

**YEM VE BESİNLERDEKİ MİKOTOKSİNLER:
İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞI İÇİN ÖNEMLERİ**

Sezai Kaya*

Mycotoxins in feeds and foods and their significance on human and animal health.

Summary: *The goal of this article is to review the potential hazards due to mycotoxins on human and animal health. As known, feeds and foods are frequently contaminated with molds producing mycotoxins during harvesting, storage, processing and handling before consuming by human and animals. In this review, it was discussed that the factors capable of affecting moldy and mycotoxin contamination of these products and hygienic quality of those substances. On the other hand, it was reported that individually acute and chronic poisoning arised from mycotoxins on animals and potentially risks of their carcinogenity, particularly, on humans. In feeds and foods, the acceptable tolerance levels of mycotoxins permitted to be found were mentioned. In addition, it was given the mycotoxin levels caused the loss of production on animals. Finally, the diagnosis, treatment, prevention and control of mycotoxin poisonings were described.*

Özet: *Bu makalenin amacı insan ve hayvanlarda mikotoksinlerden ileri gelen potensiyel tehlikeler incelendi. Bilindiği gibi, yem veya besinler insan ya da hayvanlar tarafından tüketilmeden önce harmanlama, depolama, çeşitli işlemler ve taşıma esnasında sıkça mikotoksin oluşturan mantarlarla bulaşırlar. Bu makalede, yem ve besinlerde küflenme ve mikotoksin oluşumunu teşvik eden faktörleri ile küflenmiş maddelerin hijyenik kaliteleri, bu tür maddeleri tüketme durumundaki insan ve hayvanlarda, karsinogenik risk de dahil, akut ve kronik zehirlenme yönünden önemleri, yem ve besinlerde bulunmasına izin verilen mikotoksin düzeyleri ile mikotoksin zehirlenmelerinin tanı, sağıtım, önleme ve kontroluna ilişkin bilgiler verildi.*

* Doç. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Giriş

Herhangi bir hayvancılık işletmesinde başarı, işletmenin niteliğine göre yöreye uygun ırkın seçilmesi, yeterli ve dengeli beslenme, iyi bir bakım ve hastalıklarla yapılan koruyucu mücadele ile elde edilebilir. Bunların herhangi birindeki eksiklik veya yetersizlik işletmenin başarısını ve dolayısı ile ekonomisini önemli biçimde etkiler. Hayvanlara verilen yemin bileşimine giren maddelerin çeşitliliği ve miktarı kadar bunların hijyenik kaliteleri de önem ve toplum sağlığı dikkate alındığında belki daha çok önem taşır. Zira, yemlerden kaynaklanan çok çeşitli zehirleyici faktörler arasında mantar invazyonları ve dolayısıyla mikotoksinlerden ileri gelen yem ve besin kirlenmeleriyle sıkça karşılaşmaktayız. Bu kirlenmelerin doğurduğu olaylar hayvanlarda özellikle subklinik olarak farkına varılmadan seyretmesi sonucu gerek toplum sağlığı, gerekse hayvan sağlığı ve ekonomik işletmecilik yönlerinden günümüzde üzerinde en çok durulması gereken konuyu oluşturur. Çünkü, yem ve besin maddeleri üretim-tüketim zinciri arasındaki herhangi bir aşamada uygun biçimde harmanlanıp, saklanmadıklarında kolaylıkla mantar invazyonlarına maruz kalarak bozulur veya mikotoksinlerden dolayı zararlı bir nitelik kazanır.

Bilindiği gibi önceden, üreyen mantarların besin veya yemlerin sadece görünüşünde organoleptik bir değişiklik yaptığı düşünülerek küflü kısımların atılması ile kalan az küflenmiş olanların insanlar, ileri derecede küflenmiş olanların da hayvanlar tarafından tüketilmesinde önemli bir sağlık sakıncası doğurmayacağı sanılırdı. Ama, 1960'ın yıllarda İngiltere'de özellikle kanatlılarda karşılaşılan ve daha sonra sürdürülen çalışmalar (1, 5, 49, 57, 68) bu genel kanaati değiştirmiş, yem ve besinlerin mikotoksinlerle kirlenmesinin sanıldığı aksine çok ciddi boyutlarda doğal bir kirlenme sorunu oluşturduğunu göstermiştir.

Günümüze kadar varlığı ortaya konan mantar türlerinden 250 kadarının (% 0.25) mikotoksin oluşturduğu ve bunlar içinde 20—25 mikotoksin çeşidinin yem ve besinlerde doğal kirletici olarak buldukları ve anılan besinleri tüketme durumunda olan, özellikle hayvanlarda olmak üzere insanlarda sıklıkla zehirlenmelere sebep oldukları anlaşılmıştır (6, 57, 59, 64, 71). Ayrıca, mikotoksinlerle bulaşık yemleri yiyen hayvanların besinlerine geçen ve bu şekilde insanlara intikal edebilen mikotoksin kalıntıları, ki bazılarının çok küçük miktarlarda dahi karsinojenik, ökströjenik etkilerinin olması, toplum için çok geniş boyutlu potensiyel bir tehlike kaynağı oluşturur.

Doğal kirletici olarak besin ve yemlerden ayrılmış, insan ve hayvan sağlığı bakımından önem taşıyan mikotoksin çeşitlerinin başlıcaları şunlardır: *aflatoksinler*, *okratoksinler*, *zearalenon*, *strinin*, *patulin*, *penisillik asit*, *sterigmatosistin*, *PR toksin*, *kojik asit*, *trikotesenler* (*T-2 toksin*, *deoksinivalenol*, *nivalenol*, *diasetoksiskirpenol*), *sporidesmin*, *ergot alkaloidleri*, *alternariol*, *tenuazonik asit*, *steroviridin*, *rubratoksinler*, *luteoskyrin*, *sikloklorotin*, *slaframın*, *rugulosin*, *tremorin-A*, ve *okzalik asit* (8, 31, 57, 59).

Sıralanan bu mikotoksin çeşitleri arasında hemen tüm hayvan türleri ve insanlar için zehirli olmaları, ayırım gözetmeksizin her çeşit yem ve besin maddesinde yaygın kirlenmeye yol açmaları, maymunların da aralarında bulunduğu bir çok hayvan türünde karsinojenik, ve insanlar için potansiyel karsinojen olmaları, küflü yemleri yiyen hayvanların et ve diğer ürünlerinde kalıntılarına rastlanması sebepleriyle aflatoksinler halen, özellikle epidemiyolojik karsinojen olabilmeleri başta olmak üzere, yoğun biçimde araştırılan en önemli mikotoksin grubunu oluştururlar (30, 32, 60, 64, 65, 67).

Bu derleme kapsamında, yem ve besinlerde insan ve hayvan sağlığı yönünden sakınca taşıyan toksijenik mantarların gelişmesi, mikotoksin şekillenmesini etkileyen faktörler, kirlenmiş besin ve yemlerin hijyenik kaliteleri, bireysel olarak hayvanlardaki akut ve kronik mikotoksin zehirlenmeleri ile insanlar için potansiyel tehlikeleri, hayvanlarda özellikle verim azalmasına yol açabilen yemlerdeki mikotoksin düzeyleri, mikotoksin zehirlenmelerinin tanı, sağıtım, önlenmesi ve kontrolüne değinilecektir.

Mantarlarla kirlenme ve mantarların gelişmesi ile mikotoksin şekillenmesini etkileyen faktörler

Yem ve besin maddelerindeki mantarların önemli bir kısmı onlarda saprofit bir yaşam sürdürür. Bu mantarlar bitki ve hayvan hücrelerinin yüzeyi yada içinde yaşarlar; onlara tozlu, lifli bir görünüm kazandırır. Olay, besin ve yemlerin *küflenmesi* genel terimiyle bilinir.

Bitkisel kaynaklı besinler ve dolayısıyla yemlerin küflenmesine yol açan mantarlar başlıca üç kaynaktan gelirler (63): Birincisi bitkinin büyüüp gelişmesi sırasında onda bitki paraziti olarak yaşayan *Fusarium*, *Cladosporium*, *Claviceps purpurea*, *Helminthosporum* ve *Pullularia* türleri; ikincisi hasat sonucu kirletici olarak bitkiye yansıyan ve tarla mantar florasından nisbeten düşük sıcaklık (20°C) ve rutubet derecelerindeki (% 60) ambar şartlarına alışmış *Aspergillus* ve *Penicil-*

lium türleri ve üçüncüsü depolanma şartlarında daha iyi gelişen *Fusarium*, *Sardaria*, *Populaspota* ve *Chaetomium* türü mantarlardır.

Küflenme tümüyle mantar sporlarının yayılmasıyla ilgilidir. Sporların yayılması genellikle hava (kuru veya kserofor sporlar) ve su (ıslak, rutubetli, sıcak çevrede gelişen sporlar) ile olmaktadır. Mantar sporları çoğalmaları için uygun olmayan şartlarda yıllarca canlı kalabilirken, çoğalmalarını uygun kılan ortamlarda hızlı biçimde üreyebilirler (10¹²). Dolayısıyla patlama niteliğindeki bu son çoğalma besin ve yemlerin bozulması yanında, mikotoksinlerle kirlenmelerine de yol açar (6, 63).

Mantarların gelişmesi ve mikotoksin oluşumu ortam ve yem ile besin maddelerinin rutubet içeriği, ısı, havalandırma, tane besinlerde mekanik hasar, pH ve birçok faktörden etkilenir.

Mantarların gelişip, üremesi için en önemli faktörler rutubet ve ısıdır. Mantarların üremeye başladıkları kritik nem genellikle % 9'dur (70). Yani nem oranı bakımından bu düzeyin altına kadar kurutulan yem ve besinlerde küflenme riski yok gibidir. Ancak, saha ve depo şartlarında anılan maddeleri bu düzeyin altına kadar kurutup saklamak çok zordur. Normalde, ortalama % 13—16 arasında rutubet bulunan hayvansal yemler, ısı ve havalandırma da uygun olduğu takdirde, büyük ölçüde küflenme riskiyle yüz yüzedirler. *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi ambar küfleri % 13—18 oranında rutubetli olarak depolanan besinlerde veya depo yada ortam nisbi rutubet düzeyi % 50—60 üzerinde olduğu hallerde çok çabuk ürerler (33, 37).

Mantarlar genellikle 20—30°C arasında iyi ürerler (31). Aflatoksin oluşturan mantarlar 10—45°C arasında, ve optimum 30°C'de gelişirler (70). *Fusarium*, *Cladosporium* ve *Aspergillus glaucus* gibi mantarlar 0°C'in altında bile yavaş biçimde gelişebilirler (63). *Penicillium viridicatum* 5—10°C'de okratoksin-A oluşturabilir. Bunun sonucu özellikle soğuk iklimin hüküm sürdüğü bazı ülkelerdeki besin ve yemler yoğun ve yaygın biçimde okratoksinlerle kirlenebilmektedir (67). Ortam ısısı mantarların gelişmesi yanında mikotoksin sentezlenmesi ve sentezlenen mikotoksin metabolit cinsini de etkiler (55).

