

ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

FUMONİSİNLER: TOKSİSİTE VE ETKİ MEKANİZMALARI ÜZERİNE

Ahmet SARAÇOĞLU¹ , Bülent ERGUN¹

ÖZ

Trikotesen türevi mikotoksinler olan fumonisinler, genellikle mısır bitkisini kontamine eden *Fusarium* cinsi mantarların metabolitleridir. Fumonisinler çeşitli türlerdeki farklı hastalıkların etiyopatenezinden sorumlu tutulmaktadır. Bugüne kadar altı farklı fumonisin türevi mikotoksin bulunmuştur. Fumonisin B1 (FB1) ve fumonisin B2 (FB2) toksisiteden sorumlu başlıca türevlerdir. Fumonisinler absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonları oldukça hızlı olan maddelerdir.

Fumonisinler çeşitli hayvan türlerinde lökoensefalomalasi (LEM), pulmoner ödem, böbrek ve karaciğer kanseri ve insanlarda özefageal kanser gelişimine neden olabilir. Çeşitli ülkelerde fumonisin alım sınırları günlük, vücut ağırlığına göre 0.02 – 0.2 µg/kg arasında değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fumonisin, Biyokimyasal Etkiler, İmmünotoksisite, Hepatotoksisite, Renal Toksisite, Kardiyopulmoner toksisite

FUMONISINS: ON THE TOXICITY AND MECHANISMS OF EFFECT

ABSTRACT

Fumonisin, which are the trichothecene derivative mycotoxins, are the metabolites of *Fusarium sp.* fungus that usually contaminates maize plant. Fumonisin are involved the ethiopathogenesis of several diseases in different species. Six different fumonisin derivatives have been identified up today. Fumonisin B1 (FB1) and fumonisin B2 (FB2) are the basic derivatives responsible for the toxicity. The absorption, distribution and elimination rate of the fumonisins are fairly rapid.

Fumonisin may cause leukoencephalomalacia (LEM), pulmonary edema, kidney and liver cancer in different types of animals and eusephageal cancer in human. The daily fumonisin intake limits are varied between 0.02 – 0.2 µg/kg/body weight for several countries.

Key Word: Fumonisin, Biochemical Effects, Immunotoxicity, Hepatototoxicity, Renal Toxicity
Cardiopulmonary Toxicity

1. GİRİŞ

Fumonisinler genellikle mısır bitkisini kontamine eden *Fusarium* cinsi mantarların metaboliti olan bir mikotoksin grubudur. Fumonisin B1 (FB1), Fumonisin B2 (FB2), Fumonisin B3 (FB3), Fumonisin B4 (FB4), Fumonisin A1 (FA1) ve Fumonisin A2 (FA2) olmak üzere

altı fumonisin türevi mikotoksin izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır. Bu türevlerden FB1, FB2, FB3 ve FB4'ün kimyasal yapıları Şekil 1'de görülmektedir.

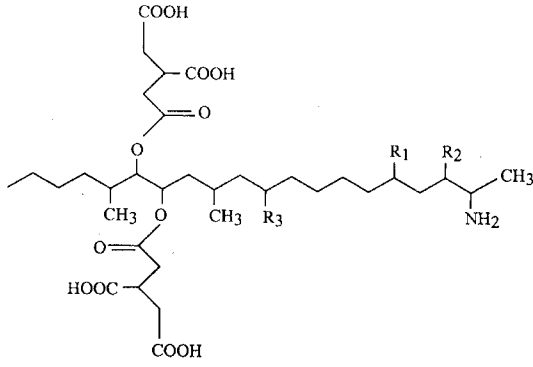
Fumonisin türevleri (FB1 ve FB2) 1988 yılında izole edilerek tanımlanmıştır.(Gelderblom vd., 1988) FA1 ve FA2 fumonisinlerin N-asetil türevleridir. Fu-

¹ Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 26470 Eskişehir / TURKEY

E-mail: ahsaracoglu@anadolu.edu.tr

bergun@anadolu.edu.tr

Gelis: 16 Temmuz 2003; Duzeltme: 13 Ağustos 2003; Kabul: 23 Eylül 2003



	R ₁	R ₂	R ₃
FB1	OH	OH	OH
FB2	H	OH	OH
FB3	OH	OH	H
FB4	H	OH	H

Şekil 1. Bazı fumonisin türevlerinin kimyasal yapıları

monisinlerin hidrolize olduktan sonra açığa çıkan türevleri ise AP1 ve AP2 olarak adlandırılmıştır (Marasas, 1996):

Trikotesen familyasına ait mikotoksinler olan fumonisinler esas olarak *Fusarium vertillioideus* (= *F. Moniliforme*), ve *Fusarium proliferatum* türü fungusların metabolitleridir. Bu türlerin yanı sıra *F. napiforme*, *F. anthophilum*, *F. dlamini*, ve *F. nygamai* gibi türler de FB1 üretebilir (SCF, 2000).

