

MİKOTOKSİNLER: HAYVAN VE İNSAN SAĞLIĞI YÖNÜNDEN ÖNEMİ

Sezai Kaya*

Mycotoxins: Their significance on animal and human health

Summary: *The purpose of this review was to evaluate the potential hazards caused by mycotoxins on animal and human health. Foods and feeds are frequently contaminated with molds during harvestin, storage, processing and handling before reaching the human and animal consumer. Factors capable of favoring mycotoxin contamination of these compounds are usually almost clear, including improper harvesting and storage methods for feeds and feeds tuffs that can favor fungus growth and contamination. Reports from many part of the world on incidence and levels of mycotoxins, especially aflatoxins, in feeds and feedstuffs indicate reason for concern, particularly in tropical and sub-tropical regions and in those countries importing these products from those areas. The main products contaminated by mycotoxins are peanut meal, hazelnut, corn and corn products ,rice, cottenseed products, sunflower meal, and other many grains and mixed feeds containing any of these components. Data on the presence of the metabolite such as aflatoxin M₁ in dairy products and eggs provide evidence of contaminated feeds. Many of the ubiquitous molds have been shown to produce toxin. Surveys in several countries for mycotoxins have revealed that feeds and feedstuffs have been contaminated by aflatoxins, ochratoxins, citrinin, sterigmatocystin, patulin, zearalenon, penicillic acid, trichothecenes (T-2 toxin, deoxynivalenol, nivalenol and diascetoxyscirpenol), alternariol, PR-Toxin, kojic acid, sporidesmin, tenuazonic acid and ergot alkaloids.*

The presence of known-toxin-producing molds can not necessarily show the presence of mycotoxins, nor can the lack of a mold show that the sample has not been contaminated with a mycotoxin. Some molds produce toxins only under restricted conditions and only particular strains of some species are toxigenic. They are a group of extremely toxic and some of them hepatocarcinogenic that may

* Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Bim Dalı Ankara +

pose a threat to animal and human health when present in feeds and food sources. Along with their acute toxic action, studies with animals showed that many mycotoxins, especially aflatoxins, have a strong carcinogenic activity on at least eight species of animals, including monkey. In addition, alterations in liver mitochondrial activity, fatty infiltration, impaired protein and RNA synthesis, reduced immunologic response to diseases and decreased liver vitamin A content and reduced production and weight-gain are all indicative of the metabolic aspect of dietary mycotoxins.

In this review, mycotoxins in feeds and feedstuffs, their origin, some physical and chemical properties were described. The conditions effecting the growth of molds and the properties of their mycotoxin synthesis were explained. The mycotoxin residue levels found in feeds and feedstuffs and some foodstuffs were given. The mycotoxin residue levels permitted to be found in feeds and feedstuffs were mentioned. The biological and toxicological effects of mycotoxins for animal and human health were described. The diagnosis, treatment and control of mycotoxicosis were discussed.

Özet: Yem ve besinler üretimlerinden tüketimlerine kadar küflerle sık sık kontamine edilirler. Bu maddelerde mikotoksin kontaminasyonunu kolaylaştıran en önemli faktörler uygun olmayan tarımsal işlemler ve depolanma yöntemleridir. Mikotoksin problemi ile özellikle tropik ve sub-tropik iklimin hüküm sürdüğü ülkelerde sıkça karşılaşılmaktadır. Mikotoksinlerle kontamine edilen başlıca ürünler fıstık unu, mısır ve ürünleri, piriç, pamuk tohumu unu, ayçiçek küspesi gibi fazla yağ ihtiva eden maddelerle bazı tahıllardır. Yem ve yem hammaddelerinde en fazla karşılaşılan mikotoksin çeşitleri şunlardır: Aflatoksinler, okratoksinler, sitrinin, sterigmatosistin, patulin, zearalenon, penisillik asit, trikolesenler, alternaryol, PR-toksin, kojik asit, sporidemsin, tenuazonik asit ve ergot alkaloidleri. Her hangi bir maddede toksin üreticisi olarak bulunan küflerin bulunması mikotoksinlerin varlığını gösteremiyebileceği gibi, bir küfün bulunmaması da bir mikotoksinle kontaminasyon olmadığına işaret etmeyebilir. Zira küfler toksinini belli şartlarda üretirler ve sadece bazı suşlar toksin üreticisidir. Akut toksik etkileri yanında, başta aflatoksinler olmak üzere mikotoksinlerin birçoğunun karsinogenik etkileri de bulunmaktadır.

Bu makale kapsamında, yem ve yem hammaddelerinde sıkça karşılaşılan mikotoksinler ile bunların bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden bahsedildi. Küflerin gelişmesi ve mikotoksin sentezlemelerini etkileyen faktörlere değinildi. Yem ve yem hammaddelerinde karşılaşılan mikotoksin residü düzeyleri ile bu maddelerde bulunmasına izin verilen miktarları verildi. Mikotoksinlerin insan ve hayvanlardaki etkilerine değinildi. Mikotoksin zehirlenmelerinin teşhis, tedavi ve kontrolleri incelendi.

Giriş

Herhangi bir hayvancılık endüstrisindeki başarı, işletmenin bulunduğu yöreye uygun ırkın seçilmesi, yeterli ve dengeli beslenme ve iyi bir bakım ve hastalıklarla savaş ile elde edilir. Bunların herhangi birindeki eksiklik yada yetersizlik başarıyı önemli ölçüde etkiler. Hayvanlara yedirilecek yemin bileşimine giren maddelerin miktarı ve çeşitliliği kadar, bu maddelerin hijyenik kaliteleri de önem taşır. Zira, mantar invazyonlarına ve dolayısıyla mikotoksinlere bağlı olarak yem ve yem ham maddelerinin mikrotoksinlerle kirlenmesiyle sık şekilde karşılaşılmaktadır.

Besinler, yem ve yem hammaddeleri, üretim-tüketim zinciri arasındaki herhangi bir aşamada, uygun olmayan koşullarda depolandıklarında veya bulduklarında, mantarlar üreyerek onlarda istenmeyen değişikliklere ve bozulmalara neden olurlar. Önceden, üreyen mantarların besinlerin sadece görünüşünde değişiklik yaptığı düşünülerek, az küflenmiş olanların insanlar, ileri derecede küflenmiş olanların hayvanlar tarafından tüketilmesinde önemli bir sağlık sakıncası yaratmayacağı sanılmıştı. İngiltere'de 1960'lı yıllarda özellikle karnatlılarda karşılaşılan toplu zehirlenme olayları ve daha sonra sürdürülen çalışmalar (5,48), yem ve besinlerin mikotoksinlerle kirlenmesinin sanıldığından daha ciddi boyutlarda doğal kirlenme sorunu olduğunu göstermiştir.

Günümüze kadar varlığı ortaya konan mantar türlerinden 250 kadarının mikotoksin oluşturdukları ve bunlar içinde 20 kadar mikotoksin çeşidinin insan ve hayvanlarda sıklıkla zehirlenmelere neden olduğu anlaşılmıştır (6,55).

Doğal kirletici olarak besin ortamından izole edilen ve insan sağlığı yönünden önem taşıyan mikotoksin çeşitleri arasında *aflatoksin*'ler, *okratoksinler*, *zearalenon*, *sitrinin*, *patulin*, *penisillik asit*, *sterigmatosistin*, *PR toksin*, *kojik asit*, *trikotesenler* (*T-2 toksin*, *deoksinivalenol*, *nivalenol*, *diasetoksiskirpenol*), *sporidesmin*, *ergot alkaloidleri*, *alternariol* ve *tenüazonik asit* bulunur (40, 48), 62). Sıralanan bu çok sayıdaki mikotoksin arasında, hemen hemen tüm hayvan türlerinde ve insanlarda aşırı derecede toksisite göstermeleri, ayırım göstermeksizin her çeşit besin maddesi ve yemde yaygın bir kirlenme ve dolayısıyla sık sık zehirlenmelere neden olmaları ve aralarında maymunlarında bulunduğu bir çok hayvan türünde karsinogenik etkili olmaları ve ayrıca küflü yemleri yiyen

hayvanların et ve bunlardan sağlanan ürünlerinde kalıntılarında rastlanmaları nedeniyle aflatoksinler halen yoğun şekilde araştırılan en önemli mikotoksin grubunu teşkil ederler (51, 56, 58, 59, 61).