Yem ve yem hammaddeleri ile besin çeşidi de, genellikle toksijenik mantarların gelişmesinde ve mikotoksin sentezlenmesinde etkili olmaktadır. Ancak, özellikle aflatoksin oluşturan mantarlar için bir substrat bağımlılığı söz konusu değildir. Dolayısıyla bu mantar türleri hemen her çeşit maddede üreyebilir ve mikotoksin sentezleyebilirler

(71). Bunun sonucu mısır, arpa, yulaf, pirinç, darı gibi ürünlerle pamuk tohumu, soya fasulyesi, yer fıstığı, fındık ve ayçiçeği gibi yağlı tohumlar ve dolayısıyla bunlardan hazırlanan besin ve karma yemler sıklıkla mantar invazyonuna uğrayarak mikotoksinlerle kirlenebilirler (5, 30, 32, 49, 57, 64).

Mantarlar erobiktirler. Ancak, üremeleri ve mikotoksin sentezlemeleri için oksijene olan ihtiyaçları bakımından mantar türleri arasında önemli bir ayrım vardır. Ortamdaki oksijen düzeyinin % 45'den % 1'e kadar azalması *As. flavus*'un gelişmesini ve sonuçta aflatoksin oluşumunu önemli ölçüde düşürür (37). Karbondioksit yoğunluğunun artması da aynı yönde etki gösterir (34).

Basınç ve çizilmeden dolayı tane ve tohumlarda meydana gelebilecek çatlak, çizik ve kırılmalar mantar infestasyonunu kolaylaştırır. Bunun için hasat ve onu izleyen işlemler esnasında tanelerin zedelenmemesine önem verilmeli ve mümkünse az hasara sebep olabilen teknikler kullanılmamalıdır (70).

Diğer yandan, mantarların geliştiği ortamın bileşimi, pH'sı, mantarların gelişmesini teşvik yada inhibe edebilen maddelerin bulunması, ortamda birden fazla parazit veya mantarın bulunması ve zaman, mantarların üremesi ve mikotoksin oluşumunu etkileyebilmektedir (63).

Küflenmenin besin ve yemlerin hijyenik kalite ve besleyici değerine etkisi

Küflenme ile besin ve yemlerde gözle görülebilen şekil ve renk değişiklikleri yanında, ortamda gelişen mantar florasına bağlı olarak oluşan enzimatik ve kimyasal nitelikli reaksiyonlar sonucu hızlı bir bozulma başlar.

Küflenme bir yandan bitki tohum ve tanelerinin üreme gücünü azaltırken, üreme gücü zayıflamış maddelerin korunma ve depolanmaları zorlaşır ve dolayısıyla diğer yandan da onlarda mantar invazyonu kolaylaşır. Ayrıca, mantarlar üzerinde üredikleri ortama mikotoksinler yanında enzimler de salgılar. Salıverilen bu enzimler besin maddelerinin şeker, protein ve yağlarını parçalayarak, onların bozulmasına önder olabilir. Mantarlar ortam oksijenine bağımlı bir yaşam sürdürdüklerinden, oluşan enzimatik reaksiyonlar sonucu üreme ortamlarında gaz, su, ısı ve çeşitli organik maddeler şekillenir. Mantar kolonilerinin üreme ve gelişmelerine paralel olarak enzimatik olayların şiddeti ve hacmi artar. Bu olaylara bağlı olarak besin ve yemlerin ısı çok yükselir (50°C'ye kadar). Böylece, uçucu maddelerin kaybına bağlı

olarak besinler kuru madde ve su kaybederler; belirgin organoleptik parçalanmaya uğrarlar, besin ve teknolojik özelliklerini yitirebilirler (6, 63, 68).

Aşağıda, konumuz olan mikotoksinler ve bunların yol açtığı mikotoksikozlar, özellikle hayvancılık işletme ekonomisi ve toplum sağlığı yönlerinden ayrı ayrı kısaca incelendi.

Aflatoksinler: Özellik ve kaynakları: Aflatoksinler *A. flavus*, *A. parasiticus* ve çeşitli toksijenik *Aspergillus* türleri ile bazı *Penicillium* ve *Rhizopus* türleri tarafından hazırlanan mikotoksinlerdir. Aflatoksin terimi Aflatoksin B₁, B₂, G₁, G₂, M₁, M₂ olmak üzere altı ana bileşiği kapsar. Ayrıca, bunlarla birlikte gerek küflü kültürlerden, gerekse hayvan vücudundan elde edilmiş metabolitleri ile (B_{2a}, G_{2a}, P₁, Q₁ ve aflatoksikol gibi) sayısı 17'yi bulmaktadır. Yem ve besinlerde en sık bulunanı B₁'dir. G₁ ve G₂ seyrek bulunur. Bazan mısırlarda B₁, B₂ yanında çok düşük miktarlarda M₁'de bulunur. M₁ ve M₂ sütle çıkarılan türevleridir (25, 31, 32, 38, 57, 67, 71).

Bazı ülkelerdeki yem ve besinlerde aflatoksinlerin rastlantı sıklığı ve toplam düzeyleri ppb olarak şöyledir: Amerika 943 / 10212, 5–15000; Fransa 111 / 383, 10–4500; Danimarka 85 / 172, 5–3365; İsveç 10 / 10, 12–28400; Norveç, 10–3003; Finlandiya 28 / 40, 10–4056; Polonya 39 / 56, 0–2000; Almanya 45 / 100, 7–300 ve Türkiye 100 / 270, 0.1–80; Asya ülkeleri (genel) 25840 / 24565, 100–1000 (30, 32, 57, 64).

Aflatoksin hazırlayan mantarlar 24–25°C'de ve % 15 ile bunun üzerindeki rutubetli hemen her çeşit yem ve besinlerde kolayca üreyerek mikotoksin sentezleyebilirler. Normal ısı derecelerine son derece dayanıklı olan aflatoksinlerin tümüyle parçalanmaları için 300°C'nin üzerinde ısıya gerek vardır (17). Bu sebeple, sütün pastörizasyonu ile aflatoksin düzeyinde azalma görülmezken (1, 61), 230°C'de 25 dakika süreyle pişirilen ekmeklerde aflatoksin azalma oranı sadece % 60 olmaktadır (7).

Biyotransformasyon: Bulaşık besin ve yemlerle alınan aflatoksinler sindirim kanalından hızla emilir. Dolaşıma geçen toksin plazmadan çabuk ayrılır. Başlıca karaciğer ve kaslarda dağılım gösterir (43, 58). Karaciğerde DNA, endoplazmik steroid bağlanma yerleri ve enzimler gibi makromoleküllere bağlanırlar. Suda veya yağda çözünebilir birçok metaboliti (M₁, Q₁, P₁, B_{2a}, aflatoksikol gibi) şekillenir (8). Vücuda giren toksinin % 85–90'ı ilk 24 saat içinde gaita (% 75'e kadar), idrar (15–20) ve sütle değişmemiş veya metabolitleri halinde çıkarılır (4).

Alınan aflatoksin B₁'in sığırdada % 0.18'i (3), koyunda % 0.1'i (46) sütle M¹ şeklinde çıkarılır. Süt ineklerinin rasyonlarında 400 ppb veya daha yukarıda aflatoksin bulunması yavrularını zehirleyecek miktarlarda sütle aflatoksin M₁ atılmasına yol açar (8). Diğer yandan, kanatlılarda yemdeki toksin düzeyinin yaklaşık % 0.5'i yumurtaya geçmektedir. 100-200 ppb aflatoksin B₁ ile bulaşık yem yiyen kanatlıların yumurtalarına 0.2-2.3 ppb arasında aflatoksin taşınmaktadır. Yumurta sarısında % 50 embriyo ölümüne yol açabilen aflatoksin miktarının yaklaşık 0.9 ppb (48 ng/ yumurta sarısı) olduğu dikkate alınırsa (27) konunun tavukçuluk işletmesi yönünden önemi kolayca anlaşılır.

Aflatoksinler kendileri doğrudan etkili değildir. Karaciğerde mikrozomal enzimler vasıtasıyla uğradıkları metabolik değişiklikler sonucu oluşturdukları epoksit türevleri (aflatoksin B₁-2,3 epoksit) ile etkili olurlar (45, 53). Klinik zehirli ve karsinojenik etkileri tümüyle bu türevleriyle ilgilidir. Şekillenen bu türevleri karaciğer hücre makromolekülleri ile bir çok noktada reaksiyona girer. Stoplazmada endoplazmik steroid bağlanma noktalarına bağlanarak, ribozomlarda bozukluklara sebep olurlar. DNA ve RNA polimerazlar hızlı biçimde inhibe olurlar. Özellikle RNA sentezindeki değişikliklerden etkilenen protein sentezi önemli derecede bozulur. RNA polimeraz etkinliğinin inhibisyonu aflatoksinin enzime doğrudan etkisinden çok, toksin-kromatin etkileşmesi sonucu bozulan kromatin kalıp etkinliğinin dolaylı bir sonucudur. Yani aflatoksin nükleer DNA'ya bağlanarak RNA'nın sentezini önler. Diğer bir ifadeyle, RNA polimerazın inhibisyonu sonucu DNA yazımı bozulmakta ve bunun sonucu da DNA'ya bağlı RNA sentezi ve nihayet bazı protein ve enzimlerin sentezi azalmaktadır (8, 20, 62, 71). Protein sentezinde aflatoksinler transkripsiyon (yazım), T-2 toksin de translasyon (okunma) esnasında etkili olduklarından aralarında sinerjistik bir etkileşme vardır (27).

Aflatoksinlerden vücutta oluşan epoksit türevleri normal olarak GSH-S transferasin aracılığında GSH ile birleştirilerek veya epoksit hidrataz ile aflatoksikola çevrilerek detoksifiye edilir. Ancak, uzun süre yada fazla miktarda aflatoksin alınması bu detoksifikasyon mekanizmalarını yenebilecek ölçüde epoksit oluşturabilmektedir. Ayrıca, yem ve besinlerde anılan enzim sistemleriyle detoksifiye edilebilen başka maddelerin de bulunabilmesi dolayısıyla oluşabilecek etkileşmeler konunun önemini daha da artırır. Diğer yandan, şekillenen etkisiz metabolitlerin bazıları (aflatoksikol gibi) geri aflatoksin B₁'e çevrilebilmektedir (8).

Keçilerde aflatoksin B₁ ve etkin metabolitlerinin detoksifikasyonunda GSH önemli bir rol oynarken, etkinleşmesinde (yani epoksidasyonunda) P-448'e bağımlı karma fonksiyonlu oksidaz (P-448-KFO) P-450'den daha önemlidir. Bu fark, bileşiklerin toksisitesi ve karsinogenisitesi yönlerinden olduğu kadar sağıtım bakımından da önem taşır P-450'yi özgün biçimde bloke ederek aflatoksinin etkinleşmesini önleyen maddeler (SKF 525 A) P-448 ile olan etkinleşmeyi engelleyememektedir (8, 24).

Aflatoksinlerin toksisitesi: Evcil ve deney hayvanlarında aflatoksinlerin zehirliliği hayvanın cinsi, ırkı, cinsiyeti, yaşı, alınan toksin çeşidi, miktarı ve maruz kalma süresine göre önemli derecede değişir. Zehirlilikleri riboflavin ve ışığa maruz kalmakla, kolin, karoten, Vit. B₁₂ ve protein yönünden fakir yemlerle artırılmaktadır (8, 12, 46, 49).