F. vertillioideus 28°C üzerindeki sıcaklıkta çok iyi gelişim gösterir. Kuraklık ve insekt stresi başaklarda küflenmeye ve fumonisin birikimine neden olur. Adaptasyon bölgesinin dışında da hibritler gelişebilir (Miller, 2001). Arjantin, Avusturya, Botsvana, Brezilya, Bulgaristan, Çin, Kanada, Mısır, Fransa, Almanya, Macaristan, Hindistan, İtalya, Japonya, Kenya, Nepal, Yeni Zelanda, Peru, Polonya, Güney Afrika, İsviçre, İngiltere, ABD, Venezuela ve Zimbabve gibi dünyanın çeşitli bölgelerindeki ülkelerde fumonisinlerin doğal olarak oluştuğu belirtilmiştir (Marasas, 1996).

Kontamine olmuş örneklerin çoğunda, total fumonisin miktarının yaklaşık %70'ini FB1, %20'sini FB2 ve %10'unu da FB3 oluşturur (Howard P.C., vd. 2002). Fumonisinler en fazla mısır ve mısır ürünlerinde bulunur (Marasas, 1996). Darı, kuşkonmaz, piriç, bira, fasulye, siyah çay gibi besinlerde ve papatya, portakal yaprağı, ıhlamur çiçeği gibi tıbbi bitkilerde de fumonisin bulunduğu bildirilmiştir (Creppy, 2002, Martins, 2001).

FB1 ve FB2 doğada en yaygın karşılaşılan türevler olduğundan toksikolojik araştırmalar daha çok bu iki türev üzerine yoğunlaşmıştır. Fumonisin B1 atlarda lökoensefalomalasi (LEM), domuzlarda pulmoner ödem gelişimine neden olur (Marasas vd., 1988, Haschek vd. 1992). 1989-1990 yıllarında fumonisin kontaminasyonuna bağlı olarak ABD'de atlarda LEM ve domuzlarda

pulmoner ödem salgınları görülmüştür (Marasas, 1996). Karaciğer ve böbrek toksini olan FB1 bu organlarda kanser gelişimine yol açar (Gelderblom vd., 1991). Çin ve Güney Afrika'da yapılan epidemiyolojik araştırmalar fumonisin türevleri ile kontamine olan besinlerin tüketildiği bölgelerdeki özefageal ve hepatoselüler karsinoma insidansının yükseldiğini göstermiştir (Li vd., 2001, Chelule vd., 2001, Wang, 2000). Uluslararası kanser araştırmaları ajansı 1993 yılında *Fusarium moniliforme* tarafından üretilen toksinleri 2B grubu karsinogenik maddeler sınıfına dahil ederek insanlar için muhtemel karsinogen maddeler olarak değerlendirmiştir. FB1'in memeli hücrelerinde sitotoksik (apoptoz ve nekroz) etkisi vardır ve sfingolipid biyosentezinin inhibisyonuna neden olur (Marasas, 1996). FB1'in mikotoksinler içinde en az genotoksik etkili bileşik olduğu ve hedef hücrelerdeki sinyal iletim yollarını bozarak kanseri indüklediğine inanılırken, son yıllarda yapılan çalışmalar FB1'in de DNA hasarına yol açabileceğini göstermektedir (Galvano vd., 2002). FB1'e maruz kalan ratlarda ve farelerde beslenme yetersizliği ve vücut ağırlığında azalma görülür (Carratu vd., 2003, Bondy vd., 1997). FB1'e yüksek dozda akut maruziyet insanlarda abdominal ağrı, borborigmi ve diare ile karakterize gastrointestinal bozukluklara neden olur (Bhat vd., 1997). Aflatoksin B1, FB1 tarafından indüklenen hepatokarsinom gelişimini artırırken (Gelderblom vd., 2002, Pozzi vd., 2001), deoksinivalenol ve T2 toksini arasında sinerjistik bir etkileşme gözlenmemiştir (Kubena vd., 1997a). Diasetoksiskirpenol ve okratoksin A da hindilerde FB1 ile toksik sinerjistik etki göstermemiştir (Kubena vd., 1997b). Fumonisin türevlerinin bitkiler üzerinde de toksik etkileri vardır. FB1'in *Datura stramonium* bitkisinin hızla ölümüne, domateste sfingonin birikimine bağlı nekrotik semptomlara, *Lemna minor* bitkisinin gelişiminin yavaşlamasına ve klorofil sentezleme yeteneğinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Marasas, 1996, Norred vd., 1996).