Mantarlar tahıl ve çeşitli besinlerde, besin ve ekonomik değer kaybına yol açan nedenlerin başında gelirler. Her yıl dünya tahıl ve yağlı tohum üretiminin % 1'den fazlasının mantarların yol açtığı küflenme ve çürüme sonucu işe yaramaz hale geldiği hesaplanmıştır (22, 55, 58).

Bu derleme yazı kapsamında, yem ve besinlerde mantarların gelişmesi ve mikotoksin sentezini etkileyen faktörler ile mikotoksin zehirlenmelerinin tanı, sağtım, önlenmesi ve kontroluna topluca değinilecek, bireysel olarak aflatoksinlerden geniş biçimde, diğer bazılarında da kısaca bahsedilecektir.

Mantarların gelişmesi ve mikotoksin oluşumunu etkileyen faktörler

Mantarların gelişmesi ve dolayısıyla mikotoksin oluşumunu etkileyen faktörlerin başında ortamın ısı, rutubet içeriği, havalandırma, substrat v.s. gelir. *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi anbar küfleri % 13-18 oranında rutubet bulunan depolarda çok çabuk ürerler (21,28). Bu nedenle normal olarak, yemlerdeki rutubet derecelerinde de üreyerek bir sorun olarak ortaya çıkabilirler. Ortamın rutubet oranı % 9'un altına düştüğünde aflatoksijenik mantarlar üreyememektedirler (61). Bunun için, hasat edildikten hemen sonra tahılların rutubet oranının bu kritik değer altına indirilmesi özellikle önem taşır.

Mantarlar genellikle 20-30°C'de ürerler. Ayrıca, ortamın ısı, mantarların gelişmesi yanında sentezlenen metabolitlerin cinsine de etki yapar (46). *Penicillium viridicatum* 5-10°C'de bile okratoksin-A oluşturabilmektedir. Bunun sonucu, özellikle soğuk iklimin hüküm sürdüğü bazı ülkelerdeki besin maddeleri ve yemler yoğun ve yaygın şekilde okratoksinlerle kirlenebilmektedir (58).

Yem, yem hammaddeleri ile besin çeşidi de, genellikle toksijenik mantarların gelişmesinde ve mikotoksin sentezlenmesinde etkili olmaktadır. Ancak, aflatoksijenik mantarların gelişmesi yönünden bir substrat bağımlılığı söz konusu değildir. Bu nedenle, bu tür mantarlar her türlü maddede üreyebilirler ve toksin sentezleyebilirler (62). Bundan dolayı, mısır, arpa, yulaf, buğday, pirinç, darı gibi ürünlerle, pamuk tohumu, soya fasülyesi, yer fıstığı ve ayçiçeği gibi yağlı tohum-

lar ve dolayısıyla bunlardan hazırlanan karma yemler sıklıkla mantar infeksiyonuna uğrayarak mikotoksinlerle kontamine olabilmektedirler (48, 58, 59).

Mantarlar aerobik mikroorganizmalardır. Ancak, üremeleri için oksijen gereksinimleri bakımından mantar türleri arasında önemli ayrımlar söz konusudur. Ortamdaki oksijenin % 45'den 1'e kadar azalması *Aspergillus flavus*'un gelişmesini ve sonuçta aflatoksin oluşumunu önemli derecede azalttığı gibi (28), karbon dioksit yoğunluğunun artması da aynı tarzda etki gösterir (25).

Basınç ve ezilmeden dolayı tohumluk ve tanelerde meydana gelebilecek çatlak ve kırılmalar küflerin infestasyonunu kolaylaştırır. Bu nedenle, hasat ve bunu izleyen işlemler esnasında mahsülün zedelenmemesine önem verilmelidir (61).

Aflatoksinler

Fiziksel ve kimyasal özellikleri: İsmi *Aspergillus flavus*'un A ve FLA harflerinin birleşmesinden alan aflatoksinler *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Rhizopus* soylarında bulunan çeşitli mantar suşlarınınca sentezlenirler (60). Günümüze değin, izolasyonu ve identifikasyonu başarılımış 17 türevi bulunmuştur. (25, 58). Ancak, aflatoksin terimi, genellikle aflatoksin B₁, B₂, G₁, G₂ ile M₁ ve M₂ olmak üzere altı ana bileşiği kapsar (1,3).

Normal ısı derecelerine son derece dayanıklı olan aflatoksinlerin tümüyle parçalanmaları için 300°C'ya da daha yüksek ısı derecelerine gerek vardır (15). Bu nedenle, sütlerin pastörizasyonu esnasında aflatoksin miktarında azalma görülmemektedir. (1, 52). İkiyüzotuz derecede 25 dakika süreyle pişirilen ekmeklerde, başlangıçtakine göre hala % 40'a varan oranda aflatoksin bulunduğu belirtilmiştir (7).

Sodyum hipoklorit, amonyak ve potasyum permanganat gibi kuvvetli alkali ve oksitleyici maddeler karşısında aflatoksinler süratle parçalanırlar (57).

Metabolizmaları: Ağızdan alınan aflatoksinler sindirim kanalından hızla emilirler (44). Absorbsiyona ilişkin rakamsal değerler olmamakla beraber, doğal zehirlenme olaylarının çoğunun aflatoksinle bulaşık yem ve besinlerin yenilmesiyle olması şüphesizdir (58). Emilen toksin plazmadan çabuk ayrılır (65).

Radyoaktif karbonla işaretlenmiş aflatoksin B₁'in vücutta dağılımı üzerinde yapılan çalışmalarda (36, 49), radyoaktivitenin, özellikle, karaciğer ve kas gibi dokularda daha fazla dağılım gösterdiği saptanmıştır. Alınan toksinin % 85-90'ını ilk 24 saat içinde süt ve idrarla atılır (4). Sığır (3) ve koyunlarda (38) yapılan çalışmalarda, alınan aflatoksinin sığırlarda % 0.18'inin koyunlarda % 0.1'nin sütle aflatoksin M₁ şeklinde çıkarıldığı anlaşılmıştır. Aflatoksin alımı durdurulduktan sonra 6-9 gün içinde toksinler vücuttan tümüyle atılmaktadır (38).

Aflatoksinlerin biyotransformasyonları, başta B₁ türevi olmak üzere, yoğun şekilde incelenmiştir. Ancak, elde edilen bilgiler henüz yeterli olmaktan uzaktır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, kendilerinin doğrudan toksik etkili olmadıkları, karaciğerde uğradıkları metabolik değişiklikler sonucu meydana gelen türevleri yolu ile toksik etkilerini oluşturdukları belirlenmiştir (11, 37, 41). Anılan türevlerinden en önemlisi aflatoksin B₁-2, 3 epoksittir. Aflatoksin B₂'nin de B₁'e çevrildikten sonra etkili olduğuna inanılmaktadır (53).

Yukarıda değinildiği gibi, aflatoksin molekülü karaciğerde bir etkileşme aşaması geçirmektedir. Bu molekül karaciğer hücreleriyle birçok noktada reaksiyona girer. DNA ve RNA polimerazlar hızlı bir şekilde inhibe olurlar. Benzer etkiler insan ve hayvan hücre kültürlerinde de görülür (62). Özellikle, RNA sentezindeki değişikliklerden etkilenen protein sentezi önemli derecede bozulur. RNA-polimeraz etkinliğinin inhibisyonu aflatoksinin enzime olan doğrudan etkisinden çok, toksin-kromatin etkileşimi sonucu bozulan kromatin kalıp etkinliğinin dolaylı bir sonucudur. RNA - polimerazın inhibisyonu sonucu DNA transkripsiyonu bozulur. Bunun sonucu da DNA'ya bağlı RNA sentezi, ve nihayet bazı proteinlerin sentezi azalır (17, 29, 53, 62).

