapımında kullanılan hayvan artıkları yoluyla da mikotoksinler insan gıdalarına geçebilmektedir.



Şekil 1. İnsan, hayvan ve aflatoksinle kontamine olmuş yiyecekler arasındaki ilişki.

Tablo 1'de doğal olarak hayvan yemlerinde bulunan çeşitli mikotoksinler görülmektedir.

Tablo 1(\*) Mikotoksinler Doğal Olarak Bulunumu.

Toksin(ler)	Oluşturulan Mantar	Bulunuşu
Aflatoksin	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>	Mısır, yer fıstığı, pamuk tohumu, çavdar, arpa vb.
Sitrinin	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>P. veridicatum</i>	Buğday, Arpa, yer fıstığı
Ochratoxin A (Okrotoksin A)	<i>A. ochraceus</i> , <i>P. veridicatum</i> , <i>P. cyclopium</i>	Buğday, yulaf pirinc,
Zearalenon	( <i>Fusarium roseum</i> , <i>F. moniliforme</i> , <i>F. nivale</i> , <i>F. oxysporum</i> )	Mısır, süpürge darısı, buğday
Trichothecenes (Trikotesinler)	<i>F. roseum</i> , <i>F. tricinctum</i> , <i>F. nivale</i> )	Mısır, arpa.
Patulin	<i>A. clavatus</i> , <i>P. patulans</i>	Bayat hayvan yemi, Elma
Penisillik Asit	<i>A. clavatus</i> , <i>P. puberulum</i>	Mısır, fasulye
Alternariol, (alternariol monometil eter)	( <i>Alternaria tenuis</i> , <i>A. dauci</i> )	Donmuş, tahıl, bayat hayvan yemi, pecan içi
Tenuazonik asit	( <i>Alternaria tenuis</i> , <i>A. tamarii</i> , <i>Sphaeropsidales</i> sp, <i>Pyricularia oryzae</i> , <i>Phoma sorghina</i> )	Hastalıklı pirinç bitkisi
Ergot alkaloidleri (ergotamin v.b.)	( <i>Claviceps</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Penicillium</i> spp)	Çavdar, enfekte olmuş otlaklar
Sporidesmin	<i>Pithomyces chartarum</i>	Kurumuş otlaklarda % 0,1 spor
PR toksini	<i>Penicillium roqueforti</i>	Bayat hayvan yemi
Kojik asit	<i>A. flavus</i> , <i>A. oryzae</i>	Küflenmiş mısır.

(\*) Lit. 1'den alınmıştır.

Tablo 2'de insanlarda görülen mikotoksikozlar özetlenmiştir.

**Tablo 2. (\*) İnsanlarda görülen ve analitik ve epidemiyolojik bulguların, mikotoksinlere bağlı olduğunu gösterdiği hastalıklar.**

Hastalık	Tür	Materyal	Etiyolojik ajan
Alimentary Toxic Aleukia (ATA)	İnsan	Tahıl taneleri (Ekmek)	Fusarium sporotrichoides.
Dendrodochio toksikozu	At, İnsan	Saman, ot gibi hayvan yemleri (deri teması ve partikül inhalasyonu)	Dendrodochium toxicum
Kashin-Beck hastalığı (Urov hastalığı)	İnsan	Tahıl taneleri	Fusarium sporotrichiella
Stachybotryo toksikozu	İnsan, at ve diğer çiftlik hayvanları	Saman, tahıl taneleri (Deri teması, saman partiküllerinin inh.)	Stachybotrys atra
Kardiyak beriberi	İnsan	Pirinç	Fusarium
Ergotizm	İnsan	Çavdar, tahıl Taneleri	Claviceps purpurea
Balkan nefropatisi	İnsan	Tahıl taneleri	Penicillium
Reye sendromu	İnsan	Tahıl taneleri	Aspergillus
Hepotokarsinoma	İnsan	Tahıl taneleri	Pergillus
Pink rot	İnsan	Kereviz	Sclerotinia sclerotiorum
Onyalai	İnsan	Darı	Phoma sorghina

(\*) Lit. 1'den alınmıştır.