1.1. Absorbsiyon, Dağılım ve Atılım

Fumonisin B1'in oral olarak uygulandığında ratlarda, ineklerde ve domuzlarda biyoyararlanımının çok düşük olduğu (%3 - 3.5) bulunmuştur. Ratlarda yarılama ömrü intravenöz uygulamadan sonra 1.03 saat, oral uygulamadan sonra 3.15 saattir (Martinez-Larranaga vd., 1999, Prelusky vd., 1994, 1995). Ratlara oral olarak uygulanan FB1'in 10 dakika içinde %90 oranında kana geçtiği ve hedef organlar olan karaciğer ve böbrekte uygulamadan kısa bir süre sonra ölçülebilir değerlere ulaştığı bildirilmiştir. Uygulamadan 96 saat sonra karaciğerde oral olarak uygulanan dozun %0.4, böbrekte %0.2 oranında bulunduğu gözlenmiştir. İntravenöz uygulamadan sonra uygulanan dozun %30'u karaciğerde, %8'i böbrekte olduğu bulunmuş ve bu değerlerin

uygulamadan 96 saat sonra da yüksek olduğu bildirilmiştir (Norred vd., 1993). Fumonisin B1'in karaciğerden eliminasyon yarı ömrü 4.07 saat, böbreklerden eliminasyon yarı ömrü ise 7.07 saattir. Doku ve plazma FB1 değerleri için elde edilen konsantrasyon-zaman eğrilerinin bölünmesi (Doku eğri altı alanı / Plazma eğri altı alanı) ile elde edilen akümülyasyon oranı karaciğer için 2.03, böbrek için 29.89 olarak bulunmuştur (Martinez-Larranaga vd., 1999).

Ratlarda FB1 oral olarak uygulandığında %80 oranında feçesle ve %3 oranında idrarla atılırken, intravenöz uygulama sonrasında %35 oranında feçesle elimine edilir. Bu durum fumonisin ve/veya metabolitlerinin safra yoluyla atıldığını göstermektedir (Norred vd., 1993).

Suda çözünen bir bileşik olan FB1'in ratlarda plasentayı geçemediği ve rat fetüsünde toksik etki göstermediği bildirilmiştir (Collins vd. 1998a, b). Ancak domuzlarda FB1'in anne sütüne geçerek yavruları etkilediği gösterilmiştir (Zomborszky-Kovacs vd., 2000).

1.2. FB1'e Maruziyet Sınırları

FB1 için NOEL değerleri Fisher 344N ratlarında renal kanser için günlük vücut ağırlığına bağlı olarak 0.67 mg/kg, böbrek toksisitesi için 0.2 mg/kg; BD IX ratlarında karaciğer kanser gelişimi için 0.8 mg/kg, karaciğer toksisitesi için 0.2 mg/kg; dişi B6C3F1 fareleri için 1.9 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu değerler temel alınarak ve güvenlik faktörü 100 kabul edilerek FB1, FB2 ve FB3 için tek başlarına veya kombine olarak günlük tolere edilebilen değer vücut ağırlığına bağlı olarak günlük 2 µg/kg olarak belirlenmiştir (Creppy, 2002).

Tablo 1'de Avrupa ve dünyanın çeşitli ülkelerinde belirlenen günlük fumonisin alım değerleri ve tablo 2'de FDA tarafından çeşitli besinlerde bulunmasına izin verilen fumonisin limitleri gösterilmiştir.

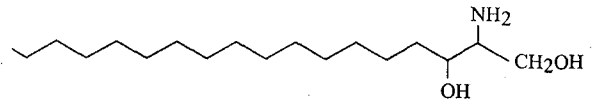
Türkiye'de mısır ürünlerinde yapılan bir araştırmada incelenen numunelerin %25.6'sında 0.25-2.66 ppm arasında FB1 ve bir numunede 0.55 ppm FB2 bulunmuştur (Omurtag, 2001).