Hayvanların çoğunda aflatoksin B₁'in *letal doz*-50 miktarları 0.5—10 mg / kg arasında değişir. Örneğin bu değer günlük ördek ve ratta, sırasıyla, 0.37 ve 1 mg / kg'dır; 21 günlük erkek ve dişi ratta, sırası ile, 5.5 ve 7.4 mg / kg (69), 21 günlük farede 63 mg / kg (70), piliçte 6.5 mg / kg (54), buzağıda 1.8 mg / kg (40), koyun ve keçide 2 mg / kg, köpekte 0.5—1 mg / kg'dır (8).

Görüldüğü gibi aflatoksinlerin *letal doz* 50 değerleri yönünden hayvanlar arasında önemli bir varyasyon vardır. En duyarlı hayvan türleri ördek, alabalık, kedi, köpek, hindi; orta derecede duyarlılık gösterenler at, sığır, koyun, keçi, kobay, rat, bildircin, legorn tavuk ırkı ve en dayanıklı olan hayvanlar ise fare de maymunlardır (32). Orta ve ileri derecede duyarlılık gösteren hayvanlar yemlerde bulunabilecek bir kaç ppm aflatoksinden etkilenir ve zehirlenirler. Evcil hayvanların çoğunda zehirlenme oluşturabilen yemlerdeki aflatoksin düzeyleri 10 -100 ppm arasında veya daha aşağıdadır (71). Bu değer ördekler için 0.3 ppm, buzağılar için 2.2 ppm'dir (31). Yemlerde 200 ppb' ye kadar bulunan aflatoksin kalıntısının, bazı durumlar dışında, genellikle hayvanlar için klinik bir toksisitesi olmamaktadır (15). Ancak, 20 ppb'den fazla aflatoksin içeren yem yiyen hayvanların süt ve yumurtalarında toksin bulunacağından, bu durum hem toplum sağlığı ve hem de tavukçuluk işletmesi yönünden oldukça önem taşır (11, 27). Ayrıca, belirtilen düzeyden (200 ppb) düşük miktarların hayvanlarda biyokimyasal değişikliklere ve immuno-supresant etkilere yol açtığı da bilinmektedir (32). Atlara yemleri ile verilen 2—50 ppb aflatoksin B₁ tipik karaciğer lezyonları ve mide-barsak bozukluklarına yol açmaktadır (8).

Çeşitli hayvan türlerinde kronik toksisite yönünden aflatoksin B₁'e maruz kalma süreleri ile organ hasarına yol açabilen yemlerdeki düzeyleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Aflatoksin B₁'in hayvanlardaki kronik toksisitesi.

Hayvan türü	Organ hasarı veya zehirlenmeye yol açan yemdeki aflatoksin düzeyi (ppb) : süre
Sığır : Süt sığırı	200 : belirsiz süre; 1500 : 4 hafta
Et sığırı	700
Düve : Ergin	500—700 :20 hafta; 700—4—5 ay
6—8 aylık	700—1000+16—28 hafta
Buzağı : Süt emen	50—200 :16 hafta
Sütten kesilmiş	200—220 :16 hafta
Keçi : Ergin	400'e kadar etkisiz; 700+8 hafta
Köpek : Genç	360 : 10 hafta
Tavşan : 1.7—2.7 kg.	50 mg / kg /gün+24 gün
Kanatlı : Etlik piliç	800 : 8 hafta; 100±8 hafta (gelişme geriliği
yumurta tavuğu	400 : belirsiz süre; 200—1000+2—4 hafta (yumurta verimi ve yavru çıkma oranında azalma)
Günlük civciv	210—420 : 7 hafta
Günlük civciv	210—420+7 hafta
Haftalık civciv	840 : 10 hafta
1—7 günlük	200—800 : 10 hafta
Kanatlılar : Genel	500 : belirsiz süre (kanamalar); 1500 (ölüm)
Hindi : Günlük	125 yada daha az- : elirsiz süre; 250+4 hafta
Ördek : 1—7 günlük	10 : 4 hafta; 300—600- 1—2 hafta

Aflatoksinlerle akut zehirlenmede hayvanlarda ani ölüm veya iştihasızlık, depresyon, solunum güçlüğü, burun akıntısı ve kanaması, anemi, kanlı ishal, konvulziyonlar, bitkinlik ve hızlı ölüm görülür. Sub-akut olaylarda sarılık, hipoprotrombinemi, hematom ve kanamalı barsak yangısı ile yukarıdaki belirtiler şiddeti azalmış halde dikkati çeker. Kronik zehirlenme gelişme hızı, yem tüketimi ve yemden yararlanmanın azalması, kıl örtüsünün bozulması, anemi, karnın büyümesi, hafif sarılık, depresyon, iştihasızlık, immun cevapta zayıflama ve strese uyum yeteneğinde bozulma şeklinde görülür. Hayvanlarda yavru atma, sütün azalması veya tümüyle kesilmesi oluşabilir. Serum ve karaciğerin vitamin A düzeyi azalır, protein sentezi yavaşlar. Kanatlılarda ayrıca yumurta verimi, kuluçkadan yavru çıkma oranı düşer ve yumurtalar küçülür (22, 26, 31 36). Sıralanan akut ve kronik zehirlenme belirtileri çeşitli hayvan türlerinde bir ölçüde değişirse de, olayların hemen tamamında değişik derecede karaciğer hasarı ve kanın pıhtılaşma yeteneğinde azalma gibi ortak belirtiler görülür (33, 51).

Aflatoksikozun gelişme süresinde yemdeki toksin düzeyi ve maruz kalma süresine göre klinik belirtiler görülmeden çok önce hücre hasarına ilişkin bir çok biyokimyasal değişiklikler şekillenir. SGOT,

SGTP, serum alkali fosfotaz, izositrik dehidrojenaz, laktik dehidrojenaz etkinliği ve bilirubin düzeyi artarken, serum protein, nonprotein azot, üre ve hemoglobin miktarı azalır. Pıhtılaşma proteinlerinin sentezi azalır; bu pıhtılaşma süresinin önemli derecede uzamasına yol açar. Anılan etki kanamaların sebebidir (8, 9, 27, 40, 47, 52).

Aflatoksinlerle zehirlenme ile ölen hayvanlarda görülen başlıca organ lezyonları şunlardır: Sarılık, yaygın noktalı ve çizgi halinde kanamalar, kanalı mide-barsak yangısı, karaciğer nekrozu ve kanama akut olaylarda karaciğer büyümesi, kronik olaylarda karaciğer fibrozu, siroz, karın ve göğüs boşluğunda sıvı toplanması, iç organlar ve safra kesesi duvarında ödem. Anılan organ lezyonlarına paralel biçimde mikroskopik bozukluklar da şekillenir. Hayvan toksine maruz kaldıktan sonra bir kaç gün yaşayabilirse safra kanalında hiperplazi dikkati çeker. Ayrıca neoplazmalar gelişebilir (2, 8, 17, 34, 39, 48, 50, 69).

Aflatoksinler bilinen en güçlü karaciğer karsinojenidir. Aralarında maymunların da bulunduğu birçok hayvan türünde kansere sebep olurlar. Yemlerde 15 ppb'ye kadar düzeylerdeki aflatoksin B₁ ratlarda % 100 oranında karaciğer kanserine yol açmaktadır (72). Hatta, yemlerle verilen 1 ppb aflatoksin bile ratlarda karaciğer kanserine yol açabilmektedir (73).

İnsan sağlığı ve aflatoksinler: Primatlar da dahil birçok hayvan türündeki etkilerine bakarak (13, 57, 67, 68) aflatoksinlerin insanlarda primer karaciğer kanserine sebep olma yönünden etken olabilecekleri konusu epidemiyolojik incelemelere ve önemli tartışmalara sebep olmaktadır. İnsanların da duyarlı hayvanlara benzer şekilde cevap verebilecekleri dikkate alınır, aflatoksinle bulaşık özellikle yağlı taneleri sürekli yemeye maruz toplumlarda primer karaciğer kanseri ile aflatoksinler arasında sıkı bir ilişkinin bulunması kaçınılmazdır (70). Sıcak ve rutubetli ve aynı zamanda besin maddelerinin noksanlığı sebebiyle onlar arasında bir seçim yapma imkanı olmayan ve halkının çoğu zaman yer fıstığı vs ile beslendiği tropik ülkelerde bu durum üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Diğer besin maddelerini bulamadıkları veya beslenme alışkanlıkları sebebiyle fazla miktarda yer fıstığı gibi yağlı tohumları tüketen toplumlarda primer karaciğer kanseri sıklığının da yüksek olması bu düşünceye ye dikkat çeker. Uganda'nın Karamoje bölgesinde halkın besinleriyle günde maymunlar için karaciğere toksik olarak bilinen 0.02—2 mg aflatoksin aldıkları belirtilmiştir (68).

Ülkelerin çoğu için karaciğer hepatom sıklığı yeknesak bir dağılım gösterir ve bu $1.4-3 \times 10^5$ arasındadır. Ama, yukarıda belirtilen bölgede bu insidans 15 dolayındadır ve analiz edilen fıstık örneklerinin önemli bir kısmı (% 43) aflatoksinlerle bulaşıktır. Benzer durum, Tayvan, Kenya, Mozambik, Filipinler, Senegal, Güney Doğu Asya ve Hindistan gibi ülkeler için de söz konusudur (13, 68).

Ayrıca, aflatoksinle bulaşık besin yada fıstıkların yenilmesiyle birleşen çok sayıda zehirlenme olayı ve insan dokularında bulunan aflatoksin düzeylerine ilişkin yayın vardır (14, 68, 74).

Ülkemizdeki Aflatoksin sorunu: Ülkemizde aflatoksin terimi ilk kez 1967 yılında kendini duyurdu; Kanada'ya ihraç edilen fındıklar aflatoksinlerle bulaşık olmaları gerekçesiyle geri çevrilmişti (21). Sonra, 1972'de, Amerika'ya ihraç edilen 48 parti incirden 38'i aynı gerekçe ile geri gönderildi. Daha sonraki yıllarda bazı ülkelere satılan özellikle fındık ve incirler gibi ihraç maddeleri aflatoksinlerle bulaşık olmaları sebepleriyle geri gönderilmiştir. Ülkemizde, gerek yemler ve gerekse besinlerde aflatoksinler açısından epidemiyolojik nitelikte, sebep-sonuca dayalı bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, çok çeşitli kuruluşlar kendilerine gönderilen şüpheli yem ve besinlerde, bunlardan kaynaklanan zehirleyici faktörleri araştırırken, mikotoksin kalıntılarına da bakmaktadırlar. Biz de, gerek genel analiz, gerekse hayvanlarda gelişme geriliği, verim azalması, yemeden yararlanmanın düşmesi ve ölümlere yol açmaları şüpheleriyle gönderilen yem ve yem hammaddelerinde yaptığımız çeşitli çalışmalarda (30, 32, 64), aflatoksinlerin yaygın biçimde, ama genellikle, akut bir zehirlenmeye yol açabilecek düzeylerin altında bulunduğu ortaya konuldu. Analiz edilen 270 yem ve yem hammaddesinin 100'ünde 0.1—80 ppb arasında aflatoksin B₁, bunların ayrıca 32'sinde 0.1—20 ppb arasında B₂ ve 26'sında 0.1—24 ppb arası da G₁ bulunduğu belirlendi.