Aflatoksinlerin biyolojik ve toksik etkileri: Laboratuvar ve evcil hayvanlarda aflatoksinlerle zehirlenme, hayvanın cinsine, ırkına, yaşına, cinsiyetine, yemdeki toksin düzeyine ve toksine maruz kalma süresine bağlı olarak akut, subakut, kronik ve karsinojenik olarak ortaya çıkar (13, 33, 43).

Evcil hayvanların çoğunda zehirlenme oluşturan yemlerdeki toksin düzeyleri, 10-100 ppm arasında ya da daha aşağıdadır (62). Bu değer, ördeklerde 0.3 ppm ve buzağılarda 2.2 ppm olarak bildirilmiştir (61). Genellikle, yemlerde 0.2 ppm'e kadar bulunan aflatok-

sin miktarları hayvanlara zararlı olmamaktadır (13). Ancak, 0.02 ppm'den fazla aflatoksin içeren yemi yiyen hayvanların sütlerinde toksin bulunabileceği belirtilmiştir (9). Hayvanların çoğunda letal doz 50 miktarları 0.5-10 mg/kg arasında değişir. Örneğin, bu değer günlük ördek ve ratta, sırasıyla, 0.37 ve 1.0 mg/kg, 21 günlük erkek ve dişi ratta, sırasıyla, 5.5 ve 7.4 mg/kg (60), 21 günlük farede 63 mg/kg (61), piliçte 6.5 mg/kg (43), buzağıda 1.8 mg/kg (32) olarak hesaplanmıştır.

Aflatoksinlere duyarlılık bakımından hayvan türleri genellikle üç gruba ayrılırlar (25): İlk grupta bulunan ördek, alabalık, kobay, tavşan, köpek, genç rat ve hindide aflatoksinlerin letal doz 50 değeri 1 mg ya da daha azdır. İkinci grupta bulunan domuz, maymun, rat, buzağı, sülün, piliç, ferret, hamster, inek, mink, bildircin ve bazı tavuk ırklarında bu değer genellikle 10 katı fazladır. Son grupta yer alan fare ve koyun aflatoksinlere son derece dirençlidirler.

Aflatoksinler içinde toksisitesi en fazla incelenen B₁ türevidir; bu, denenen tüm biyolojik sistemlerde etkili bulunmuş ve tesiri bakımından en güçlü olanıdır. Bunu azalan etki gücü sırasıyla G₁, B₂ ve G₂ izler. Bu yönden M₁, B₁'e benzer özellik gösterir (45, 60).

Aflatoksinlerle zehirlenmede canlı organizmasında karşılaşılan başlıca bozukluk karaciğer hasarıdır. Akut olgularda müköz membranlarda sarılık ve yaygın kanama alanları görülür. Karaciğerde yaygın sentrilobuler nekroz ve yağ birikimi vardır (39). Kronik olaylarda, karaciğer sirozu, solma ve kaslarda sarılık belirgin semptomlardır. Karaciğer hücre hasarı daha az dikkati çeker. Safra kanallarında hiperplazi ve periportal fibroz ile assites ve mezenterik ödem predominant durumundadır (13, 39).

Hayvanlarda aflatoxikoziste karşılaşılan başlıca belirtiler şöyle sıralanabilir: Gelişme hızında, yem tüketiminde ve yemin değerlendirilmesinde azalma, karaciğer bozukluğu, sarılık, iç organlarda kanamalar, sürgün, bitkinlik, kıl örtüsünde değişim, ölümlerin artışı ile uzun süre az miktarda toksin alınması ile özellikle karaciğerde kanser oluşumu, ayrıca, yararlanmaya eğilim artışı, kanın pıhtılaşma, böbrek fonksiyonunda ve immün cevapta bozulma ve strese uyum yeteneğinde azalma görülür (13, 18, 30). Üriner sistem hasara uğrayabilir ve yavru atma görülebilir. Doğum ağırlıkları, süt verimi azalır ve hatta süt tümüyle kesilebilir (18). Kanatlılarda yumurta verimi ve kuluçkadan yavru çıkma oranı düşer, küçük yumurtalar oluşur.

(23). Serum ve karaciğer vitamin A içeriği azalır. Karaciğer vitamin A bakımından tümüyle yoksun kalabilir (2). Protein sentezi inhibe olur. Bu etki özellikle gençler ve süt emenler bakımından önemlidir (31).

Karsinojenik etkileri: Aflatoksinler ve bunlarla bulaşık besinler, aralarında maymunların da bulunduğu çeşitli hayvan türlerinde bilinen en güçlü karaciğer karsinojenidirler (58,61). Karsinojenik etkiye duyarlılık hayvanın yaşı, cinsiyeti, mikrozomal enzim indüksiyonu, değişik toksin türevlerinin karaciğeri etkilemeleri ve bazı beslenme yetersizlikleriyle değiştirilebilir (62). Erkek ratlarda saf haldeki 1 ppm aflatoksin B₁ 41 haftada, 0.015 ppm ise 68 haftada % 100 oranında karaciğer kanserine yol açmaktadır (63). Hatta, besinlerde bulunabilecek 1 ppb gibi son derece düşük aflatoksin B₁ tümör oluşumuna önder olabilmektedir (64).

İnsan sağlığı yönünden aflatoksinlerin önemi: Primatlar da dahil bir çok hayvan türündeki etkilerine bakılarak (58), aflatoksinlerin insanlarda primer karaciğer kanserinde etken olmaları konusu önemli tartışmalara neden olmaktadır. Gerçekten, insanların da duyarlı hayvanlara benzer şekilde cevap verebilecekleri dikkate alınır, aflatoksinle bulaşık besinleri yemeye maruz toplumlarda primer karaciğer kanseri ile aflatoksinler arasında sıkı bir ilişkinin varlığı kaçınılmazdır (61). Tropik bölgeler gibi sıcak ve rutubetli, aynı zamanda besin maddelerinin noksanlığı nedeniyle, bunlar arasında bir seçim yapma olanağı bulunmayan, halkın çoğu kez yer fıstığı v.s. ile beslendiği yerlerde, zengin protein kaynağı olan ve bu nedenle protein tamamlayıcısı olarak kullanılan fıstık tanelerinin *As. flavus* ile bulaşık olduğu durumlarda, bu konu üzerinde durulması gereken önemli bir noktadır. Özellikle, diğer besin maddelerini bulamadıkları için fazla miktarda yer fıstığı ve pirinç gibi gıdaları tüketen fakir toplumlarda primer karaciğer kanseri raslantı sıklığının yüksek olması ve bunun da diyetteki aflatoksin miktarı ile sıkı bağımlılık göstermesi, ister istemez insanı bu şekilde düşünmeye götürmektedir (11, 59).

Okratoksinler

Başta *Aspergillus ochraceus* ve *Penicillium viridicatum* olmak üzere iki türe bağlı 10'a yakın suş tarafından sentezlenen bir grup mikotoksindir (48). Okratoksin A,B,C,A'nın metil esteri, B'nin metil ve etil esteri olmak üzere çeşitleri vardır. Bunlardan okratoksin A ve seyrek

olarak da okratoksin B besinlerde doğal kirletici olarak bulunur. Diğerleri sadece laboratuvar şartları altında üretilen mantar kültürü ortamından izole edilmişlerdir (58). Toksik mantarlar düşük ısı derecelerinde toksin sentezleyebilmeleri nedeniyle, özellikle, dünyanın soğuk iklime sahip ülkelerinde sık karşılaşılan bir mikotoksikozis çeşididir. Bu nedenle, böyle soğuk ülkelerdeki çeşitli tahıllar okratoksinlerle genellikle doğal olarak bulaşık haldedir. Bunun sonucu, Danimarka ve Kanada'da bazı tahıllarda 27.5 ppm gibi çok yüksek düzeyde okratoksin A bulunmuştur (48). Toksin ihtiva eden yemleri yiyen hayvanların etlerinde ve bunlardan sağlanan çeşitli ürünlerde, alınan toksin miktarıyla orantılı olarak, kalıntularına rastlanır. Okratoksin A hayvanların kas ve yağ dokusunda 2 hafta, karaciğer ve böbreklerinde 3-4 hafta süreyle kalabilmektedir (12).