Tablo 1. FDA Tarafından Çeşitli İnsan ve Hayvan Besinlerinde Bulunmasına İzin Verilen Toplam Fumonisin Miktarları

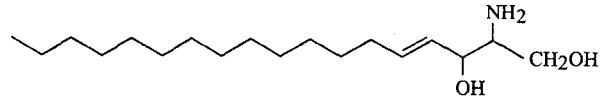
İnsan gıdaları	Total fumonisin (FB1 + FB2 + FB3)
Dezenfekte edilip kurutulmuş toz edilmiş mısır ürünleri	2 ppm
Kısmen dezenfekte edilerek kurutulmuş toz edilmiş mısır ürünleri	4 ppm
Kurutulmuş öğütülmüş mısır kepeği	4 ppm
Patlamış mısır	3 ppm
Hayvan yemleri	Total fumonisin (FB1 + FB2 + FB3)
Mısırdan üretilen at ve tavşan yemleri	5 ppm
Domuz ve balık yemleri	20 ppm
Geviş getirenler ve kümes hayvanı yemleri*	60 ppm
Kasaplık kümes hayvanları	100 ppm
Diğer tüm çiftlik ve ev hayvanları	10 ppm

Tablo 2. Çeşitli Ülkelerde Belirlenen FB1 Alım Sınırları

Ülke	Ortalama alım (µg/kg/vücut ağırlığı/gün)
Arjantin	0.2
Kanada	0.02
Hollanda	0.06
İsviçre	0.03
İngiltere	0.03
ABD	0.08



Sfinganin



Sfingozin

Şekil 2. Sfinganin ve Sfingozinin Kimyasal Yapıları

2. FUMONİSİNLERİN ÇEŞİTLİ ORGAN VE SİSTEMLER ÜZERİNDE ORTAYA ÇIKARDIĞI TOKSİK ETKİLER

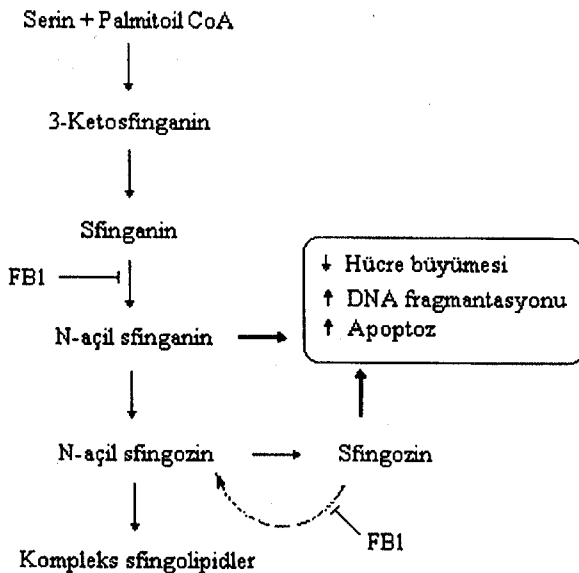
2.1. Fumonisinlerin Biyokimyasal Etkileri

Fumonisinler, kimyasal yapıları sfingolipidlerin ana yapısına benzediğinden (Şekil 2) dolayı sfingolipid biyosentezini inhibe eder (Wang, 1991). Sfingolipidler membran ve lipoprotein yapısını koruyan, hücreler arası iletişimi ve hücreler ile ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşimi sağlayan, büyüme faktör reseptörlerini dengeleyen, sinyal transdüksiyonunda ikinci mesajcı olarak etki eden ve sonuçta hücre büyümesi, farklılaşması ve ölümünde aracı olan membran lipidleridir (Tur-