Mikotoksinlerin insanlarda oluşturduğu bazı hastalıkları tartışmadan önce, mikotoksinlerin oluşturduğu veya değiştirdiği bazı biyolojik etkilerden söz edilmelidir.

Mikotoksinlerin yüksek hayvanlardaki biyolojik etkisi seks, tür, suş, çevresel faktörler (1, 17), beslenme durumu (18, 19) ve diğer

kimyasal maddelerle etkileşmeye (20, 21), bağlı olarak değişebilmektedir.

Mikotoksinlerin çoğu spesifik organ veya dokulara etkili olduklarından hepatotoksinler, nefrotoksinler vb. sınıflandırılmaktadırlar. Tablo 3 ve 4'de bazı çok bilinen mikotoksinler ve hedef organları gösterilmiştir.

Tablo 3.(\*) Bazı hepatotoksik mikotoksinlerin toksisitesi

Mikotoksin	Oluşturan Mantar	LD 50, mg/kg <sup>a</sup>
Aflatoksin B <sub>1</sub>	<i>Aspergillus flavus</i>	7.2. (♂, s, p. o.)
	<i>A. parasiticus</i>	6.0. (♂, s, i. p.)
		17.9. (♂, s, i. p.)
Aflatoksin G <sub>1</sub>	<i>Aspergillus flavus</i>	b
	<i>A. parasiticus</i>	
α - amanitin	<i>Amanita phalloides</i> ve diğer bazı <i>Amanita</i> sp.	0.1. (i, p. o., letal)
Sikloklorotin	<i>Penicillium islandicum</i>	0.33 (f, i. p.)
Luteosikrin	<i>P. islandicum</i> ,	40.8 (f, i. p.)
	<i>P. rugulosum</i>	
Maltorizin	<i>Aspergillus oryzae</i>	3 (f)
Phalloidinler	<i>Amanita phalloides</i>	1~2 (i, p. o, letal)
Rubratoksin B	<i>P. rubrum</i> ,	0.36 (s, i. p.)
	<i>P. purpurogenum</i>	6.6 (s, p. o.)
Rugulosin	<i>P. rugulosum</i>	55 (f, i. p.)
		44 (s, i. p.)
Sporidesmin	<i>Pithomyces chartarum</i>	c

Tablo 4.(\*) Hepatotoksik etkinin dışında lezyonlar oluşturan bazı mikotoksinler.

Mikotoksin	Oluşturulan Mantar	LD 50, mg/kg <sup>a</sup>
<b>Nefrotoksinler</b>		
Sitrinin	<i>P. citrinum</i> , <i>P. viridicatum</i>	35 (f, s. c.)
Okkratoksin A	<i>Aspergillus ochraceus</i> ,	20 (s, i. p.)
	<i>P. viridicatum</i> ve diğerleri	
<b>Nörotoksinler</b>		
Sitrovirdin	<i>P. citrea - viride</i>	7.5 (♂, f, i. p.)
		29 (♂, f, p. o.)
Patulin	<i>P. patulum</i> ve diğerleri	15 - 35 (s, f, i. v., i. p.)
Penitrem A	<i>P. crustosum</i> , <i>P. palitans</i>	1.1 (f, i. p.)
Roquefortine	<i>P. roqueforti</i>	15 - 20 (♂, f, i. p.)
Vomitoksin	<i>Fusarium graminearum</i>	—
Genitotoksin	<i>F. graminearum</i> ve diğerleri	
Dermatoksin	<i>A. clavatus</i>	2.6 (s, i. p.)
Cytochalasin E		
Fusarenon X	<i>F. nivale</i> , <i>F. episharia</i> vb.	3.4 (♂, f, i. p.)
Nivalenol	<i>F. nivale</i>	4.0 (♂, f, i. p.)
PR toksini	<i>P. roqueforti</i>	11 (s, i. p.), 115 (s, p. o.)
T <sub>2</sub>	<i>F. tricinctum</i> vb.	3.8 (s, p. o.), 3.04 (f, i. p.)