Değişik hayvan türlerinin okratoksin A'ya duyarlılıkları farklılık arzeder. Letal doz 50 miktarları 3.4-30.3 mg/kg arazında değişir. Dişiler okratoksin erkeklere göre daha duyarlıdır. Okratoksin A hayvanlarda başta böbrek ve karaciğerde bozukluklara neden olur. Hayvanlarda, klinik olarak iştahsızlık, bitkinlik ve sürgün gibi özel olmayan klinik belirtiler dikkati çeker. Domuzlarda mikotoksik nefropati diye bilinen hastalık, proksimal tubullerin, yaygın dejenerasyonu, tübül epitelinde atrofi, renal kordktekte interstisyel fibrozis ve bazı glomerüllerde hyalinizasyonla karakterizedir (13, 58). Okratoksin A ve C günlük ördek ve civcivlerde karaciğer, böbrek ve proventrikulusta kanamalar yapar. Broylerlerde belirgin bir şekilde gelişme hızında yavaşlama ve böbreklerde büyümeye yol açarlar. Şiddetli okratoksikozda kanatlılarda demir eksikliği tipinde hipokromik-mikrositer anemi şekillenir. Yumurta verimi ve yem tüketimi azalır. Yüksek düzeyde okratoksin A ihtiva eden rasyonla beslenen ergin kanatlılarda yumurta ve canlı ağırlık kazancında azalma meydana gelir (12). Kanatlı yemlerinde bulunabilecek 4 ppm okratoksin yumurta üretiminin durmasına neden olabilmektedir (24).

Gebeliğin belli zamanlarında, bir kez dahi olsa, okratoksin maruz kalan ratlarda teratojenik etki göstermektedir. Mutajenik yada karsinojenik olduğuna ilişkin kesin veriler yoktur (10).

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 belirtilmiştir (59).

Sitrinin

Hayvanlarda, yukarıda bahsedilen okratoksin A'ya benzer nefrotoksik etkisi olan sitrinin, *Penicillium citrinum* ve bir dizi *Penicillium* ve *Aspergillus* cinsi mantar tarafından sentezlenir. Tahıllarda 80 ppm gibi son derece yüksek düzeyleri ile karşılaşmıştır (48). Sitrinin civ-civlerde su tüketiminde artma, sürgün, jejunumda kanama, karaciğerde mozayik görünümü ve böbreklerde büyüme gibi subakut toksisiteye neden olur. *P. citrinum* ile bulaşık mısır % 62 oranında ihtiva eden rasyonla beslenen piliçlerde gelişme hızında depresyon, organ atrofisi, safra kesesinde genişleme, lenfoid dokuda azalma, kalp ve iskelet kaslarında myopati, karaciğerde sentrilobuler nekroz, glomerüler atrofi ve hiperplazi görülmektedir. (12).

Sterigmatosistin

Sterigmatosistin(ler) başta *Aspergillus versicolor* ve *A. nidulans* olmak üzere çeşitli *Aspergillus* soyları, *Penicillium luteum* ve *Bipolaris sorokiniana* tarafından sentezlenir. O- metil sterigmatosistin ve Aspertoksin isimli iki türevi vardır. Kimsayasal yönden aflatoksinlere benzeyen sterigmatosistin doğal olarak kontaminant halinde tahıllarda onlar kadar sık bulunmazlar. Aynı zamanda, karsinojenik etkileri de görülür (48, 62). Her ne kadar yukarıda adı geçen mantarlar tabiatта yaygın şekilde bulunurlarsa da, besinlerde toksinlerin oluşumunu kolaylaştıran faktörler hakkında az bilgi vardır. *A. nidulans* suşları mısır ve yer fıstıklarından izole edilmiştir (12). Japonya'da uzun süre depolanan pirinçlerde 0.8-16.3 ppm düzeyinde sterigmatosistin bulunmuştur (48).

Patulin ve Penisillik asit

Patulin başta *Aspergillus clavatus*, Penisillik asitde *A. ochraceus* olmak üzere tabiatта çok yaygın şekilde bulunan 50'ye yakın mantar suşu tarafından sentezlenirler. Tahıllarda hangi ölçüde bulduklarını söylemek zordur. Ancak, küflü silajlarda 1.5-40 ppm patulin'e ve mısırlarda 5-231 ppb düzeylerinde penisillik asit'de rastlanmıştır. Rodentlerde bir çok kez deri altı verilmeleri halinde kanser oluşumuna neden oldukları anlaşılmıştır. (48).

Saha şartlarında, hayvanlarda patulin'le zehirlenmelere ilişkin kesin bulgular yoktur. Ancak, Japonya'da sığırlarda ölümlerle seyreden bazı zehirlenme olaylarında, yemden *P. patulum* izole edilmiş

ve adı geçen mantarla inokule edilen yemin fare ve boğalarda sinirsel belirtiler, beyin kanaması ve ölüm meydana getirdiği saptanmıştır (12).

Zearalenon (F-2 toksin)

Zearalenon, *Fusarium roseum* ve diğer *Fusarium* cinsine ait mantarlar tarafından sentezlenen, östrojenik etkili, fenolik resorsilik asit makrolid bir mikotoksindir. Mantarın gelişmesi esnasında ısının 12-14 derece altına düşmesi devrelerinde toksin sentezi özellikle hızlanır. Bugüne kadar beş türevi bulunmuştur (48).

Zearalenon hayvan yemlerine katılan başta mısır, çavdar ve buğday olmak üzere tahıllarda doğal kirletici olarak yaygın şekilde bulunan ve ekonomik yönden önem taşıyan en önemli mikotoksinlerden birisidir. ABD'nde 1968-1969 yılları arasında mısırlarda yapılan bir tarama çalışmasında (58), analiz edilen 576 nümunenin % 1'inde 0.45-0.8 ppm düzeyinde zearalenon bulunmuştur. Aynı ülkede, iklim koşullarının toksijenik *Fusarium* suşlarının gelişmesine uygun olduğu 1972 yılında yapılan bir diğer çalışmada (14), analiz edilen 223 mısır nümunesinin % 17'sinde 0.1-0.5 ppm arasında zearalenon tesbit edilmiştir. Zambiya'da mısırdan hazırlanan birada 4.6 ppm, ABD'nde mikitoksikoza yol açan yemlerde 2909 ppm gibi zon derece yüksek düzeylerde zearalenona rastlanmıştır (48).

Yemlerde bulunan toksin düzeyi ile bu yemleri yiyen hayvanlarda karşılaşılan östrojenik sendrom arasında sıkı bir ilişki vardır. Yemlerin uzun süre az miktarlarda alınmaları sonucu dişi hayvanlarda vulva ve memede ödemli şişme, yumurtalıklarda atrofi, fertilité bozuklukları, yavru atma, anöstrüs, sık östrüs gibi belirtiler görülür (12, 13, 58).

Saf zearalenon 25-100 ppm ile yada aynı düzeyde toksin bulunacak şekilde küflü mısır katılarak hazırlanan rasyonla beslenen yumurta tavuklarında üreme performansına ters etkisi olmamaktadır. Vücut ağırlığı, yumurtaya gelme yaşı, yumurta ağırlığı, albümin oranı, kabuk deformasyonu ve kuluçkadan çıkma da benzer şekilde etkilennemektedir (35). On gün süreyle 300 ppm zearalenon yada % 10 oranında *Fusarium*la kontamine mısır ihtiva eden yem yedirilen bir haftalık civcivlerde, kontrollere göre yüksek düzeyde ağırlık kazancı görülmüş, ama aynı mısırı % 20 oranında kapsayan yemi yiyenlerde performans kontrollere benzerlik arz etmiştir (12).