ner vd., 1999). FB1 biyosentetik bir ara ürün olan sfinganın N-açıl sfinganine dönüşümünü engelleyerek sfinganin miktarının artmasına neden olur. Bu mekanizmaya bağlı olarak FB1 sfingozin N-açıl transferaz (seramid sentetaz) enzim aktivitesini inhibe ederek sfingozinin seramid dönüşümünü bloke eder. (Şekil 3) Fumonisin maruziyeti sonucu sfingolipid biyosentezinin bozulması nedeniyle sfinganin (SA) / Sfingozin (SO) oranı artar ve toksisitenin sfingolipid metabolizmasının bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Wang vd., 1991). FB1, FB2, FB3 ve FB4'ün yaklaşık olarak eşit oranda sfingolipid sentezi inhibitörü olduğu, FB1, FB2 ve FB3'ün hidroliz ürünlerinin ana bileşiklerin yaklaşık %30-40'ı kadar inhibisyona neden olduğu, N-asetil türevlerinin (FA1 ve FA2) sfingolipid inhibisyonu yapmadıklarından dolayı toksik olmadıkları bildirilmiştir. Sfingolipid metabolizmasının bozulmasının fumonisinlere özel bir sitotoksik cevap olduğu belirtilmiştir (Norred, 1997).

Fumonisin maruziyeti sonucunda plazma protein, kolesterol, alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), gama glutamiltransferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), süksinat dehidrojenaz (SDH), aspartat aminotransferaz (AST), serum kreatinin, trigliserit, bilirubin ve üre azotu seviyeleri yükselir (Bondy vd., 1997, Mathur vd., 2001a, Bailly vd., 2001, Pozzi vd., 2001, Bucci vd., 1998, Bondy vd., 1995). Kırmızı ve beyaz kan hücreleri ile redükte glutasyon (GSH) seviyeleri azalır (Gelderblomvd., 2001a, Kang vd., 1996).

FB1'in nefrotoksik etkisi nedeni ile poliüri gelişir. İdrarda protein miktarı, kreatinin klerensi artar ve enzimüri gelişir. (Suzuki vd., 1995) İdrarda serbest sfingoid bazların miktarı artar (Riley vd., 1994).



Şekil 3. Sfingolipid Sentezi ve FB1 Tarafından İnhibe Edilen Basamakların Şematik Olarak Gösterimi

FB1 karaciğerde sitokrom P150 1A1 ve P450 4A1 enzim induksiyonuna neden olur. Her iki enzimin apoproteinlerinin artışına yol açar (Martinez-Larranage vd., 1996). Ördeklere FB1'in, ilaç metabolizmasında rol alan faz I enzimlerini faz II enzimlerine oranla daha fazla indüklediği gösterilmiştir (Raynal vd., 2001).

2.2. Fumonisinlerin İmmün Sistem Üzerine Etkileri

FB1'in immün sistem üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Kümes hayvanlarında, domuzlarda, buzağılarda ve bazı rodent türlerinde immünosupresyona neden olurken, bazı rodent türlerinde immünoestimülasyon yapar (Johnson ve Sharma, 2001).

FB1 lenfoproliferasyon potansiyalizasyonuna neden olarak ve makrofajların azotmonoksit (NO) üretimini stimüle ederek immün sistemi aktive eder (Dombink-Kurtzman vd. 2000). FB1, TNF- α üreten hücrelerden TNF- α sekresyonunun artmasına neden olur (Dugyala vd., 1998). Karaciğer, böbrek, kalp ve akciğerlerde TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p40 ve IFN- γ ekspresyonunu artırır (Bhandari ve Raghbir 2002a, b, He vd., 2002). FB1 ratlarda IgM seviyesini yükseltir (Bondy vd., 1997).

T- lenfositler FB1 intoksikasyonuna duyarlı hedeflerdir. FB1 T-lenfositlerin fonksiyonlarını yavaşlatarak immün cevabın oluşumunu önler ve dolayısıyla immünosupresif etki gösterir (Johnson vd., 2001). FB1 makrofajların membran yapısını bozarak endositozu etkiler ve membran permeabilitesini artırır (Ferrante vd., 2002).

FB1'in immün sistem üzerine etkilerinin cinsiyete bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Erkek ratlarda dalak hücrelerinin ve splenositlerin sayısı doza bağımlı olarak önemli oranda azalırken, dişi ratlar etkilenmez (Tryphonas vd., 1997). Farelerde ise tersine dişi farelerde FB1 uygulaması ile T-lenfosit aktivitesi erkek farelere oranla daha fazla azalır (Johnson vd., 2001).

AFB1'in ratlarda FB1'in neden olduğu immünolojik etkilere additif bir etkisi bulunmadığı gözlenmiştir (Theumer vd. 2003).