(\*) Lit. 1'den alınmıştır.

a : ♂ : Erkek, ♀ : dişi, i : İnsan, f : fare, s : sıçan, i.p. : İntraperitoneal enj., i.v. : intravenöz enj., p.o. : oral besleme veya intübasyon, sc : subkutan.

b : Aflatoksin B<sub>1</sub>, 1 günlük ördek yavrularında ve alabalıkta yaklaşık olarak aflatoksin G<sub>1</sub>'in 2 katı kadar toksiktir.

c : Hayvan türlerine bağlı olarak değişir, koyun en duyarlı olanıdır.

Mikotoksinler hedef organda görülen ana lezyona göre sınıflandırılırlarsa da, aynı zamanda diğer organ ve dokularda da zarar oluşturabilir. Örneğin rubratoksin B, hepatik zarar oluşturduğu gibi aflatoksin B<sub>1</sub> ve sterigmatositin gibi renal lezyonlar da oluşturur. Bu nedenle spesifik bir mikotoksikozu tanımlarken, patolojik lezyonlara ek olarak, mikotoksinin yiyecekte ve dokuda da tanınması gerekir (1).

Mikotoksinler teratojen, mutajen ve karsinojenlerdir. Bu etkiler hayvanlarda türden türe farklılık göstermektedirler ve insandaki etkiler her zaman hayvan modellerinden veya yapı - aktivite ilişkisine dayanarak tahmin edilememişlerdir (1).

Aflotoksin B<sub>1</sub> bilinen en kuvvetli doğal karsinojendir (1). Aflatoksinler sıçan, ördek yavrusu, alabalık, fare, hamster ve maymunlar için karsinojenlerdir (1, 18, 22, 23). Bu toksin esas olarak hepatoselüler karsinoma oluşturur, ancak bazı sıçan türlerinde renal adrenokarsinomalar da bildirilmiştir. Düşük düzeyde vitamin A ve aflatoksin B<sub>1</sub> verilen sıçanlarda kolon tümörleri görülmüştür. Sütte sık görülen aflatoksin M<sub>1</sub> metabolitinin, alabalıkta karaciğer oluşturma potansı, aflatoksin B<sub>1</sub>'in % 39'u kadardır. Sterigmatocystin, sitrinin ve okratoksin A gibi bazı diğer mikotoksinlerin deney hayvanlarında tümör oluşturdukları bildirilmiştir (1).

Mikotoksinlerin prenatal etkileri ilk defa 1964'de Le Breton ve arkadaşları (24) tarafından aflatoksin B<sub>1</sub> için bildirilmiştir. Bunu aflatoksin B<sub>1</sub>, okratoksin A, rubratoksin B, T-2 toksini, cytochalasin D, (sitokalsin D) ve bazı ergot alkaloidlerinin deney hayvanlarında teratojen olduklarına dair raporlar takip etmiştir, ancak mikotoksinlerin çoğu teratojen etkileri yönünden taranamışlardır (1).

Bir mikotoksin grubu olan «trichothecene» (trikotesin)'ler deriye uygulandıklarında deri soyulması, irritasyon, kanama gibi dermal lezyonlar oluştururlar. Cephalosporium, Fusarium, Myrothecium, Trichothecium, Trichoderma, Verticilliumsporium ve Stachybotrys'lerin değişik türleri tarafından oluşturulan bu mikotoksinlerin antibiyotik, sitotoksik ve nörotoksik (emetik) etkileri de vardır. Bazı salgınlarda,

şüphelenilmiş numunelerden T-2 toksini izole edildiğinden beri Alimentary Toxic Aleukia (ATA) hastalığında en azından bir «trichothecene»nin yer aldığı düşüncesi vardır (25, 26). Son zamanlarda bu bileşiklerin antikarsinojen etkileri bildirilmiştir ve bunların ilaç olarak kullanılabileceklerine dair ümitler vardır. Bu nedenlerle trichothecene'lerin aflatoksinlerden daha önemli oldukları kabul edilmekte ve mikotoksikolojinin en önemli konusu sayılmaktadırlar (26).