Okratoksinler: Özellikleri ve bulunması: Okratoksinler başta *A. ochraceus* ve *P. viridicatum* olmak üzere iki türe bağlı 10'dan fazla suş tarafından hazırlanan bir grup mikotoksindir. Okratoksin -A, B, C, A'nın metil ve B'nin metil ve etil seteri gibi çeşitleri vardır. Bunlardan okratoksin A ve seyrek olarak da B besin ve yemlerde doğal kirletici olarak bulunurlar (57). Toksik mantarlar düşük sıcaklıklarda toksin sentezleyebilmeleri sebebiyle dünyada özellikle soğuk iklimin hüküm sürdüğü ülkelerde karşılaşılan bir mikotoksikozdur. Bu sebeple, böyle soğuk ülkelerdeki çeşitli tahıllar ve bunlardan hazırlanan yemler okratoksinlerle genellikle doğal olarak bulaşıktırlar. Şöyleki, bazı ül-

kelerde analiz edilen yem ve besinlerde okratoksine rastlantı sıklığı ve okratoksin düzeyi ppb olarak şöyledir: Amerika 42 / 1604, iz-16000; Kanada 28 / 132, 20-27000; Danimarka 23 / 83, 9-27590; Fransa 14 / 538, 15-200; Yugoslavya 58 / 341, 45-5100 ve Polonya 8 / 150, 50-200 (57, 67).

Okratoksine bulaşık yem yiyen hayvanların etlerinde ve çeşitli ürünlerinde, alınan toksin miktarıyla orantılı olarak, kalıntılara rastlanır. Okratoksin A hayvanların kas ve yağ dokusunda 2 hafta, karaciğer ve böbreklerinde 3-4 hafta süreyle kalabilmektedir (14).

Okratoksinlerin toksisitesi: Hayvan türlerinin okratoksin A'ya duyarlılıkları farklıdır. Hayvanların çoğu için *letal doz* 50 değeri 3.4-30 mg / kg arasında değişir. Dişiler okratoksine daha duyarlıdır. Etlik piliçlere 3 hafta süreyle yemle 0.5-1 ppm düzeyinde verilen okratoksin olumsuz etkileri olmamaktadır. 0.3 ppm'den az düzeylerinin uzun süreyle verilmesinin de aynı şekilde etkisi olmamaktadır. Ama, 0.6 ppm okratoksinin 6 hafta veya daha fazla verilmesi yumurta tavuklarında yem tüketimi ve yumurta verimini azaltmaktadır. Canlı ağırlık esasına göre yemle 1-2 mg / kg miktarda okratoksin A verilen hayvanlarda başlıca böbrek ve karaciğer hasarı görülür. Hayvanlarda iştihasızlık, bitkinlik, ve sürgün gibi genel klinik belirtiler dikkati çeker. Domuzlarda mikotoksik nefropati diye bilinen hastalık proksimal tubullerde yaygın dejenerasyon, tubul epitelinde atrofi, böbrek korteksinde interstisyel fibroz ve bazı glomerullerde hiyalinizasyon ile karakterizedir (8, 15, 46). Okratoksin A ve C günlük ördek ve civcivlerde karaciğer, böbrek ve proventrikulusta kanamalar yapar. Etlik civcivlerde belirgin bir biçimde gelişme geriliği ve böbreklerde büyümeye sebep olur. Şiddetli olaylarda, kanatlılarda demir eksikliği tipinde hipokromik-mikrositer anemi şekillenir. Yüksek düzeyde okratoksin A ihtiva eden yem yiyen ergin kanatlılarda yumurta ve canlı ağırlık kazancında azalma oluşur (14). Yemlerde bulunacak 4 ppm yada daha yüksek okratoksin yumurta verimini durma noktasına kadar azaltır (28, 31).

Gebeliğin belli dönemlerinde bir defa dahi okratoksine maruz kalma göz malformasyonları, hidrosefalus, kısa kuyruklu, kalp defektleri gibi bir çok teratojenik etkiye yol açmaktadır. Mutajenik ve karsinojenik olabileceğine ilişkin kesin veriler yoktur. Ancak, yüksek miktarlarda verilmesi sonucu farelerde karaciğer ve böbrek tümörlerine yol açmıştır (8, 12).

Özellikle balkan ülkelerinde görülen ve "Balkan nefropatisi" diye bilinen ve çoğunlukla kırsal kesimde yaşayan halkta karşılaşılan hastalıkla okratoksin A içeren besinlerin tüketimi arasında oldukça yakın bir ilişkinin bulunduğu belirtilmektedir (68).

Strinin: Strinin *P. citrinum* ve bir dizi *Penicillium* ve *Aspergillus* cinsi mantar tarafından sentezlenir. Kanada, Danimarka ve Hindistan-da tahıllar ve otlarda 0.07--80 ppm arasında çok yüksek düzeyleri ile karşılaşılmıştır (57).

Strinin hayvanlarda okratoksine benzer şekilde böbrek hasarına yol açar. Cicivlerde su tüketiminde artma, sürgün, jejunumda kanama, karaciğerde mozaik görünümü ve böbreklerde büyüme gibi belirtilerle seyreden subakut zehirlenmeye yol açar. *P. citrinum* ile buluşmuş mısırları % 62 oranında ihtiva eden yem verilen piliçlerde gelişme hızında yavaşlama, organ atrofisi, safra kesesinde büyüme, lenfoid dokuda azalma, kalp ve iskelet kasında miyopati, karaciğerde sentrilobuler nekroz, glömerullarda atrofi ve hiperplazi oluşmaktadır (14).

Sterigmatosistinler: Sterigmatosistinler başta *A. versicolor* ve *A. nidulans* olmak üzere çeşitli *Aspergillus* soyları, *P. luteum* ve *Bipolaris sorokiniana* tarafından hazırlanır. O-metil sterigmatosistin ve aspergillitoksin isimli iki türevidir. Kimyasal yapı yönünden aflatoksinlere benzeyen sterigmatosistin doğal kirlenici halinde tahıllarda bulunur (31). Kanada'da tahıllarda 0.3 ppm, Japonya'da pirinçlerde 0.8--16.3 ppm, İngiltere'de yemlerde 3 ppm'e kadar düzeylerde bulunmuştur (56). Yem ve besinlerde aflatoksinler kadar sık bulunmaz.

Sterigmatosistin karsinojenik bir mikotoksindir (71). Yukarıda sayılan mantar çeşitleri tabiatla yaygın biçimde bulunurlarsa da gerek gelişmelerini etkileyen faktörler ve gerekse etkileri konusunda elde sınırlı bilgi mevcuttur.

Patulin ve Penisillik asit: Patulin *A. clavatus*, penisillik asit *A. ochraceus* başta olmak üzere tabiatla çok yaygın bir şekilde bulunan 50'ye yakın mantar suşu tarafından hazırlanan konjuge karbonil yapıli mikotoksinlerdir. Sülfidril grupları ile kolaylıkla reaksiyona girdiklerinden, tahıllarda hangi ölçülerde bulduklarını söylemek zordur. Ancak Amerika'da analizi yapılan 68 mısır örneğinin 55'inde 5--231 ppb penisillik asit, küflü silajlarda (% 50) 1.5--40 ppm arasında patulin rastlanmıştır (57). Elma surubunda 150 ppm'e kadar patulin bulunmuştur (71).

Saha şartlarında hayvanlarda patulinle zehirlenmelere ilişkin sınırlı ölçüde bilgi vardır Japonya'da ölümle (sığırlarda) seyreden bazı zehirlenme olaylarında verilen yemlerde *P. patulum* (*P. urticae*) izole edilmiş ve anılan mantarla bulaştırılıp boğa ve farelere verilen yem sinirsel belirtiler, beyin kanaması ve ölüm meydana getirmiştir (14).

Söz konusu mikotoksinler rodentlerde bir kaç kez deri altı yolla verilmeleri halinde kansere sebep olmaktadır (31).

Zearalenon (F-2 toksin): *Özellik ve kaynakları*: Zearelanon *Fusarium roseum* ve diğer Fusarium mantarlarınca hazırlanan, fenolik rezorsilik asit makrolik bir mikotoksindir. Mantarların gelişmesi sırasında ısının 12—14°C'nin altına düşmesi, toksin sentezini özellikle hızlandırmaktadır. Ayrıca yüksek nem içeriği (% 23 ve daha fazla) ile depolanan tahıllarda anılan mantarlar kolayca üreyebilmektedir. Bugüne kadar beş türevi bulunmuştur (8, 16, 31).

Biyotransformasyon: Zearalenonun vücuttaki emilmesi, dağılımı, metabolizma ve atılması hususundaki çalışmalar sınırlı sayıdadır. Mikotoksin ratta glukuronik asitle konjuge edilir ve başta zearalenol olmak üzere bir çok metabolite çevrilir. İneklerde, 5 g. zearalenon verildikten sonra sütle 76 saat süreyle zearalenon, 108 sat süreyle de beta-zearalenol halinde çıkarılmaktadır. Koyunlara verilen 1.8 g. zearalenon sütle 1—2 ppb düzeyinde atılmaktadır; bu düzeyde toksin ihtiva eden süt yavrularda 10 günde hiperöstrojenizme yol açmaktadır. Diğer yandan, kanatlılara verilen zearalenonun % 1 kadarı yumurtaya geçer ve yumurta sarısında bu düzeyde 3 gün süreyle kalmaktadır. Toksin büyük ölçüde gaita, az miktarda da idrarla çıkarılır. Ayrıca, sütle de serbest ve konjuge halde çıkarılmaktadır. Yedi gün süreyle 25 ppm zearalenon ihtiva eden yem yiyen hayvanların sütlerinde 1.3 ppm toksin bulunabilmektedir (8).

Bulunması: Zearalenon hayvan yemlerine katılan mısır, çavdar, buğday başta olmak üzere tahıllarda doğal kirletici olarak yaygın ve yoğun biçimde bulunabilir; ekonomik yönden önem taşıyan en önemli mikotoksinlerden birisidir. Amerika'da mikotoksikoza yol açan yemlerde 2909 ppm gibi son derece yüksek düzeylerde zearalenona rastlanmıştır. Yine, Fransa'da analiz edilen 75 mısır numunesinin 62'sinde 170 ppm'e kadar, Yugoslavya'da analiz edilen 6 mısır numunesinin hepsinde 1.3—20 ppm, 191 numunesinin 5'inde 0.043—10 ppm, Amerika'da 42 buğday numunesinin 19'unda 0.36—11 ppm arasında zearalenon bulunmuştur (57).