2.3. Fumonisinlerin Hepatotoksik Etkileri

Kronik olarak FB1 içeren diyet ile beslenen ratlarda karaciğer ana hedef organdır. Karaciğerde kronik toksik hepatit ile başlayan ve ilerleyerek siroz, kolanjiyofibroz, rejeneratif nodüllerin gelişimine ve son aşamada hepatosellüler karsinoma ve kolanjiyosarkoma kadar varan patolojik değişimler gözlenir (Gelderblom vd., 1991). FB1 ile kısa süreli beslenme sonucunda ratlarda apoptoz ve nekroza bağlı hücre ölümü, hepatik hücre proliferasyonu, fibroz, oval hücre proliferasyonu, prealign foki ve nodül gelişimi ile karakterize şiddetli bir karaciğer toksisi-

tesisi ortaya çıkar. Aynı zamanda FB1'e maruziyet önemli bir onkojen olan c-myc ve TGF β 1 /Transforming Growth Factor) overekspresyonuna neden olur. TGF β 1 artışı apoptoz ve fibroz gelişimine neden olur. Gelişen şiddetli karaciğer hasarı ve c-myc artışı, karaciğer kanseri gelişimine neden olabilir (Lemmer vd., 1999). Rejeneratif hücre proliferasyonu FB1 tarafından kanserin başlatılmasını destekler ve karaciğerin FB1'e duyarlılığını artırarak kanser gelişimini kolaylaştırır (Gelderblom, 2001b). Dişi farelerin FB1'in hepatotoksik etkilerine erkek farelere oranla daha duyarlı oldukları deneysel olarak gösterilmiştir (Bhandari vd., 2001).

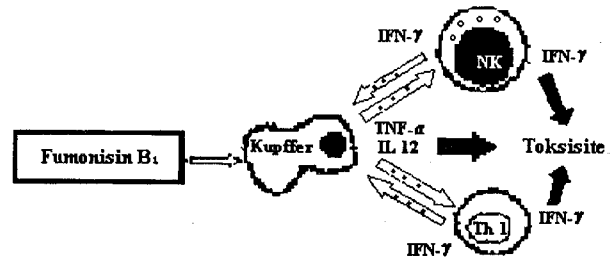
FB1'in ratlarda in vivo ve rat hepatositlerinde in vitro olarak reaktif oksijen türevlerinin salımını artırdığı ve oksidatif strese neden olduğu ve bu mekanizma ile hepatokarsinom gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (Abel ve Gelderblom 1998).

FB1'e maruziyet sonucunda bozulan sfingolipid metabolizması nedeni ile dokularda biriken sfinganin, DNA sentezini stimüle ederek mitojenik aktiviteye neden olabilir (Schroeder vd., 1994). Mitojenik aktivitenin indüklenmesi FB1'e bağlı kanser gelişimini hızlandırabilir (Lim vd., 1996).

FB1'in karsinojenik etki mekanizmalarından birinin de hepatositlerde glikojen sentetaz kinaz 3-beta (GSK-3beta) enzimi tarafından siklin D1'in (CD1) fosforile edilmesini önlemesi olduğu düşünülmektedir. FB1 tarafından GSK-3beta aktivitesinin inhibisyonu ve CD1'in stabilizasyonu, hepatositlerde hücre siklusunun G(1) / S safhasının bozulduğunu gösterir (Ramljah vd., 2000).

FB1 normal hücrelerde apoptoz gelişimine neden olurken, premalign veya malign hücrelerde apoptotik etkisi yoktur. FB1, etkilediği organlardaki hücrelerin hücre siklusunu inhibe eder ve hücrelerin bir kısmının apoptoza uğramasına neden olur (Ciacci-Zanella ve Jones, 1999).

FB1 karaciğerde Kupffer hücrelerini uyararak TNF- α ve IL-12 salımını stimüle eder. TNF- α ve IL-12 lenfositleri uyararak IFN- γ salımını stimüle eder. Açığa çıkan IFN- γ tekrar Kupffer hücrelerini uyararak daha fazla TNF- α ve IL-12 salımına ve sonuçta daha fazla IFN- γ üretimine neden olur. (Şekil 4) Artan bu sitokinler karaciğer toksisitesinin gelişimine yol açar (Bhandari vd., 2002b, Bhandari vd., 2002c). TNF-1(TNFR1) ve TNF-2 (TNFR2) reseptörleri çıkarılan farelerde FB1'e bağlı karaciğer toksisitesi önemli oranda azalmakla birlikte tamamen ortadan kalkmamıştır (Sharma vd., 2000, 2001, Voss vd., 2002). Aksine TNF- α silinmesiyle gelişen hepatoprotektif etkinin çok uzun sürmediği ve TNF- α eliminasyonunun hepatotoksik etkinin ve doku sfingoid baz konsantrasyonunun daha da artmasına yol açtığı belirlenmiştir (Sharma vd, 2002).