Hayvan yemlerine anabolik steroid olarak katılan bir çok sentetik östrojenik hormon yanında, yemlerin östrojenik etkili zearalenon

sentezleyebilen mantarlarla doğal olarak küflenmesi, gerek hayvanlarda ve gerekse böyle yemleri yiyen hayvanlardan elde edilen besinleri tüketen insanlarda beklenilmeyen hormonal denge bozukluğu riski yaratabileceği belirtilmiştir (54).

Bugün bazı ülkelerde, hayvanlarda gelişmenin hızlandırılması amacıyla bazı sentetik zearalenon türevleri piyasaya sunulmuştur (12).

Trikotesenler

Trikotesenler dört halkalı 12,13 - epoxy-trichothec-9-ene çatısına sahip, kültür ortamında 30'dan fazla türevi izole edilmiş bir grup mikotoksindir. Ancak, bunlardan T-2 toksin, nivalenol, diasietoksiskirpenol ve deoksinivalenol (vomitoksin, Rd-toksin) diye bilinen dört türevi doğal kirletici olarak besin ortamından izole edilmiştir (48). Trikotese-nler Fusarium, Cephalosporium, Myrothecium, Trichoderma ve Trichothecium grubuna dahil çok sayıda mantar türü tarafından sentezlenirler. Bunlardan Fusarium türü mantarlar tarım ürünlerinde sıklıkla küflü çürümeye neden olduklarından, en önemlileridir. Diğerlerine tahıllarda daha seyrek rastlanır. Ama bunların toksijenik suçlarıyla dünyanın hemen her yerinde karşılaşmaktadır (62).

Trikotesen mikotoksinler, genellikle birbirine benzer etki gösterirler. Hepsi de doğrudan temas halinde dermatite neden olurlar. Az miktardaki tek bir uygulama bile uzun süren yangıya yol açar. Daha fazla miktarları nekroza yol açar (24, 62). Anılan bu etki kazara, laboratuvarlarda çalışanlarda da görülmüştür. Elli ng gibi çok az T-2 toksine rat derisi duyarlılık gösterir. Bu sebeple toksinlerin tanı ve miktarının hesaplanmasında duyarlı bir yöntemi teşkil eder (62).

Öldürücü etki bakımından T-2 toksinin farede periton içi letal doz 50 miktarı 3.04, ağızdan rat, alabalık ve günlük civcivlerde söz konusu değer sırasıyla 3.8, 6.1 ve 5.25 mg/kg; diasietoksiskirpenol için adı geçen değer farede damar içi 10.0 ,ratta periton içi 0.75 ve ağızdan 7.3 mg/kg olarak hesaplanmıştır (58). En az toksisite gösteren trikotoderminin rattaki söz konusu miktarı 500 mg/kg'dır (62).

Trikotesenlerle subakut veya kronik olarak zehirlenen hayvanlarda başlıca ağız boşluğu lezyonları, mide-barsak kanalı ile çeşitli dokularda peteşiyel ve ekimotik tipte kanamalar, kan şekillenmesinin ve diğer hızla çoğalan dokuların radyomimetik etki ile baskı altına alınması sonucu granulositopeni, anemi ve immun cevapta bozulma

görülür (12, 62). Ayrıca, böyle hayvanlarda iştahsızlık ve kusma hemen daima karşılaşılan belirtilerdir. Domuzlarla deoksinivalenol'un minimum emetik dozu 0.2 mg / kg olarak hesaplanmıştır (12). Yapılan kronik yedirme denemelerinde, alabalıkların 0.4 ppm T-2 toksine 12 ay, rastların 10 ppm toksine 8 ay süreyle tolerans gösterdikleri anlaşılmıştır (62). Domuz rasyonlarındaki 3.4 ppm düzeyindeki T-2 toksin yem tüketimini % 20, 40 ppm ise % 90 oranında azaltabilmektedir. Diğer bir *Fusarium* metaboliti olan diasetilskirpenol parenteral verildiğinde domuzlarda mide kanamalarına, kusma, letarji, açlık belirtileri, sık sık pisleme ve arka kısmın parezisine yol açmaktadır (12).

Fusarium tricinctum ile kontamine mısır ihtiva eden rasyonlar hindilerde yemin değerlendirilmesinde ve ağırlık kazancında azalmaya, nekrotik ağız lezyonları ve ölüme yol açmaktadır. Benzer etkiler *F. poae* ve *F. sporotrichioides* inokule edilmiş rasyonlarla da meydana getirilmektedir (12).

Rat ve farelerde yapılan çalışmalarda karsinojenik etkileri görülmemiştir (62). Farelerde gebeliğin 7-11 günleri arasında bir sefer 1-1.5 mg / kg miktarlarda periton içi yolla T-2 toksin verildiğinde fütüste çeşitli şekil bozuklukları ile ölüme yol açmıştır (58).

Trikotesen'ler bir çok bitki ve hayvan hücre kültüründe sitotoksik ve sitostatik etki gösterirler. Toksinler seçkin şekilde hücre bölünmesini etkilerler. Anılan bu etki iyonizasyon radyasyonla meydana getirilene benzer şekilde ortaya çıkar. Hücre kültürü ortamına 0.5-1.0 ng / ml yoğunluğunda katılan toksin adı geçen etkiyi meydana getirir (62).

Trikotesen türevi en azından 5 mikotoksin oluşturan *Stachybotrys atra* ile bulaşık yemlerin yenilmesi sonucu ileri gelen *Stachybotryotoxicosis* Rusya'da çiftlik hayvanlarında önemli kayıplara neden olmuştur. 1958-59 kışı esnasında, Ukrayna'da söz konusu küfle bulaşık yemlerin yenilmesi ile çoğu ölümlü sonuçlanan 4000 sığırın zehirlendiği belirtilmiştir. Adı geçen olayda hayvanlarda görülen ilk belirtiler ateş, süt veriminde azalma, sürgün, tükrük salgısı artışı ve iştah azmasıdır. Daha sonra sürgün şiddetlenmiş, kas seyrimleri görülmüş ve kollaps gelişmiştir. Zehirlenmenin başlangıcından sonra 4-6 gün ve bazanda 10 gün içinde ölüm görülmektedir. Hayvanların kanındaki lökosit miktarı 500-700/mm³'e kadar düşmektedir. Olaydan atlar ve piliçler de etkilenmektedir (12, 47).

Yaklaşık 40 yıl kadar önce insanlarda, bir kış boyu dışarda kalarak küflenen tahıllarda *Fusarium* türlerinin varlığına bağlanan Alimenter Toxic Aleukia diye bilinen bir hastalık görülmüştü. Ancak günümüzde modern hasat, besin üretimi ve depolama tekniklerinin kullanılması sonucu bu hastalık kaybolmuş ve yeni olaylar görülmemiştir (58).

Sitreoviridin

Penicillium citreo-viride tarafından sentezlenen nörotoksik etkili bir mikotoksindir. Sitreoviridin deney hayvanlarında merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyerek paraliz, konvülsiyon ve sonuçta solunum ve kalp yetmezliğinden ölüm meydana getirir. İnsanlarda adı geçen küfle bulaşık pirinçlerin yenilmesinden sonra nörotoksik etkilere yol açmıştır (12).

Rubratoksinler

Penicillium rubrum tarafından Rubratoksin A ve B olmak üzere iki mikotoksin oluşturulur. Bu küf mısırdaki, baklagillerde ve çeşitli tarımsal ürünlerde, fıstıklarda, ayçiçeğinde ve kepeklerde sıkça bulunur. Rubratoksinler birlikte bulduklarında aflatoksinlerin etkilerini güçlendirirler. ABD'de kendileri ya da aflatoksinlerle birlikte küflü mısır zehirlenmelerinin büyük çoğunluğundan sorumlu tutulmaktadır. Rubratoksinler hayvanlarda organ ve dokularda kanamalara, karaciğerde nekroza ve böbrek tubül epitelinde dejenerasyonlara neden olur (12, 13).