Mikotoksin - immün sistem etkileşmeleri incelenmiş ve esas olarak mikotoksinlerin nonspesifik humoral maddeleri ve fagositik olayları etkiledikleri belirtilmiştir. Aflatoksinler, T lenfositlerinin fonksiyonu ve gecikmiş hipersensitiviteyi de içeren bazı hücresel immün mekanizmaları etkilemektedirler (1).

Bazı araştırmacılar tarafından Krebs siklusu enzimlerinin mikotoksinler tarafından inhibe olduğu bildirilmiştir (27). Aflatoksin B<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> ve M<sub>1</sub> (28 - 30), okratoksin A (31, 32), rubratoksin B (27) ve patulinin (33) farklı hayvan türlerine ait doku homojenatlarında oksijen kullanımını inhibe ettiklerinin gösterildiği invitro çalışmalar buna kanıt teşkil etmektedir.

Mikotoksinler karbonhidrat ve lipit metabolizmasını da içeren diğer bir seri biyolojik fonksiyonları etkilemektedirler (34 - 38). Mikotoksinlerin nükleik asit ve protein sentezi üzerine etkileri konusunda birçok rapor yayımlandı ise de, aflatoksin B<sub>1</sub> için bile spesifik mekanizmalar konusunda görüş birliği yoktur. Birçok mikotoksin protein sentezini inhibe etmektedir (26, 39).

Küflerle oluşan toksisite yeni anlaşılıyor da, bilinen en eski gıda kaynaklı hastalıklardan biri bir küf enfeksiyonudur. Ergot zehirlenmesi veya ergotizm olarak asırlardır bilinen bu hastalık Avrupada yüzlerce insanın ölümüne yol açmıştır. Avrupa ve Amerika'da 19. Yüzyıla kadar görülmüş ve yaygın şekilde en son 1920 ve 1930 yıllarında Rusya'da görülmüştür (18, 22).

Daha az bilinen bir mikotoksikoz olan kardiyak beriberi 17. ve 18. yüzyıllarda Japonya'da sık görülmüştür, şimdi bu ülkede ender ola-

rak görülmektedir. Akut kardiyak beriberi ile küflenmiş pirinç arasında bir ilişki olması kuvvetle muhtemeldir, bu hastalık hükümet tarafından pirinçlerin kontrolünden sonra ortadan kalkmıştır. Vitamin B<sub>1</sub>'in beriberiye neden olduğu kabul edilirse de, bu sendromda vitamin B<sub>1</sub>'in sadece yardımcı faktör olduğu görülmektedir. Beriberi vakalarında postmortem çalışmalar, erkeklerde karaciğerdeki vitamin B<sub>1</sub> düzeylerinin yeterli olduğunu göstermiştir (1, 22).

Alimentary Toxic Aleukia (ATA) adı ile bilinen sendrom, II. Dünya savaşı sırasında Rusya'da görülmüş ve yüksek oranda ölüme yol açmıştır. Savaş şartları ve işgücü eksikliği nedeni ile buğday hasadının gecikmesi bu duruma yol açmıştır ve kış etkilerine fazlaca maruz kalmış buğday toksinin kaynağıdır. Kötü beslenme hastalığının etkilerine duyarlılığı artırmaktadır. Toksinin oluşması, diğerlerinden biraz farklı şekilde, sıcaklık donma noktasının altına düştüğünde gerçekleşmektedir (1, 22, 26).