Etkisi: Zearalenon östrojenik bir maddedir. Yemlerde bulunan mikotoksin düzeyi ile bu yemleri yiyen hayvanlarda karşılaşılan östrojenik etkileri arasında sıkı bir ilişki vardır. Düşük düzeyde zearalenon ihtiva eden yemlerin dişi hayvanlara uzun süre verilmesi sonucu vulva ve memede ödemli şişme, yumurtalıklarda atrcfi, fertilité bozuklukları, yavru atma, kızgınlık görülmesi veya görülmemesi gibi belirtiler oluşur (14, 15, 67). On ppb gibi çok düşük düzeyde toksin ihtiva eden yemler domuzlarda infertilite ve yavru atmaya sebep olmaktadır. Bir ppm toksin içeren yem süt ineklerinde letarji, anemi ve yemin yenilmemesine yol açmaktadır (8).

Zearalenona en dirençli hayvanlar kanatlılardır. Yirmibeş-100 ppm saf zearalenon veya aynı düzeyde toksinle bulaşık küflü mısır katılarak hazırlanan yem verilen yumurta tavuklarında üreme üzerinde olumsuz etkisi olmamaktadır; ayrıca, canlı ağırlık, yumurtaya gelme yaşı, yumurta ağırlığı, albümin oranı, kabukta deformasyon ve kuluçkadan çıkma oranı da etkilenmemektedir (42). On gün süreyle 300 ppm toksin veya % 10 Fusariumla bulaşık mısır ihtiva eden yem yedirilen bir haftalık civcivlerde, ağırlık kazancı önemli derecede artarken, aynı mısırı % 20 oranında kapsayan yemin benzer iyileştirici etkisi olmamaktadır (14).

Yemdeki zearalenon düzeyi ve maruz kalma süresine göre hayvanlarda görülebilecek belirtilerin başlıcaları özetle şöyledir: vulva ve vajinanın şişip-kızarması, vajinal akıntılarının artması, vajinal yada rektal prolapsus, uterus kanaması, uterusun büyümesi ve salgılarının artması, memelerin büyümesi, süt gelmesi, ovaryumların küçülmesi, yavru atma veya fetal rezorpsiyon, kısırılık, dişi ve erkeklerde gelişme geriliği, erkeklerde dişilik belirtileri ve görünümü (8).

Hayvanlarda gelişmeyi hızlandırmak için kullanılan birçok sentetik östrojenik hormon yanında, yemlerin östrojenik etkili zearalenon sentezleyebilen mantarlarla doğal olarak küflenmesi, gerek hayvanlarda gerekse böyle yemleri yiyen hayvanlardan sağlanan et, süt ve yumurta gibi besinleri tüketen insanlarda zaman içinde yavaş yavaş bir hormonal denge bozukluğuna yol açılabileceği açıktır.

Rubratoksinler: Özellik ve Kaynakları: *P. rubrum* ve *P. purpurogenum* tarafından rubratoksin A ve B isimli iki mikotoksin oluşturulur. Anılan mantarla ryem ve tahıllarda çoğunlukla *Aspergillus* türleri ile birlikte ürerler; dolayısıyla aflatoksin ve rubratoksinler aynı zamanda bulunabilirler. Yani iki mikotoksikoz birlikte seyredebilir. Depo-

lanmış yemlerde aflatoksinlerin oluşumunu kolaylaştıran faktörler rubratoksin hazırlanmasını da kolaylaştırır (8).

Rubratoksinler dayanıklı anhidrid fonksiyonlar ihtiva eden alışılmamış polisiklik bir yapı gösterirler. Zehirlilikleri moleküllerindeki alfa- ve beta- doymamış lakton halkasının bulunmasıyla ilgilidir. Lakton halkaya sahip bileşikler nükleik asitleri alkilleştirebilirler. Oda ısısında dayanıklı olan bu toksinler 85—100°C'de iki satate parçalanırlar (8).

Biyotransformasyon: Yem veya besinlerle alınan rubratoksinlerin çoğu vücuttan idrar ve gaitayla değişmemiş halde çıkarılır. Bir kısmı da karaciğerde sulfat ve glukuronid konjugatlarına çevrilir. Rubratoksinler karaciğerde KFO'lar (Karma Fonksiyonlu Oksidazlar) ile metabolize olurlar. Sitokrom P-450'ye bağlı KFO ile rubratoksinin zehirliliği azaltılırken, sitokrom P-448'e bağlı olan artırır. Yani P-450 KFO daha az zehirli metabolitler şekillendirirken, P-448 KFO daha zehirli metabolitler şekillendirir. Aflatoksin ve rubratoksinlerin yemlerde genellikle birlikte bulunmaları ve etkinleşmelerine farklı enzim sistemlerinin aracılık etmesi etkilerinin sinerjistik bir şekilde ortaya çıkmasına yol açmaktadır (8).

Etkisi: Rubratoksinler hemen tüm hayvanları etkilerler. Rubratoksin B'nin ratlarda ağızdan *letal doz* 50'si 0.4—0.45 g / kg'dır. Rubratoksin hayvanlarda iştihatsızlık, dehidrasyon, depresyon, sürgün, sarılık, zayıflama, organ ve dokularda kanamalar, karaciğer nekrozu ve böbrek tubul epitel hücrelerinde dejenerasyona sebep olur. Ayrıca, teratojen ve embriyo öldürücü etkinlikleri de vardır (8, 14, 15).

Trikotesenler: Özellik ve kaynakları: Trikotesenler 4 halkalı 12, 13-epoksi trikotes-q-ene çatısına sahip kültür, ortamından 30'dan fazla türevi ayrılmış bir mikotoksin grubudur. Ancak, bunlardan T-2 toksin, nivalenol, diasetoksiskirpenol ve deoksinivalenol (vomitoksin, Rd-toksin) diye bilinen dört türevi doğal kirletici olarak yem ve besinlerde bulunur (57). *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Myrothecium*, *Trichoderma* ve *Trichothecium* gruplarına dahil çok sayıda mantar türü tarafından sentezlenirler. Tarım ürünlerinde sıkça küflü çürümeye sebep olduklarından *Fusarium* türü mantarlar en önemlileridir. Diğerlerine tahıllarda seyrek rastlanır. Ama, bunların toksijenik suşları ile dünyanın hemen her yerinde karşılaşmaktadır (71).

Amerika'da mısırlarda 18 ppm, yemlerde 0.04—1.8 ppm, Japonya'da 7.3 ppm deoksinivalenol; Amerika'da mısırlarda 1—2 ppm, Kanada'da arpada 25 ppm T-2 toksin ve Amerika'da yemlerde 0.38—0.5 ppm arasında diasetoksiskirpenol bulunmuştur (57).

Zehirlilikleri: T-2 toksinin farede periton için *letal doz* 50 değeri 3 mg / kg, ağızdan rat, alabalık ve günlük civcivde, sırası ile, 3.8, 6.1 ve 5.25 mg / kg'dır. T-2 toksinin çeşitli hayvan türlerinde gelişme geriliği, verim azalması yada patolojik değişiklikler yapan yem düzeyleri ve maruz kalma süreleri şöyledir: fare ve ratta 13 hafta süreyle 10-15 ppm, sığırdada birkaç ay süreyle 2 ppm, domuzda 8 hafta süreyle 1-8 ppm, piliçte 7-9 hafta süreyle 0.4 ppm ve 3 hafta süreyle 1 ppm ve ayrıca yumurta tavuklarında 28 gün süreyle 16 ppm veya daha azdır. Sığırlara 0.1 mg / kg / gün dozunda ağızdan verilen T-2 toksin 2 ayda ölüm yapmaktadır. Diğer yandan, sığırlar 50 ppm ve domuzlar da 13-15 ppm'den fazla T-2 toksin ihtiva eden yemi yemezler; bundan dolayı, küflü tahıllarda bu toksin "*refusal faktör*" olarak tanınır (8, 71).

Biyotransformasyon: Yem yada her hangi bir şekilde alınan trikotesenler ince barsaklardan emilir ve tüm vücuda dağılırlar. Her hangi bir dokuda birikmezler; ama, kas, karaciğer ve böbreklerde diğer dokulara göre daha yüksek yoğunluklarda bulunurlar. Karaciğerde mikrozomal enzimlerle hızlı biçimde metabolize olurlar ve bazı zehirli metabolitleri oluşur. Yemle alınan toksin miktarı ile orantılı olarak yemleri ile 1.25 ppm düzeyinde verilen T-2 toksin kasta 3.1 ppb, yağda 4.9 ppb, karaciğerde 13.8 ppb, kalp kasında 3.9 ppb ve böbrekte 15.9 ppb düzeyinde kalıntı doğurur. Ayrıca, sütle de çıkarılır. Yem içinde 15 gün süreyle 182 mg T-2 toksin verilen ineklerden sağlanan sütlerde 10-160 ppb toksin bulunabilmektedir. Yemle 2 ppm düzeyinde verilen T-2 toksin sütte 0.4-6.4 ppb yoğunlukta kalıntıya yol açmaktadır (8).

Etkileri: Trikotesenler genellikle birbirlerine benzer etki oluştururlar. Doğrudan temas halinde hepsi de dermatite sebep olurlar. Az miktardaki tek bir uygulama bile uzun süren yangıya yol açar; daha fazla miktarları nekroza sebep olur. Anılan bu etki temas halinde laboratuvar personeline de görülür. Elli ng gibi çok az T-2 toksine rat derisi duyarlılık gösterir; bu durum laboratuvarıda toksinin tanısı ve miktarının hesaplanmasında duyarlı bir yöntemi oluşturur (34, 71).

Trikotesenlerle subakut ve kronik olarak zehirlenen hayvanlarda başlıca ağız boşluğu lezyonları, mide ve barsak kanalı ile çeşitli dokularda nokta ve çizgi halinde kanamalar, kan şekillenmesinin ve diğer hızla çoğalan dokuların radyomimetik etki ile baskı altına alınması sonucu kan şekilli elementlerinde azalma, anemi ve immün cevapta bozulma görülür (14, 71). Ayrıca, her zaman hayvanlarda iştihasızlık ve kusmaya rastlanır. Domuzda deoksinivalenolun en küçük kusturucu miktarı 0.2 mg / kg'dır (14). Uzun süreli yedirme denemelerinde alaba-

lıklar 0.4 ppm T-2 toksine 12 ay, ratlar 10 ppm'e 8 ay direnç göstermektedir (71). Domuz yemlerindeki 3.4 ppm T-2 toksin yem tüketimini % 20, 40 ppm ise % 90 oranında azaltmaktadır (14).

Rat ve farelerde trikotesenlerle yapılan çalışmalarda (71) karsinogenik etkileri görülmemiştir. Farelerde gebeliğin 7-11 nci günleri arasında bir kez 1-1.5 mg / kg miktarda periton içi verilen T-2 toksin fütüste çeşitli şekil bozuklukları ile ölüme yol açmaktadır (66).

Trikotesenler bir çok bitki ve hayvan hücre kültüründe sitotoksik ve sitotatik etki gösterirler. Toksinler hücre bölünmesini seçkin biçimde önlerler; etki iyonizasyon radyasyonla meydana getirilene benzer şekilde ortaya çıkar. Hücre kültürü ortamına 0.5—1 ng / ml yoğunlukta katılan toksin anılan etkiyi oluşturur (71).