Şekil 4. FB1 Tarafından İndüklenen Hepatotoksik Cevapta Rol Alan Sitokinlerin Şematik Olarak Gösterimi

2.4. Fumonisinlerin Nefrotoksik Etkileri

Fumonisin B1 ve B2 ratlarda renal kortekste nefrozis gelişimine neden olur (Voss vd., 1989, Bondy vd., 1995). Nefrozisi takiben apoptoz ve böbreğin dış medulla bölgesinde histolojik değişimler gelişir.. (Lim, 1996). Tavşanlarda böbreğin FB1 toksisitesine karaciğere oranla daha duyarlı olduğu ve şiddetli renal tubul nekrozu geliştiği gözlenmiştir (Gumprecht vd., 1995). FB1 kuzularda ve buzağılarda da tubuler nefroz gelişimine yol açmıştır (Edrington vd., 1995, Mathur vd., 2001b).

FB1 böbrekte sfinganin birikimine ve SA / SO oranının yükselmesine neden olur (Riley vd., 1994, Merrill vd., 1996). FB1'in sfingolipid biyosentez mekanizmasını bozarak CV-1 maymun böbrek hücrelerinde ve LLC-PK domuz böbrek hücrelerinde apoptoz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Wang vd., 1996, Kim vd., 2001).

FB1 erkek ratlarda böbrek adenom ve karsinomu gelişimine neden olur (Voss vd., 2002, Howard vd., 2001a). FB1 uygulanan farelerin böbreklerinde B-myc, c-myc ve Max gibi onkojenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu artmıştır (Bhandari, 2002b).

Yavru hamster böbrek hücrelerinde FB1'in DNA, RNA ve protein sentezi üzerine etkileri incelenmiş ve sentezin bazı durumlarda azalırken, bazı durumlarda arttığı gözlenmiştir (Abeywickrama vd., 1998). FB1, maymun böbrek hücrelerinde TNF- α tip 1 reseptörüne bağlı protein 2 (TRAP2), insan lösemi virüs reseptörü (GLVR1), heterojen nükleer ribonukleoprotein U (hnRNP-U); insan protein kinaz C bağlayıcı proteini (RACK7), insan oligosakkarit transferaz STT3 alt ünitesi, fare WW bölgesine bağlanan protein 2 (WBP2), insan fibronektin ve bilinmeyen bir insan klonunu indüklemiştir. Karsinojenik ve toksik etkilerinin ortaya çıkması için FB1 tarafından gen ekspresyonu ve sinyal iletim yollarının değiştirilmesinin gerektiği düşünülmektedir (Zhang, 2001).

Erkek ratlarda FB1 tarafından indüklenen apoptozisi kompanse etmek amacıyla epitel hücrelerinin sürekli rejenerasyonu renal tubul karsinomu gelişimine neden olabilir (Howard, 2001b).

Domuz LLC-PK1 böbrek hücrelerinde FB1'in doza bağlı olarak TNF- α ekspresyonunu artırdığı ve bu artışın sfingoid baz birikimine bağlı olmadığı gösterilmiştir (He vd., 2001).

FB1'in hücre bağlantılarının, büyümesinin ve farklılaşmasının kontrolünü sağlayan sfingolipid sentezini inhibe ederek veya hücre adhezyon moleküllerini etkileyerek renal tümörlerin gelişimini sağladığı düşünülmektedir (Hard vd., 2001).

FB1'in tavşan RK 13 böbrek hücrelerinde genotoksik ve sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (Rumora vd., 2002).

2.5. Fumonisinlerin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

FB1 atlarda beyinde şiddetli ödem ve medulla oblangata'da erken gelişen simetrik, bilateral fokal nekroz ile karakterize lökoensefalomalasi (LEM) gelişimine neden olur (Marasas vd., 1988, Ross vd., 1993). FB1 tavşanlarda da serebral beyaz cevherde hemorajiye ve hipokampusta malasi ve hemoraji gelişimine neden olur (Bucci vd., 1996). Rat beyininde ise FB1 maruziyetinin erken döneminde sfinganin ve sfingozin birikimi gözlenmiştir (Tsunada vd., 1998). Fare serebellar hücre kültüründe FB1'in sfingolipid biyosentezini inhibe ederek sfingolipid miktarını sınırladığı ve sfingomiyelin oluşumunu etkilediği gösterilmiştir (Merril vd., 1993). FB1 gelişmekte olan ratlarda da miyelinogenezi önemli oranda düşürür (Kwon vd., 1997).