Luteoskyrin, Sikloklorotin ve Rugulosin

Başlıca *Penicillium islandicum* olmak üzere en azından 15 farklı tipte mantar tarafından meydana getirilirler. Yaklaşık bir ay süreyle anılan küfle bulaşık pirinç kültürü yedirilen ratlarda post nekrotik tipte karaciğer nekrozuna yol açarlar. Bu mikotoksinlerin metabolitleri karaciğer karsinogenidir. 1963 yılında Japonya'da toplam 13.610 piliçten 2891'inde ölümle sonuçlanan bir toplu zehirlenmeye neden oldukları belirtilmiştir (12, 40).

Sporidesmin

Sporidesmium bakeri tarafından meydana getirilen hepatotoksik etkili bir mikotoksindir. Sporidesmin hayvanlarda şiddetli karaciğer

hasarı ve safra kanallarında tıkanmaya yol açar. Bu son etkisinden dolayı fotosensitizasyon gelişir. Sporidesminin yol açtığı mikotoksikozlara başlıca koyunlar ve seyrek olarak da sığırlarda rastlanır. Kobay ve tavşanlarda da deneysel zehirlenmeler şekillendirilebilir (12, 48).

Diğer mikotoksinler

Yukarıda sıralanan mikotoksinlerden başka tahıllarda, yemlerde ya da otlaklarda doğal olarak bulunabilen diğer bazı mikotoksinler de vardır. Bunlardan ergot alkaloidleri dışındakilerin insan ve hayvan besinlerindeki doğal düzeyleri, taşıdıkları önem ve oluşturdukları sağlık riski henüz tümüyle aydınlatılmış değildir. Söz konusu mikotoksinler ile meydana getirdikleri küflerin başlıcalarını şöylece sıralayabiliriz: *Alternariol* ve *alternariol monometil eter* (*Alternaria tanus* ve *A. dauci*), Tenuazonik asit (*Alternaria tenuis* ve *Aspergillus tamarii*), *Ergot alkaloidleri* (*Claviceps*, *Penicillium* ve *Aspergillus* türleri), *PR toksin* (*Penicillium roqueforti*) ve *Kojik asit* (*Aspergillus flavus* ve *A. oryzae*) (48).

Mikotoksin zehirlenmelerinin tanısı ve sağıtımı

Mikotoksinlerin sebep olduğu zehirlenmeler konakçı ve çevre faktörlerine göre önemli derecede değişen kompleks problemlerdir. Akut zehirlenmelerin tanısı ve neden oldukları ekonomik kayıp kolayca belirlenebilir. Ama süt veriminde giderek azalma, yemden yararlanma ve canlı ağırlık kazancının düşmesi ve bağışıklık sisteminin etkilenmesi ile ortaya çıkan kronik zehirlenme olayları şüpheli kalabilmektedir. Mikotoksinlerden ileri gelen zehirlenmelerin tanısında hekim ve laboratuvar işbirliği birinci derecede önem taşır. Tanı, klinik muayenenin değerlendirilmesi, kullanılan yem ya da besinin mikolojik ve mikotoksinler yönünden kimyasal analizi ile biyolojik deneylere dayanılarak yapılır (50).

Klinik olarak mikotoksinlerden ileri gelen zehirlenme olaylarının: a- hastalık nedeninin kolaylıkla belirlenememesi; b-bulaşıcı olmaması, c-nakledilememesi; d- bağışıklık sisteminin uyarılmaması; e- uygulanan sağıtımın az etkili olması ve f-olayların genellikle mevsimsel oluşu gibi bir çok ortak yönü vardır (28, 50). Bu nedenle sıralanan özellikleri taşıyan olaylarla karşılaşıldığında, öncelikle bir mikotoksin zehirlenmesi akla gelmelidir.

Mikotoksin zehirlenmeleri ile mikotoksin çeşidinin tanısında ve kirlenme düzeyinin belirlenmesinde laboratuvar analizlerinin önemi çok fazladır. Zira, yemlerde bulunabilecek toksin miktarı ve maruz kalma süresi, neden olan ilişkiyi ifade etmeyebileceği gibi, yemler genellikle birden fazla mikotoksinle de kontamine olabilmektedir (50). Ayrıca, mikotoksinlerin tanısında doku kültürü ve bazı deney hayvanları ile bakteri suşlarıyla yapılan biyolojik deneyler de azımsanmayacak öneme sahiptir.

Mikotoksinlerden ileri gelen zehirlenmelerin hiç birisi için etkili bir sağıtım bilinmemektedir. Aflatoksikoziste proteince zengin besinlerin (20), vitamin A (27) ve vitamin D'nin (8) koruyucu etkisi vardır. Proteinlerin koruyucu etkileri yapılarındaki sülfidriilli amino asitlerden ileri gelir. Bu nedenle, glutation ,sistein ve metionin gibi glutation ön maddelerinin ve tiyosülfatın akut aflatoksikoziste tedavi edici değerleri vardır (20). Broiler yemlerinde bulunacak % 30 proteinin 6 ppm aflatoksine karşı tam koruma sağlayacağı belirtilmiştir (5). Sporidesmin' le birlikte verilmesi halinde çinko sülfat sığırları toksik etkilere karşı koruyabilmektedir (12).

Hayvanlara kuvvetlendirici ilaçların verilmesi yararlıdır. Süğüt ve diüretikler verilerek toksinin vücuttan atılmasının çabuklaştırılması, hayvansal kömür verilerek sindirim kanalında bulunan toksinin adsorbsiyonla emilmesinin önlenmesi, paralizi durumlarda uyarıcı ilaçların kullanılması önerilir (6). Mikotoksikoz tanısı konulan olaylarda en etkili uygulama, hayvanlara toksinle bulaşık olan yemin verilmemesidir (50).

Yem ve yem hammaddeleri ile besinlerde bulunmasına izin verilen mikotoksin düzeyleri

Günümüzde çoğu ülkeler, küflenmelerden ileri gelen sağlık sakıncalarının giderilmesi, besin ve yemlerin hijyenik kalitelerinin korunabilmesi amacıyla, bunlarda bulunmasına izin verilen en yüksek mikotoksin miktarlarının sınırlandırılmasına ilişkin oldukça sert yasal kısıtlamalar koymuşlardır. Bu yönden, bugün için üzerinde en fazla durulan aflatoksinlerin bazı hayvansal yem ve yem hammaddelerinde bulunmasına izin verilen en yüksek düzeyleri ppm olarak bazı ülkelerde şöyledir: Belçika'da karma yemlerde 0.04; Kanada'da insan besini olarak kullanılan maddeler için 0.005, hayvansal yemlerde 0.1; Fransada yem ilkel maddeleri için 0.7, doğrudan yem olarak kullanı-

lan yem ilkel maddelerinde 0.05, ergin ördekler dışında süt hayvanı ve kanatlara verilen yemlerde 0.02 ve diğer karma yemlerde 0.01; İtalya'da insan ve hayvanların tüketimi için hazırlanan besinlerde 0.05; ABD'nde her çeşit hayvan yeminde 0.02 ppm'dir. Aynı ülkede insan besinlerinde aflatoksin kalıntısına izin verilmemektedir. Ayrıca, sütte 0.5 ppb'den yukarı kalıntılara müsaade edilmemektedir (13, 37).

Yukarıda sıralandığı gibi, bu kadar sert ve sıkı denetim tedbirlerinin her türlü besin endüstrisinde üretimi, ihracat ve ithalatı olumsuz yönde etkileyebileceği gözden uzak tutulmamalıdır.