Mikotoksinlerin insan karaciğer kanserinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Karaciğer kanseri, nemli ve sıcak bölgelerde ve nisbeten ilkel toplumlarda yüksek insidense sahiptir. Birçok ülkede görülen karaciğer hastalıkları ve özellikle karaciğer kanseri aflatoksinlerin diyetle alımı ile ilgili görülmektedir. Uganda (40, 41), Kenya (42), Güney Doğu Asya (43, 44) ve Hindistan'da (45, 47) bu şekilde raporlar verilmiştir. Beslenme durumunun mikotoksinlere duyarlılıkta rol oynaması beklenebilir (18). Normal ve hafif B vitamini eksikliği olan sıçanlara düşük miktarda aflatoksin B<sub>1</sub> verilmiş ve eksik diyetle beslenmiş

hayvanlarda 6 ay sonra karaciğer kanseri işaretleri görülürken, dengeli beslenenlerde böyle bir durum görülmemiştir. 12. ayda, eksik diyetle beslenenlerin hepsi kanseri yakalanırken, normal diyet alan sıçanların sadece yarısında tümörler gelişmiştir. Vitamin A eksikliği olan ve aflatoksin B<sub>1</sub>'li diyet verilmiş sıçanlarda ise, normal diyetle beslenen sıçanlarla aynı sıklıkta karaciğer kanseri gelişirken, bunlarda aynı zamanda kolon tümörleri de görülmüştür.

Ensefalopati ve organların yağlı dejenerasyonu (EFDV) veya Reye Sendromu, ilk defa 1963'de (48) tanımlanmış ve infant ve çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olduğu farkedilmiştir. Reye sendromu Tayland'ta sık görülmüş ve bu hastalıktan ölen çocukların dokuları, vücut sıvıları ve hastalık öncesi yedikleri gıda maddelerinden aflatoksinler ve metabolitleri izole edilmiştir (1, 43). Benzer vakalar Çekoslavya'da da görülmüş ve 29 hastanın karaciğer dokusunda aflatoksin bulunmuştur (1). A.B.D.'de Chaves-Carballo ve arkadaşları (49), Reye sendromundan ölen 15 yaşındaki bir kızın karaciğerinde aflatoksin metabolitini belirlemişlerdir.

Campbell ve Stoloff (50), primatlarda akut aflatoksikoz için gereken doz düzeyini kullanarak, aynı etkiyi oluşturacak insan gıdalarındaki kontaminasyon düzeyini hesaplamışlardır. Bu yolla 1.7 mg/kg aflatoksin düzeyine sahip gıdayı yiyen kişilerde kısa zamanda ciddi karaciğer hasarı gelişeceği sonucuna varılmıştır. Tablo 5'de aflatoksin zehirlenmesinden şüphelenilmiş birkaç vakada, yenilmiş gıdalardaki kontaminasyon düzeyi gösterilmektedir.

**Tablo 5.<sup>(\*)</sup> İnsan toksikozlarına neden olduğundan şüphelenilmiş gıdalardaki aflatoksin düzeyleri.**

#### Aflatoksin Kontaminasyonu

Haşlanmış Pirinç	(6 mg/kg)
Pişmiş mısır	(± 2 mg/kg)
Pişmiş manyok	(1.7 mg/kg)
900 öğün	(0 - 1.5 mg/kg)
Fıstıklı yiyecek	(0.3 mg/kg)
Fıstıklı yiyecek	(0.015 mg/kg)

(\*) Lit. 1'den alınmıştır.

#### Sonuçlar

Akut EFDV Ölüm
Hepatitis 400; ölüm 100.
Bir ölüm
Yaygın toksik hepatitis
Hint çocukluk devresi sirozu
Etki görülmemiş

Yugoslavya, Romanya ve Bulgaristan'da Tuna nehri yakınlarında yaşayan halkın endemik bir hastalığı olan Balkan nefropatisinin mikotoksinlerle ilgili olduğu yolundaki epidemiyolojik kanıtlar artmaktadır. Krogh ve arkadaşları (51), endeminin görüldüğü bir köyden alınan yiyeceklerin % 8-20'sinin domuzların ve kümes hayvanlarının iyi bilinen bir nefrotoksini olan okratoksin A içerdiğini bildirmişlerdir.