Trikotesenlerin hücrelerde moleküler düzeyde temel etki mekanizması henüz açık olarak bilinmemekle beraber ribozomlarda protein sentezinin sona erdirilmesi için gerekli faktörün açığa çıkması ile peptidil transferazın etkileşmesini engelleyerek protein sentezini bozdukları kabul edilmektedir (71).

Trikotesen türevi mikotoksinler (Satratoksin C, D, F, G, H) oluşturan *Stachybotrys atra* (*S. alterans*) ile bulaşık yemlerin yenilmesi sonucu oluşan stakibotriyotoksikozis 1958—1959 kışı esnasında, Rusya'da, Ukrayda'da 4000 sığırın ölümüne yol açmıştır. Anılan olayda, hayvanlarda görülen ilk belirtiler ateş, sürgün, süt veriminde azalma, tükürük salgısı artışı ve iştihaszlıktır. Daha sonra, sürgün şiddetlenmiş, kas seyrimleri görülmüş ve kollaps gelişmiştir. Bu olayda zehirlenmenin başlangıcından itibaren 4-6 gün içinde ölüm görülmüştür. Hayvanların kanındaki lökosit sayısı 500-700 / mm³'e kadar inmektedir. Bu toksinler diğer tüm hayvan türlerinde de zehirlenmelere yol açabilmektedir (14, 56). Satratoksinlerin en önemli özelliği yemlerde kalıcılıkları yanında deri ve mukozalar için güçlü irkiltici olmalarıdır. Bu etki stakibotriyomikozda görülen lezyonların bir çoğunun sebebidir. Diğer etkileri de trikotesenlere benzer şekilde ortaya çıkar (8). Yaklaşık 45 yıl kadar önce Rusya'da insanlarda bir yıl boyu dışarıda kalarak küflenen tahıllarda *Fusarium* türü mantarların varlığına bağlanan *Alimenter Toksik Aleukia* diye bilinen bir zehirlenme görülmüştür. Ancak, günümüzde modern tarım tekniklerinin kullanılması ile bu tür olaylar artık görülmemektedir (49, 67).

Sitreoviridin: *P. citreo-viride* tarafından hazırlanan bir mikotoksindir. Bu mantar genellikle pirinç ve benzeri tahıllarda optimum

22–27°C’de ürer ve toksin sentezler. Düşük sıcaklıklarda toksin sentezi daha fazladır (49).

Sitreoviridin bir sinir zehiridir. Hayvanlarda merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyerek konvulziyonlar, felç ve sonuçta solunum ve kalp yetmezliğinden ölüme sebep olur. Klinik belirti ve organik bozukluklar tiamin noksanlığında görülenleri andırır. İlerlemiş zehirlenme olaylarında, bacaklarda felç, konvulziyonlar, kusma, vücut ısısının düşmesi, solunum güçlüğü, kalp-damar bozuklukları, kalpte genişleme dikkati çeker. Zehirlenmeden kurtulup yaşayan hayvanlar kör yada felçli kalırlar; bu omurilik ve medulladaki nöronlarda kalıcı hasarın bir sonucudur (14, 49).

İnsanlarda adı geçen küfle bulaşık pirinçlerin yenilmesi sonucu, 1894—1895 arasında Sino-Japon ve 1904—1905 arasında Japon-Rus savaşları sırasında askerlerde sinirsel belirtilerle karakterize zehirlenmeler görülmüştür (49).

Luteoskyrin, Rugulosin, Sikloklorotin: Sayılan bu mikotoksinler *P. islandicum* başta olmak üzere en azından 15 farklı mantar çeşidi tarafından meydana getirilirler. Bu mikotoksinlerin metabolitleri karsinogeniktir. Yaklaşık bir ay süreyle anılan küfle bulaşık pirinç verilen ratlarda karaciğer nekrozuna yol açılabilir. Japonya’da 1963 yılında, 13610 pilicin 2891’inde ölümle seyreden bir toplu zehirlenme olayı bildirilmiştir (14, 49).

Sporidesmin: Sporidesmin *Sporidesmium bakeri* başta olmak üzere birçok toprak mantarı tarafından meydana getirilir. Karaciğer için toksisitesi olan bir maddedir. Hayvanlarda şiddetli karaciğer hasarı ve safra kanallarında tıkanmaya yol açar. Bu son etkisi sebebiyle etkileneni ışığa duyarlı kılar. Sporidesminin yol açtığı mikotoksikoz başlıca koyun ve seyrekle olarak da sığırdan görülür (14, 57).

Tremorin A (Penitram A): *Penicillium* türü mantarlarca hazırlanan tiremor yapıcı metabolitlerden birisidir. Evcil ve deney hayvanlarının tümü için zehirlidir. Farelere periton içi olarak 0.25 mg / kg miktarda verilmesi tremorlara sebep olur; daha yüksek dozlarda konvulziyonlar ve ölüm de dahil şiddetli belirtilere yol açar. Merkezi sinir sistemindeki etki biçimi tam bilinmemekle beraber, kasları kontrol eden merkezlerde nörotransmitterin görevini bozduğu sanılmaktadır. Diğer bir tremorjen olan *verrukulogen* beyinde gamma amino butirik asit düzeylerini azaltmaktadır. Tremorin A omuriliği de etkileyebilir. Tremorin A ile zehirlenmede buzağılarda eforla şiddetlenen ve ilerleyen tremorlar,

ataksi, vücudun sertleşmesi, yere düşme, aralıklı ekstensor rijidite, opistotonus, nistagmus ve tükürük salgısı artışı görülür. Piliçlerde ataksi, solunum güçlüğü, dış uyarılara aşırı duyarlılık, yorgunluk, sağırılık ve tremorlar oluşur (8).

Diğer mikotoksinler: Buraya kadar bahsedilen mikotoksinlerden başka tahıllarda, yemlerde, otlarda, ve besinlerde doğal olarak bulunabilen diğer bazı mikotoksinler de vardır. Bunlardan ergot alkaloidleri dışındakilerin yem ve besinlerdeki doğal düzeyleri, taşıdıkları önem ve oluşturabilecekleri sağlık riski henüz iyi bilinmemektedir. Söz konusu mikotoksinler ile meydana getirildikleri mantarların başlıcaları şunlardır: *PR toksin (P.roqueforti)* *Kojik asit (A. flavus ve A. oryzae)*, *Ergot alkaloidleri (C. purpurea)*, *Tenuazoik asit (Alternaria tenuis ve Aspergillus tamarii)*, *Altrenariol ve Alternariol monometil eter (A. tenuis ve A. dauci)*, *Slaframin (Rhizoctonia leguminicola)*, *Okzalik asit (A. niger ve A. flabus)* ve *Sitokalazin-B (A. clavatus)* (8, 31, 57, 63).

Mikotoksinler ve Sağlığımız

Daha önce de belirtildiği gibi hemen tüm tarım ürünleri, bunlardan hazırlanan yemler ve besinler mantarların gelişmesini sınırlandıran yada önleyen şartlarda bulunmadıklarında (bu durum saha ve depo şartlarında zordur) mantarların üremesi ve mikotoksin sentezlenmesi için uygun ortam oluştururlar. Ayrıca mikotoksinlerle bulaşık yem yiyen hayvanların ürünlerine geçen toksinler dolaylı yoldan insanlara yansır; yani insanlar bitkisel kaynaklı besinlerle doğrudan ve hayvansal ürünlerle de genellikle dolaylı yoldan mikotoksinlere maruz kalabilirler.

Modern tarım tekniklerinin gelişmesi, besin ve yemlerin hazırlanma ve depolanma şartlarının iyileştirilmesi, besin ve yemlere mantar gelişmesini engelleyici maddelerin katılması sonucu 1850'li yıllardaki ergotizm, 1900'lü yıllardaki sitreoviridizm ve İkinci Dünya Savaşı yıllarında seyreden ATA gibi belki bugün insanlar arasında ciddi klinik mikotoksikoz olayları görülmemektedir. Ama, mikotoksinlerden bazılarının güçlü kürsinojenik etkilerinin olması ve daha önce de bahsedildiği gibi belli bazı toplumlarda mikotoksinlerle bulaşık besinlerin tüketimi ve kanser sıklığının yakın ilişki göstermesi, söz konusu toksinlerin besinler vasıtasıyla yaygın biçimde insanlara da geçebilmesi belki klinik mikotoksikozdan daha da önem taşımaktadır.

Yem ve besinlerde bulunmasına izin verilen mikotoksin düzeyleri

Günümüzde çoğu ülkeler yem ve besinlerde küflenmekten ileri gelen sakıncaların en aza indirilebilmesi ve hijyenik kalitelerinin korunabilmesi için bunlarda bulunmasına izin verilen mikotoksin düzeylerinin sınırlandırılmasına ilişkin oldukça sert kısıtlamalar koymuşlardır. Et, yumurta ve sütte 1 ppb düzeyinde kalıntısı oluşturan yemdeki mikotoksin kalıntı miktarları, sırasıyla, 500, 100 ve 50 ppb'dir. Ayrıca, yemlerde 200 ppb'ye kadar bulunan aflatoksin kalıntılarının, çok nadir durumlar dışında, hayvanlarda klinik olarak zararlı etkisi olmamaktadır (15). İşte, hem hayvan ve insanlarda akut, kronik ve karsinojenik etkilerden kaçınmak hem de hayvansal ürünlerde kalıntıların önlemek için yem ve yem hammaddeleri ile besinlerde bulunmasına izin verilen aflatoksin düzeyleri bazı ülkeler için ppb olarak Tablo 2'de verilmiştir (15, 44, 45).

Tablo 2. Çeşitli ülkelerde yem ve besinlerde bulunmasına izin verilen aflatoksin B₁ düzeyleri (ppb)

Ülke	Ürün Çeşidi	Aflatoksin
Belçika	: Karma yemler	40
Kanada	: İnsan besini olarak kullanılan maddeler	5
	: Hayvan yemleri	100
Fransa	: Yem hammaddeleri	700
	: Doğrudan yem olarak kullanılan yem hammaddeleri	59
	: Ergin sığır, koyun ve keçilere verilen yemler	50
	: Ergin ördekler dışında süt hayvanlarına verilen yemler	20
Hindistan	: Yer fıstığı ekstreleri	120
İsrail	: Yemler	20
İtalya	: Yer fıstıkları	50
Polonya	: İnsan ve hayvan tüketimi için ithal ürünler	5
İsviçre	: Besinler	5-10
İngiltere	: İnsan besinleri	50
Amerika	: Her çeşit hayvansal yem	20
	: İnsan besinleri	0
Rusya	: Fıstık ve yağlı tohumlar	5
	: Tahıllar da dahil diğer ürünler	2.5
Almanya	: Sığır yemleri	50
	: Dana ve koyun yemleri	10
	: Sağılan sığır-koyun yemleri	10
	: Kanatlı yemleri	10

Diğer yandan, sütte bulunmasına izin verilen aflatoksin M² düzeyi de 0.5 ppb'dir (15).

Ekonomik yönden düşünüldüğünde, bu kadar sert ve sıkı denetim tedbirleri her türlü besin endüstrisinde üretim, ithalat ve ihracatı olumsuz yönde etkileyebileceği gözden uzak tutulmamalıdır.