Mikotoksin zehirlenmelerinden korunma

Öncelikle aflatoksinler olmak üzere diğer mikotoksinlerden ileri gelebilecek zehirlenmelerden korunmak için bazı genel ve özel önlemler alınabilir. Bu önlemlerden başlıcalarını modern çiftçilik yöntemlerinin kullanılması teşkil eder. ABD Tarım Başkanlığınca bu amaçla yayımlanan bültende söz konusu uygulamaların önemi vurgulanmıştır. Anılan bültende, sağlam, hasarsız, mantarlardan yoksun ve yaşayabilir tohumlukların kullanılması, mahsülün olgunlaşınca süratle hasat edilmesi ve bunu takiben rutubet içeriğinin belli bir düzeye inene dek kurutulması, ürünün hasardan korunması ile fazla kirliliklerin toplanmasından kaçınmak gibi önerilerde bulunmaktadır. (16). Burada en kritik devre hasatı izleyen dönemdir. Zira, mahsül hala yüksek rutubetlidir ve böyle durumlarda da küflenme ve mikotoksin şekillenme riski fazladır. Bu nedenle, hasattan hemen sonra mahsül rutubet düzeyi belli bir seviyeye inene dek kurutulduğunda (örneğin, aflatoksinler için % 14 altına) ve bundan sonra depolandığında küflenme ve mikotoksin şekillenme olasılığı ortadan kalkacaktır (19, 61).

Ayrıca, özellikle aflatoksin üreticisi küflerin gelişmesine direnç gösteren bazı fıstık türlerinin geliştirilmesinin de mikrotoksinlerden korunmanın bir yolu olabileceği belirtilmiştir (42). Aflatoksikozisin denetim altına alınmasında ümit veren bir yöntem de amonyak, propiyonik asit ve tolnaftat gibi antifungal maddelerle yem ya da besinlerin muamele edilerek mantar infestasyonunun ve sonuçta mikotoksin şekillenmesinin kontrol altına alınmasıdır (16, 26).

Mikotoksin kontaminasyonu tüm uğraşlara rağmen bazan kaçınılmazdır. Bu durumda iki şey yapılabilir: Birincisi, küflenmiş ve

dolayısıyla toksinle bulaşık yemi ya da besinleri kullanmamak; ikincisi, söz konusu maddeleri bazı kimyasal maddelerle muamele edip ve toksin içeriği tahrip edildikten sonra kullanmaktır (15, 25, 57). Bu amaçla, amonyak ve metilamin gibi antifungal maddelerle muamele edildikten sonra pamuk tohumu unlarının aflatoksin düzeyinin 0.334 ppm'den 0.003-0.007 ppm'e kadar indiği bulunmuştur (34). Bugün, ABD'nde aflatoksinle kontamine pamuk tohumu unlarının amonyaklandıktan sonra süt hayvanlarına verilmesi için kurulmuş birçok fabrikasının bulunduğu belirtilmektedir (16). Küflü yem yada besinleri tekrar kullanılabilir hale getirmek için baş vurulabilecek bazı yöntemler şu şekilde sıralanabilir: Çeşitli solventlerle mikotoksinle kontamine yağlı tohum unlarından mikotoksinlerin uzaklaştırılması (61), elektronik seçicilerle özellikle flöresans yayan fıstık tanelerinin ayrılması (16), ve yem yada besinlerin otoklavda yüksek ısı derecelerinde veya güneş ışığında uzun süre tutulması.

Öneriler

Sahada ve depolanma esnasında, koşullar uygun olduğunda, her zaman mikotoksin kontaminasyonu olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bunun için üretimden- tüketime kadar bütün işlemlerin usulüne uygun yapılmasına çok önem verilmelidir. Hayvan yetiştiricileri yemlerini uygun şekillerde depolamaya ve sürekli biçimde kontrol etmeye kendilerini alıştırmalıdır. Küflü yemler hayvanlara kesinlikle verilmemelidir. Hayvansal yem ve ürünler gerek hazırlanmadan önce gerekse sonra sürekli biçimde mikotoksinler bakımından analiz edilmelidir. Diğer ülkelerde olduğu şekilde, besin ve yemlerde mikotoksinler için kabul edilebilir tolerans düzeyi belirlenerek, bu düzeyi aşan yem, yem hammaddesi ve besinlerin tüketimine izin verilmemelidir. Yemlerde mantar infestasyonunu ve dolayısıyla mikotoksin oluşumunu önlemek için etkili, ekonomik ve uygulanabilir kimyasal maddelerin araştırılması, bugün bu sahada yapılacak çalışmaların en önemli kısmını teşkil edecektir.

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, R., Roberts, B.A. and L'loyd, M.K.** (1968): *Excretion of aflatoksin in Lactating cows.* Fd. Cosmet. Toxicol. 6:619-625.
5. **Arafa, A.S. et al.** (1979): *Review of aflatoxicosis in animal production.* Feedstuffs, 51 (38): 36, 52.
6. **Arda, M.** (1980): *Mikoloji.* A.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları: 366, Ders Kitabı 264.
7. **Atlı, A. ve Köşker, Ö.** (1980): *Buğday, un ve ekmekte aflatoksin oluşumu ve stabilitesi üzerine araştırmalar. İhtisas tez özelleri, 1, A.Ü. Basımevi, Ankara.*
8. **Britton, W.M. and Wyatt, R.D.** (1979): *Influence of vitamin D on chick aflatoxicosis.* Poul. Sci. 58 (4): 1039.
9. **Brown, J.F.** (1977): *Regulatory consideration of aflatoxin in regard to animal feed safety.* Proceedings of the annual meeting of the US Animal Health Ass'n. 81: 211-214.
10. **Brown, M.H., Szczech, G.M. and Purmalis, B.P.** (1976): *Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats.* Toxicol. App. Pharmacol. 37:331-338.
11. **Campbell, T.C. and Stoloff, L.** (1974): *Implication of mycotoxins for human health.* J. Agr. Food. Chem. 22 (6): 1006-1014.
12. **Clarke, J.M.L., Harvey, D.G. and Humphreys, D.J.** (1981): *Veterinary toxicology.* 2 th ed. Bailliere Tindall. London.
13. **Edds, G.T., Meyerholz, G.W. and Abbitt, B.** (1978): *Aflatoxin and other mold toxins in livestock and poultry feed.* In proceedings eighty-second annual meeting to the US Animal Health Ass'n, Buffalo, NY Oct. 29-31, Nov. 1-3, 1978. Richmond, Virginia 22 228, USA, US Annual Health Association, 221-224.
14. **Eppley, R.M. et al.** (1974): *Survey of corn for fusarium toxins.* J.A.O.A.C. 57:632-635.
15. **Fishbach, H. and Campbell, A.D.** (1968): *Notes on decontamination of the aflatoxins.* J.A. A.C. 48 (1):28.
16. **Goldblatt, L.A. and Dollear, F.G.** (1977): *Review of prevention, elimination and detoxification of aflatoxins.* Archives de L'institut Pasteur de Tunis, 54 (1-4): 4211-422.
17. **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 (12): 4663-4671.
18. **Hamilton, P.M.** (1976): *Effects of aflatoxin on animals and the interrelationship with nutrition.* Feedstuffs, 48 (18): 22-23.
19. **Harris, B. and Richter, R.L.** (1977): *The problem of mycotoxins in cattle.* Feedstuffs. 49 (46):21.
20. **Hatch, R.C. et al.** (1979): *Experimental induced acute aflatoxicosis in goats treated with ethyl maleat, glutathion precursors or thiosulfate.* Am. J. Vet. Res. 40 (4):505-511.