Doğu Rusya'da ve Urov nehri kıyısında yaşayan kazaklarda, Kuzey Çin'de ve Kuzey Kore'de görülmüş olan Kashin-Beck hastalığının, Afrika'nın bazı bölgelerinde görülen ve bir çeşit trombositopenik purpura olan Onyalai hastalığının, Fusarium toksisitesi, Yellow-Rice sendromu ve Hint poliürisi gibi bazı sendromların mikotoksinlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (9, 22).

Bütün bu bulgular dünyanın değişik bölgelerinde büyük insan topluluklarının, özellik-

le aflatoksinler olmak üzere mikotoksinlerle doğal olarak kirlenmiş gıdaları tükettiklerini göstermektedir. Çocuklar özellikle duyarlı olan gruptur. Kişinin yaşına alınan toksin düzeyine, maruz kalma süresine bağlı olarak cevap akut veya kronik etkiler şeklinde olmakta, ölümler de görülmektedir. Şurası açıktır ki, insan ve hayvan hastalıklarında mikotoksinler belirgin bir rol oynamaktadırlar ve epidemiyologlarla araştırmacılar tarafından bu konuya daha çok dikkat gösterilmesi istenmektedir.

Gıdalarda mikotoksinleri kontrol için en iyi yolun bunların oluşumunu önlemek olduğu belirtilmiş, zararlı olabilecek mantarların üremesini önleyecek tedbirlerin alınmasının gerekli olduğu bildirilmiştir. Bu tedbirler; yetiştirme, hasat, taşıma ve depolama sırasında ürün kalite kontrolünü de içermelidir ve bunlardan belki de en önemlisi, hasattan sonra nem düzeyini mantarın üremesini önleyecek düzeye düşürmektir.

#### KAYNAKLAR

1. A. Wallace Hayes, Clin. Toxi., 17 (1), 45 (1980).
2. Bernard H. Armbrrecht, Res. Rew., 41, 13 (1971).
3. J.W. Newberne, W.S. Bailey, H.R. Seibold, J. Am. Vet. Assoc., 127, 59 (1955).
4. J.E. Burnside, W.L. Sippel, J. Forgacs, M.B. Atwood, E.R. Doll, Am. J. Vet. Res., 18, 817 (1957).
5. R. Allcroft, R.B.A. Carnaghan, Chem. Ind., 2, 50 (1963).
6. F.G. Clegg, H. Bryson, Vet. Rec., 74, 992 (1962).
7. R.M. Loosemore, J.D.J. Harding, Vet. Rec., 73, 1362 (1961).
8. R.M. Loosemore, L.M. Markson, Vet. Rec., 73, 813 (1961).
9. C.C. Wannop, Avian Dis., 5, 371 (1961).
10. P.M. Newberne, W.W. Carlton, G.N. Wogan, Pathol. Vet., 1, 105 (1964).
11. P.M. Newberne, R. Russo, G.N. Wogan, Pathol. Vet., 3, 331 (1966).
12. H. de Iongh, R.O. Vles, J.G. van Pelt, Nature, 202, 466 (1964).
13. M.C. Lancaster, F.P. Jenkins, J.M. Philp, Nature, 192, 1095 (1961).
14. T. Asao, G. Buchi, M.M. Abdel-Kader, S.B. Chang, E.L. Wick, G.N. Wogan, J. Am. Chem. Soc., 87, 882 (1965).
15. G.N. Wogan, P.M. Newberne, Cancer Res., 27, 2370 (1967).
16. P.M. Newberne, W.H. Butler, Cancer Res., 29, 236 (1969).
17. E. Epstein, M.P. Steinberg, A.I. Nelson, L.S. Wei, J. Food Science, 35, 389 (1970).
18. Paul M. Newberne, Environ. Health Perspect., 9, 1 (1974).
19. Paul M. Newberne, A.E. Rogers, Nature, 229, 63 (1971).
20. P.M. Newberne, C.E. Hunt, G. Wogan, J. Exptl. Molec. Pathol., 6, 285 (1967).
21. A.E. Mv Lean, A. Marshall, J. Brit. Exptl. Pathol., 52, 322 (1971).
22. P.M. Newberne, Clin. Toxi., 7 (2), 161 (1974).
23. E. Albert, A.S. Hanssen, B. ajagopolan, Arch Environ. Health, 20, 723 (1970).
24. E. Le Breton, C. Frayssinet, C. Lafarge, A.M. De Recondo, Food Cosmet. Toxicol., 2, 675 (1964).