Mikotoksin zehirlenmelerinin tanısı ve sağıtımı

Mikotoksinlerin sebep olduğu zehirlenmeler, etkilenene ve çevre faktörlerine göre önemli ölçüde değişen karmaşık problemlerdir.

Akut zehirlenmelerin tanısı ve yolaçtığı ekonomik kayıplar kolayca belirlenebilir. Ama, süt ve benzeri verimin giderek azalması, yemden yararlanma ve canlı ağırlık kazancının düşmesi ve bağışıklık sisteminin baskı altına alınması gibi genel belirtilerle ortaya çıkan kronik zehirlenme olayları her zaman için gözden kaçabilmektedir. İşte, özellikle kronik mikotoksikozların tanısında laboratuvar ile hekim veya işletmecilerin işbirliği içinde çalışmaları birinci derecede önem taşır. Tanı klinik muayenenin deđerlendirilđmesi, kullanılan yem yada besinin mikolojik ve mikotoksinler bakımından kimyasal analizi ile biyolojik deneylere dayanılarak yapılır.

Klinik olarak mikotoksinlerden ileri gelen zehirlenme olaylarının: 1. hastalık sebebinin kolaylıkla belirlenememesi; 2. bulaşıcı olmaması ve taşınmaması; 3. bağışıklık sistemini uyarmaması; 4. uygulanan sağıtımın az etkili olması ve 5. olayların genellikle mevsimsel oluşu gibi bir çok ortak yönü vardır (31). Bu sebeple, sıralanan özellikler taşıyan olaylarla karşılaşıldığında öncelikle mikotoksin zehirlenmesi akla gelmelidir.

Mikotoksin zehirlenmeleri ile mikotoksin çeşidinin ve kirlenme düzeyinin belirlenmesinde laboratuvar analizlerinin önemi çok fazladır. Zira, yemlerde bulunabilecek toksin miktarı ve maruz kalma süresi sebep olan ilişkiyi göstermeyebileceği gibi yemlerde sıkça birden fazla mikotoksin birlikte bulunabilmektedir. Ayrıca, mikotoksinlerin tanısında doku kültürü ve bazı deney hayvanları ile bakteri suşları da kullanılmaktadır.

Mikotoksinlerden ileri gelen zehirlenmelerin hiç birisi için etkili bir sağıtım yöntemi yoktur. Aflatoksinlerden ileri gelen zehirlenmelerde vitamin A (35), vitamin D (10) ve proteince zengin besinlerin (24) koruyucu etkisi vardır. Proteinli besinlerin koruyucu etkisi yapılarındaki sülfidrilli amino asitlerden ileri gelir. Bu sebeple, glutatyon, sistein ve metiyonin gibi glutatyon ön maddelerinin ve tiyosulfatın akut aflatoksikozda sağıtıcı değerleri vardır (24). Meityonun bu amaçla 200 mg / kg dozda % 5 çözelti halinde periton içi yolla kullanılır. Sodyum tiyosulfat ise 50 mg / kg dozda verilir. Anabolik steroid olan stanazolol kas içi olarak 2 mg / kg miktarda yararlı olmaktadır. Son uygulamaya bir de etkin kömür katıldığında daha da yararlı olmakta-

dır. Ayrıca, etkin kömürle oksitetrasiklinin birlikte kullanılmasından çok başarılı sonuçlar alınmaktadır (8).

Etlik piliç yemlerinde bulunacak % 30 protein 6 ppm aflatoksinle karşı tam koruma sağlamaktadır (5). Sporidesminle verilmesi halinde çinko sulfat sığırları toksik etkilere karşı koruyabilmektedir (14).

Hayvanlara kuvvetlendirici ilaçların verilmesi, analeptiklerin uygulanması, toksinin sindirim kanalından uzaklaştırılması için sürgütler, dolaşımından uzaklaştırılması için diüretiklerin verilmesi yararlıdır (6). Mikotoksikoz tanısı konulan olaylarda en etkin uygulama ise hemen yemin değiştirilmesidir.

Mikotoksin zehirlenmelerinden korunma

Mikotoksinlerden gelebilecek yem ve besin kirlenmeleri ile zehirlenmelerden korunmak için bazı genel ve özel tedbirler alınabilir. Modern tarım tekniklerinin kullanılması, zirai ürünün olgunlaşınca süratle hasat edilmesi ve bunu takiben rutubet düzeyinin belli seviyeye inene kadar kurutulması, hasardan kaçınılması ve fazla kaba kirliliklerin toplanmaması ile önemli bir korunma sağlanabilir (19). Burada en kritik devre hasatı izleyen dönemdir. Zira, mahsül yüksek rutubetlidir ve bu sebeple küflenme ve mikotoksin şekillenme riski fazladır. Bundan dolayı, hasatı takiben mahsül rutubet düzeyi belli bir seviyeye inene dek kurutulduğunda (örneğin aflatoksinler için bu düzey % 9'a kadar ve bundan sonra depolandığında küflenme ve mikotoksin şekillenme riski çok azalmaktadır (23, 70).

Aflatoksikozun denetim altına alınmasında ümit veren bir yöntem de amonyak, propiyonik asit ve tolnaftat gibi antifungal maddelerle yem yada besinlerin muamele edilerek mantar infestasyonunun ve sonuçta mikotoksin şekillenmesinin kontrol altına alınmasıdır (19, 33).

Yem yada besinlere mikotoksin bulaşması bazan kaçınılmazdır. Bu durumda iki şey yapılabilir; ilki, küflü yada mikotoksinle bulaşık yemi kullanmamak, ikincisi söz konusu bulaşık yem yada besinleri kimyasal maddelerle muamele edip, toksin içeriğini tahrip ettikten veya kabul edilebilir bir düzeye kadar azalttıktan sonra kullanmaktır (18, 34, 66). Amonyak ve metilaminle muamele edildikten sonra yem ve besinlerin aflatoksin düzeyi önemli ölçüde (% 99.3) azalmaktadır (41). Amerika ve birçok ülkede küllenmiş yem ve yem hammaddelerinin amonyaklandıktan sonra hayvanlara verilmesi için kurulmuş pek

çok fabrika vardır (19). Küflü yem yada besinleri tekrar kullanılabilir hale getirmek için baş vurulabilecek bazı uygulamaları şöyle sıralayabiliriz: çeşitli çözücülerle mikotoksinle bulaşık yağlı tohum yada benzeri maddelerden mikotoksinlerin uzaklaştırılması (70), elektronik seçicilerle özellikle flöresans yayan fıstık vs. tanelerinin ayrılması (19), yem yada besinlerin otoklavda yüksek ısı derecelerinde veya güneş ışığında uzun süre (7, 41) tutulması.

Öneriler

Saha ve depolanma esnasında şartlar uygun olduğu takdirde yem, tarım ürünleri ve diğer besinlerde mantar infestasyonu ve dolayısıyla mikotoksin bulaşması olabileceği her zaman göz önünde tutulmalıdır. Bu sebeple, üretimden-tüketime kadar her kademede, tüm işlemler mantar gelişmesini en aza indirebilecek şekilde gerçekleştirilmelidir.

Mikotoksin sorunu, aslında, tarımcılar, hayvan yetiştiricileri ve kontrol birimleri arasında sıkı işbirliği ile bir ölçüde çözülebilir. Bu sebeple, modern tarım yöntemlerinin uygulanması yanında hayvan yetiştiricileri kullandıkları yemleri uygun biçimde depolamaya ve sürekli şekilde kontrol etmeye kendilerini alıştırmalı, küflü yemleri hayvanlara kesinlikle vermemelidirler. Hayvan yem ve ürünleri ile diğer besinler, her kademede ve sürekli biçimde, mikotoksinler yönünden analiz edilmelidir. Diğer ülkelerde olduğu gibi, ülkemiz için de besin ve yemlerde mikotoksinler yönünden kabul edilebilir tolerans düzeyleri belirlenerek, bu düzeyi aşan yem ve besinlerin tüketilmesine izin verilmemelidir. İhraç ve ithal edilecek besin maddeleri mikotoksinler bakımından mutlaka analiz edilmelidir. Ayrıca, yem ve besinlerde mantar infestasyonunu ve dolayısı ile mikotoksin oluşumunu önlemek için etkili, ekonomik ve uygulanabilir kimyasal maddelerin araştırılması ve bunların uygulanması gibi saha çalışmaları yapılmalıdır.

Literatür

1. Allcroft, R. and Carnaghan, R.B.A. (1963): *Groundnut toxicity: an examination for toxin in human food products from animals fed toxic groundnut meal*. Vet. Rec. 75: 259--263.
2. Allcroft, R. and Lewis, G. (1963): *Groundnut toxicity in cattle: experimental poisoning of calves and a report of clinical effects in older cattle*. Vet. Rec. 75: 487--493.
3. Allcroft, R. and Roberts, B.A. (1968): *Toxic groundnut meal: the relationship between of aflatoxin B₁ intake by cows and excretion of aflatoxin M₁ in milk*. Vet. Rec. 82:116--118.

4. Allcroft ,B., Roberts, B.A. and L'loyd, M.K. (1968): *Excretion of aflatoxin in lactating cows*. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 6:619—625.
5. Arafa, A.Ş., Harms, R.H., Miles, R.D. and Bloomer, R.T. (1979): *Review of aflatoxicosis in animal products*. *Feedstuffs*, 51 (38): 36. 52.
6. Arda, M. (1980): *Mikoloji*. A.Ü. Vet. Fak. Yayınları: 366, Fers Kitabı 264.
7. Atlı, A. ve Köşker, Ö. (1980): *Buğday, un ve ekmekte aflatoxin oluşumu ve stabilitesi üzerine araştırmalar*. İhtisas Tez Özetleri, 1. A.Ü. Basımevi, Ankara.
8. Booth, M.S. and Mc Donald, L.E. (1982): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Fifth edition. The Iowa State Univ. press, Ames.
9. Bost, J. et Gastellu, J. (1976): *L'aflatoxicose chronique du chien Etude experimentale d'une intoxication collective*. *Revue Med. Vet.* 127: 391--415.
10. Britton, W.M. and Whatt, R.D. (1979): *Influence of vitamin D on chick aflatoxicosis*. *Poult. Sci.* 58: 1039.
11. Brown, J.F. (1977): *Regulatory consideration of aflatoxin in regard to animal feed safety*. Proceeding of the Ann. Meeting of the US Animal Health Ass'n. 81:211--214.
12. Brown, M.H., Szczeczn, G.M. and Purmalis, B.P. (1976): *Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37: 331--339.
13. Campbell, T.C. and Stoloff, L. (1974): *Implication of mycotoxins for human health*. *J. Agr. Food Chem.* 22: 1006- 1014.
14. Clarke, J.M.L. and Harvey, D.G. and Humphreys, D.J. (1981): *Veterinary Toxicology*. Second Edition. Bailliere Tindall. London.
15. Edds, G.T., Meyerholz, G.W. and Abbitt, B. (1978): *Aflatoxins and other mold toxins in livestock and poultry feed*. In proceedings eighty-second annual meeting the US Animal Health Ass'n, Buffalo, NY Oct. 29--31, Nov. 1 -3, 1978. Richmond. Virgins 22 228, USA. US Annual Health Association, 221—224.
16. Eppley, R.M. (1974): *Survey of corn for fusarium toxins*. *J.A.O.A.C.* 57: 632--635.
17. Eppstein, S.M., Bartus, B. and Farber, E. (1969): *Renal epithelial neoplasm induced in male Winstar rats by oral aflatoxin B₁*. *Can. Res.* 29:1045—1050.
18. Fischbach, H. and Campbell, A.D. (1968): *Note on decontamination of aflatoxins*. *J.A. O.A.C.* 48:28.
19. Goldblatt, L.A. and Dolkar, F.G. (1977): *Review of prevention, elimination and detoxification of aflatoxins*. *Archives de L'Institut Pasteur de Tunis*, 54: 421—422.
20. Gurtoo, H.L. and Motycka, L. (1976): *Effects of sex difference on the in vitro and in vivo metabolism of aflatoxin B₁ by the rat*. *Can. Res.* 36: 4663—4671.
21. Güray, Ö. ve Vural N. (1968): *Mikotoksinlerle meydana gelen besin zehirlenmeleri mü-nasebetiyle aflatoksinler üzerine bir araştırma*. A.Ü. Tıp Fak. Mec. 21: 1030—1044.
22. Hamilton, P.M. and Garlich, J.D. (1971): *Aflatoxin as a possible cause of fatty liver syndrome in layin hens*. *Poult. Sci.* 50:800—804.
23. Harris, B. and Richter, R.I. (1971): *The problem of mycotoxins in cattle*. *Feedstuffs*. 49 (46): 21.