21. **Hesseltine, C. W. et al.** (1966): *Aflatoxin formation by As. flavus*. Bact. Rev. 30: 795-805.
22. **Hesseltine, C. W. et al.** (1968): *Laboratory studies on the formation of aflatoxin in forages*. Mycologia, 60:304-312.
23. **Howarth, H. and Wyatt, R.D.** (1976): *Effects of dietary aflatoxin on fertility, hatchability and progeny performance of broiler breeder hens*. App. Environ. Microbiol. 31(5): 680-684.
24. **İstanbuluoğlu, E.** (1977): *Küfler ve mikotoksinler*. Vet. Hek. Dern. Derg. 47 (4): 55-60.
25. **Keyl, A.C.** (1978): *Mycotoxins in cattle. In mycotoxic fungi mycotoxins, mycotoxicoses*. Vol. 2 (Ed. by T.D. Wyllie and L. G. Morehaus), Newyork, USA-Merkel Dekker. 2-28.
26. **Khan, S.M., Maggon, K.K. and Venkitasubbramanian, T.A.** (1978): *Inhibition of aflatoxin biosynthesis by tolnaftate*. App. Environ. Microbiol. 36 (2): 270-272.
27. **Kriz, H.** (1970): *The effects of aflatoxins on the vitamin A storage in the liver of chickens*. Acta. Vet. Brno, 39:131-134.
28. **Lillehoj, E.B.** (1973): *Feed sources and conditions conducive production of aflatoxins, ochratoxins, Fusarium toxin and zearalenone*. J.A.V.M.A. 163 (11): 1281-1284.
29. **Lynch, G.P.** (1972): *Mycotoxins in feedstuffs and their effects on dairy cattle*. J. Dairy Sci. 55 (9): 1243-1255.
30. **Lynch, G.P. et al.** (1970): *Response of dairy calves to aflatoxin contaminated feed*. J. Dairy Sci. 53:67-71.
31. **Lynch, G.P. et al.** (1971): *Response of dairy calves to oral doses of aflatoxin*. J. Dairy Sci. 54 (11): 1688-1698.
32. **Lynch, G.P. et al.** (1972): *Response of calves to a single dose of aflatoxin*. J. Anim. Sci. 35 (1): 65-68.
33. **Lynch, G.P. et al.** (1973): *Aflatoxin and nitrogen balance in the young calves*. J. Dairy Sci. 56:1145-1158.
34. **Mann, G.E. et al.** (1971): *Aflatoxin inactivation, chemical and biological properties of ammonia and methylamine treated cottenseed meal*. J. Agr. Food Chem. 19 (6) : 1155-1159.
35. **Marks, H.L. and Bacon, C.W.** (1976): *Influence of Fusarium-injected corn and F-2 on laying hens*. Poult. Sci. 55 (5): 1864-1870i.
36. **Michaels, S.M. and John, R.C.** (1973): *Tissue distribution and metabolism of aflatoxin B₁-C¹⁴ in broiler chicken*. App. Microbiol. 25 (5): 763-769.
37. **Müske, W. and Schulze, H.** (1981): *Höchstmengenregelungen für mycotoxine in lebensmitteln. In Jürgen Reiss (1981): :Mycotoxins in lebensmitteln*, pp. 489-509. Guestav Fisher Verlag.
38. **Nabney, J. et al.** (1967): *Metabolism of aflatoxin in sheep: Excretion patten in the lactating ewe*. Fd. Cosmet. Toxicol. 5:11-17.
39. **Newberne, P.M.** (1973): *Chronic aflatoxicosis*. J.A.V.M.A. 163 (11): 1262-1267.

40. **Newberne, P.M.** (1974): *The new world mycotoxins-animat and human health* Clinical Toxicol. 7 (2): 161-177.
41. **Patterson, D.S.P. and Roberts, B.A.** (1972): *Aflatoxin metabolism in duct liver homogenates the relative importance of reversible cyclopentenone reduction and hemiacetal formation.* Fd. Cosmet. Toxicol. 19: 501-512.
42. **Pettit, R.E. et al.** (1977): *Reduction of mycotoxin contamination in peanuts through resistant variety development.* Archives de L' institut Pasteur de Tunis. 54 (1-4): 501-510.
43. **Pier, A.C.** (1976): *Biological effects and diagnostic problems of mycotoxicosis in poultry.* In proceeding of 25 th western poultry disease conference and 10 th poultry health symposium. March 8-11, Orcines. California. USA.
44. **Polan, C.E., Hayes, J.R. and Campbell, J.R.** (1974): *Consumption and fate of aflatoxin B₁ by lactating cows.* J. Agr. Food Chem. 22 (4): 635-638.
45. **Purchase, I.F.H.** (1967): *Acute toxicity of aflatoxin M₁ and M₂ in one-day-old ducklings.* Fd. Cosmet. Toxicol.: 6, 339-342.
46. **Schindler, A.F., Palmer, J.G. and Eisenberg, W.V.** (1967): *Aflatoxin production by Aspergillus flavus as related to various temperatures.* App. Microbiol. 15: 1006-1009.
47. **Schumaier, G. et al.** (1963): *Stachybotryotoxicosis of chicks.* Poult. Sci. 42 (1): 70-74.
48. **Scott, P.M.** (1978): *Mycotoxins in feeds and ingredients and their origin.* Fed. Proc. 41 (5): 385-398.
49. **Shank, R.C. and Wogan, G.N.** (1965): *Distribution and excretion of C¹⁴ labeled aflatoxin B₁ in the rat.* Fed. Proc. 24: 627.
50. **Shreeve, B.J. and Patterson, D.S.P.** (1975): *Mycotoxicosis.* Vet. Rec. 97 (1): 279-280.
51. **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 (2):151-152.
52. **Stoloff, L. et al.** (1975): *Stability of aflatoxin M₁ in milk.* J. Dairy Sci. 58 (12): 1789-1793.
53. **Swenson, D.H. et al.** (1977): *Aflatoxin B₁ 2,3-oxid as a probable intermediate in the covalent binding of aflatoxins B₁ and B₂ to rat liver DNA and ribosomal-RNA in vivo.* Can. Res. 37 (1): 172-181.
54. **Şanlı, Y.** (1980): *Besinlerde küflenme olgusu ve mikotoksinler.* Gıda Bilim ve Teknolojisi Dergisi, 3(3-4): 127-147.
55. **Şanlı, Y., Ceylan, S. ve Kaya, S.** (1982): *Tavuk yemlerinde ve yem ilkel maddelerinde aflatoksinler.* A.Ü. Vet. Fak. Derg. 29 (3-4): 473-492.
56. **Thurm, V.** (1977): *Organization and results of mycotoxin control in the GDR.* Zeszty Problemow Postepow Nauk Rolniczych, 189: 149-154.
57. **Trager, W. and Stoloff, L.** (1967): *Possible reaction for aflatoxin detoxification.* J. Agr. Food Chem. 15 (4): 679-681.

58. **W.H.O.** (1980): *Environmental health criteria 11. Mycotoxins*. Geneva, World Health Organization, pp. 1-127.
59. **Wilson, B.J.** (1978): *Hazards of mycotoxins in public health*. Fed. Proc. 41 (5): 375-384.
60. **Wogan, G.N.** (1966): *Chemical nature and biological effects of the aflatoxins*. Bac. Rev. 30 (2): 460-470.
61. **Wogan, G.N.** (1968): *Aflatoxin risks and control measures*. Fed. Proc. 27 (3): 932-928.
62. **Wogan, G.N.** (1975): *Mycotoxins*. Ann. Rev. Pharmacol. 15:437-451.
63. **Wogan, G.N. and Newberne, P.M.** (1967): *Dose-response characteristics of aflatoxin B₁ carcinogenesis in the rat*. Can. Res. 27 (12): 2370-2376.
64. **Wogan, G.N. and Paglialunga, S.** (1974): *Carcinogenicity of synthetic aflatoxin M₁ in rat*. Fd. Cosmet. Toxicol. 12:381-384.
65. **Wong, Z.A. and Hsieh, D.P.H.** (1978): *The effects of phenobarbital pretreatment on the metabolism and toxicokinetics of aflatoxin B₁ in the rhesus monkey*. Toxicol. App. Pharmacol. 45(1): 272-273.