25. C.J. Mirocha, S. Pathre, *Appl. Microbiol.*, 26, 719 (1973).
26. J.B. Rodricks, C.W. Hesseltine, M.A. Mehlman, *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pethadox, Park Forest South, Illinois, 1977, 345-364.
27. A.W. Hayes, C.J. Hannan, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 25, 30 (1973).
28. W.P. Doherty, T.C. Campbell, *Chem. - Biol. Interact.*, 7, 63 (1973).
29. M.R. Pai, N.J. Bai, T.A. Venkatasubramanian, *Chem. - Biol. Interact.*, 10, 123 (1974).
30. D. Svoboda, H. Grady, J. Higginson, *Am. J. Pathol.*, 49, 1023 (1966).
31. J.H. Moore, B. Truelove, *Science*, 168, 1102 (1970).
32. H. Meisner, S. Chan, *Biochemistry*, 13, 2795 (1974).
33. A.W. Hayes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41, 165 (1967).
34. R.C. Shank, G.N. Wogan, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 9, 467 (1966).
35. A.W. Hayes, B.J. Wilson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 17, 481 (1970).
36. S. Suzuki, T. Satoh, *Jpn. J. Pharmacol.*, 23, 425 (1973).
37. H.T. Tung, W.E. Donaldson, P.B. Hamilton, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22, 97 (1972).
38. Y. Ueno, *Pure Appl. Chem.*, 49, 1737 (1977).
39. H.V. Gelboin, J.S. Wortham, R.G. Wilson, M. Friedman, G.N. Wogan, *Science*, 154, 1205 (1966).
40. M.E. Alpert, M.S.R. Hutt, C.S. Davidson, *Am. J. Med.*, 46, 794 (1969).
41. M.E. Alpert, M.S.R. Hutt, G.N. Wogan, C.S. Davidson, *Cancer*, 28, 253 (1971).
42. F.G. Peers, C.A. Linsell, *Br. J. Cancer*, 27, 473 (1973).
43. R.C. Shank, C.H. Bourgeois, N. Keschamras, P. Chandaumol, *Food Cosmet. Toxicol.*, 9, 501 (1971).
44. R.C. Shank, G.N. Wogan, J.B. Gibson, A. Nondasuta, *Food Cosmet. Toxicol.*, 10, 61 (1972).
45. P. Robinson, *Glin. Pediatr.*, 6, 57 (1967).
46. I. Amla, C.S. Kamala, G.S. Gopalakrishna, A.P. Layaaraj, V. Screenivasamurthy, H.A.B. Paria, *Am. J. Clin. Nutr.*, 24, 609 (1971).
47. K.A. Krishnamachari, V.R. Nagarjan, R.V. Bhat, T.B.G. Telak, *Lancet*, 1061 (May 10, 1975).
48. R.D. Reye, G. Morgan, J. Baral, *Lancet*, 2, 74 (1973).
49. E. Chaves - Carballo, R.D. Elifson, M.R. Gomez, *Mayo Clin. Prof.*, 51, 48 (1976).
50. T.C. Campbell, L. Stoloff, *J. Agric. Food Chem.*, 22, 1006 (1974).
51. P. Krogh, V. Halb, R. Plestina, S. Ceovic, *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, B, 85, 238 (1977).