24. Hatch, R.C., Clark, J.D., Jain, Y. and Mahaffey, Y.A. (1979): *Experimental induced acute aflatoxicosis in goats treated with ethyl maleate glutathion precursors or thiosulfates*. Am. J. Vet. Res. 40: 505-511.
25. Hesseltine, C.W., Shotwell, O.M. Ellis, J.J. and Stubblefield, R.D. (1966): *Aflatoxin formation by the As. flavus*. Bact. Rev. 30: 795-805.
26. Howarth, H. and Wyatt, R.O. (1976): *Effects of dietary aflatoxin on fertility, hatchability and progeny performance of broiler breeder hens*. Appl. Environ. Microbiol. 31: 680-684.
27. Huff, W.E., Harvey, R.B. and Kubena, L.F. (1988): *Toxic synergism between aflatoxin and T 2 toxin in broiler chickens*. Poultry Sci. 67: 1418-1423.
28. Huff, W.E., Kubena, L.F. and Harvey, R.B. (1988): *Progression of ochratoxicosis in broiler chickens*. Poultry Sci. 67: 1139-1146.
29. Jacobson, W.C. and Wiseman, H.C. (1974): *The transmission of aflatoxin B₁ into eggs*. Poultry Sci. 53: 1743-1745.
30. Kaya, S. (1982): *Süt yemi ve çiğ sütte aflatoksin kalıntılarının kromatografik yöntemle araştırılması*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 29: 443-457.
31. Kaya, S. (1984): *Mikotoksinler: Hayvan ve insan sağlığı yönünden önemleri*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 31: 388-409.
32. Kaya, S., Sanlı, Y. ve Özkazanç, A.N. (1985): *Küflenmekten şüpheli yem ve yem hammaddelerinde aflatoksinler*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 32: 1-12.
33. Kelley, V.C. and More, E.C. (1976): *Ultrastructural changes induced by chronic aflatoxicosis in chicken*. Poultry Sci. 55: 317-324.
34. Keyl, A.C. (1978): *Mycotoxins in cattle*. In mycotoxic fungi, mycotoxins and mycotoxicoses. Vol. 2 (Ed. by T.D. Wiyllie and L.G. Morehous), New York, USA-Merkel Dekker: 171-174.
35. Khan, S.M., Maggon, K.K. and Venkatasubramanian, T.A. (1978): *Inhibition of aflatoxin biosynthesis of tolnafiate*. Appl. Environ. Microbiol. 36: 270-272.
36. Kriz, H. (1970): *The effects of aflatoxins on vitamin A storage in the liver of chicken*. Acta Vet. Brno. 39: 131-134.
37. Lillehoj, E.B. (1973): *Feed sources and conditions conducive production of aflatoxins, ochratoxins, fusarium toxin and zearalenon*. J.A.V.M.A. 163: 1281-1284.
38. Lynch, G.P., Shalkep, W.T., Jacoby, N.M., Smith, O.F. and Miller, R.W. (1971): *Response of dairy calves to oral doses of aflatoxin*. J. Dairy Sci. 54: 1688-1698.
39. Lynch, G.P. (1972): *Mycotoxins in feedstuffs and their effect on dairy calves*. J. Dairy Sci. 55: 1243-1255.
40. Lynch, G.P., Covey, F.T., Smith, D.F. and Weinland, D.P. (1972): *Response of calves to a single dose of aflatoxin*. J. Anim. Sci. 35: 65-68.
41. Mann, E.G. (1971): *Aflatoxin inactivation, chemical and biological properties of ammonia and methylamine treated cottensed meal*. J. Agr. Food Chem. 19: 1155-1159.
42. Marks, H.L. and Bacon, C.W. (1976): *Influence of fusarium-injected corn ald T-2 toxin on laying hens*. Poultry Sci. 55: 1864-1870.

43. Micheals, S.M. and John, R.C. (1973): *Tissue distribution and metabolism of aflatoxin B₁-C¹⁴ in broiler chicken*. Appl. Microbiol. 25: 763-769.
44. Müske, W. (1978): *Zur kontrolle von aflatoxinen in futtermitteln und lebensmitteln*. Ernährungs-Umschau. 25: 5-15.
45. Müske, W. und Schulze, H. (1981): *Höchstmengenregelungen für mycotoxine in lebensmitteln*. In Jurgen Reiss (1981): *Mytoxins in lebensmitteln*, pp. 489-509. Gustav Fisher Verlag.
46. Nabney, J., Burbage, M.B., Allcroft, R. and Lewis, G. (1967): *Metabolism of aflatoxin in sheep: excretion pattern in the lactating ewe*. Fd. Cosmet. Toxicol. 5: 11-17.
47. Nemeth, I. and Juasz, S. (1968): *Effect of aflatoxin on serum protein fractions of day-old duckling*. Acta Vet. Hung. 18: 95-105.
48. Newberne, P.M. (1973): *Chronic aflatoxicosis*, J.A.V.M.A. 163: 1262-1267.
49. Newberne, P.M. (1974): *The new world mycotoxins-animal and human health*. Clinical Toxicol. 7: 161-177.
50. Newberne, P.M. and Wogan, G.N. (1968): *Sequential morphological changes in aflatoxin B₁ carcinogenesis in the rat*. Can. Res. 28: 770-781.
51. Okaye, J.O.A., Asuzu, I.U. and Gupnani, H.C. (1988): *Paralysis and lameness associated with aflatoxicosis in broilers*. Avian Pathology, 17: 731-734.
52. Osuna, O. and Edds, G.T. (1982): *Toxicology of aflatoxin B₁, warfarin and cadmium in young pig: performance and hematology*. A.V.M.A. 43: 1380-1386.
53. Patterson, D.S.P. and Roberts, B.A. (1972): *Aflatoxin metabolism in duct liver homogenates the relative importance of reversible cyclopentanone reduction and hemiacetal formation*. Fd. Cosmet. Toxicol. 10: 501-512.
54. Pier, A.C. (1976): *Biologic effects and diagnostic problems of mycotoxicosis in poultry*. In proceeding on 25th western poultry disease conference and 10th poultry health symposium. March 8-11, Orcines, California, USA.
55. Schindler, A.F., Palmer, J.G. and Eisenberg, W.V. (1967): *Aflatoxin production by Aspergillus flavus as related to various temperatures*. Appl. Microbiol. 15: 1006-1009.
56. Schumaier, G., Develt, H.M., Laffer, M.C. and Creek, R.D. (1963): *Stachybotryotoxicosis in chick*. Poultry Sci. 42: 70-74.
57. Scott, P.M. (1978): *Mycotoxins in feeds and ingredients and their origin*. Journal of the Fd. Protec. 41: 385-398.
58. Shank, R.C. and Wogan, G.B. (1965): *Distribution and excretion of C¹⁴ labelled Aflatoxin B₁ in the rat*. Food Proc. 24: 627.
59. Shreeve B.J. and Patterson, D.S.P. (1975): *Mycotoxicosis*. Vet.Rec. 97: 279-280.
60. Shreeve, B.J., Patterson, D.S.P. and Roberts, B.A. (1979): *The carryover of aflatoxin, ochratoxin and zearalenon from naturally contaminated feed to tissues, urine and milk of dairy cows*. Fd. Cosmet. Toxicol. 17: 151-152.
61. Stoloff, L. (1975): *Stability of aflatoxin M₁ in milk*. J. Dairy Sci. 58: 1789-1793.

62. Swenson, O.H., Lin, J.K., Miller, E.C. and Millet, J.A. (1977): *Aflatoxin B₁ 2,3-oxid as a probable intermediate in the covalent binding of aflatoxin B₁ and B₂ to the liver DNA and ribosomal RNA in vivo.* Can Res. 37: 172-181.
63. Şanlı, Y. (1980): *Besinlerde küflenme olgusu ve mitokoksinler.* Gıda Bilim ve Tek. Dergisi, 3: 127-147.
64. Şanlı, Y., Ceylan, S. ve Kaya, S. (1982): *Tavuk yemlerinde ve yem ilkel maddelerinde aflatoksinler.* A.Ü. Vet. Fak. Derg. 29: 473-492.
65. Thurum, V. (1977): *Organization and results of mycotoxin control in the GDR.* Zeszty Problemowe Postepow Nauk Rolnizcych, 189: 149-154.
66. Trager, W. and Stoloff, L. (1967): *Possible reaction for aflatoxin detoxification.* J. Agr. Food Chem. 15: 679-681.
67. W.H.O. (1980): *Environmental health criteria 11. Mycotoxins.* Geneva, World Health Organization, ppl-127.
68. Wilson, B.J. (1978): *Hazards of mycotoxins in public health.* Fed. Prof. 41: 375-384.
69. Wogan, G.N. (1966): *Chemical nature and biological effects of the aflatoxins.* Bac. Rev. 30: 3460-470.
70. Wogan, G.N. (1968): *Aflatoxin risk and control measures.* Fed. Proc. 27: 932-938.
71. Wogan, G.N. (1975): *Mycotoxins.* Ann. Res. Pharmacol. 15: 437-451.
72. Wogan, G.N. and Newberne, P.M. (1967): *Dose-response characteristics of aflatoxin B₁ carcinogenesis in the rat.* Can. Res. 27: 2370-2376.
73. Wogan, G.N., Paglyalunga, S. and Newberne, P.M. (1974): *Carcinogenic effects of low dietary levels of aflatoxin B₁ in rat.* Fd. Cosmet Toxicol. 12: 681-685.
74. Yourtee, D.M. and Searles, S. (1976): *Presence of aflatoxin B₁ in human liver in the US.* Toxicol. Appl. Pharmacol. 36: 403-406.