2.6. Fumonisinlerin Kalp ve Akciğer Üzerine Etkileri

FB1 kalpte kalsiyum iletimini bloke ederek kalp yetmezliğine neden olur (Sauviat vd., 1991). Kısa süre FB1'e maruz kalan domuzlarda pulmoner arter basıncında önemli oranda artış ile kalp hızı ve kardiyak outputta azalma gözlenmiştir (Smith, 1996). FB1 domuzlarda negatif inotropik ve kronotropik etki oluşturur ve sol ventrikülün mekanik faaliyetini düşürür (Constalde vd., 2000, Smith vd., 2000). FB1'in kardiyak etkileri sonucunda sistemik arteriyel hipotansiyon, arteriyel ve venöz hipoksemi, metabolik asidoz, oksijen dağılımında azalma ve oksijen tüketiminde artış gelişir (Smith vd., 1999). Fumonisin tarafından indüklenen kardiyotoksik etkiler atlarda da gözlenirken (Smith, 2002), buzağuların fumonisine bağlı kardiyotoksik etkilere rezistan olduğu belirtilmiştir (Mathur vd., 2001).

Domuzlarda FB1 maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner ödemin sol ventrikül yetmezliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Smith, 1999, Smith, 2000). FB1 domuz pulmoner kapiller endoteliumunun hücre boşluklarında membran materyali birikimine neden olarak endotel değişimine yol açar. Bu durum diğer

organlarda ve diğer türlerde gözlenmemiştir. Ancak endoteldeki bu değişimlerin pulmoner ödem gelişiminde sınırlı bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Gumprecht vd., 2001). FB1 farelerde akciğer ve kalpte serbest sfingoid bazlarının artmasına neden olur. Bu artış dişi farelerde erkeklerle oranla çok daha yüksektir. FB1 uygulanan erkek farelerin akciğerlerinde ve dişi farelerin kalbinde TNF- α ekspresyonu artar. Kalpte sfingoid bazlarının birikimi ve TNF- α ekspresyonunun artması domuzlarda FB1 maruziyetine bağlı kardiyak fonksiyon bozukluklarının nedeni olabilir (He vd., 2002).

3. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Fusarium türü mantarlar dünyanın birçok bölgesinde uygun şartlarda üreyerek başta mısır olmak üzere birçok bitkinin ve bu bitkilerden üretilen besinlerin fumonisin türevleri ile kontamine olmasına neden olmaktadır. Özellikle üreme şartlarının elverişli olduğu dönemlerde yetişen ürünlerin tüketimi sonucu fumonisine bağlı epidemik hastalıkların ortaya çıktığı görülmüştür. Bilinen fumonisin türevleri içinde FB1 en yaygın ve en toksik olan türevidir. FB1'e akut maruziyet sonucunda insanlarda gastrointestinal bozukluklarla karakterize bir sendrom gelişirken, kronik maruziyetin birçok hayvan türünde başlıca karaciğer ve böbrek kanseri gelişimine neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. FB1'in insanlar üzerindeki toksik etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli hayvan türlerinde karaciğer, böbrek, sinir sistemi, kardiyopulmoner sistem ve immün sistem üzerine toksik etkileri olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine fumonisine maruziyet riskinin yüksek olduğu bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar FB1'in insanlarda özefageal kanser gelişimine neden olabileceğini göstermektedir.

Fumonisinler sfingolipid biyosentezini bozarak toksik etkilerini gösterirler. Fumonisinlere bağlı ortaya çıkan toksisitenin büyük oranda bu sentez mekanizmasının bozulmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Sfingolipid biyosentezinin bozulması dokularda ve kanda sfingoid bazların birikimine ve SA / SO oranının artmasına yol açar. Kanda ve idrarda SA / SO oranının tayin edilmesi fumonisine maruziyetin gösterilmesinde duyarlı bir indekstir.

Fumonisinler genotoksik etkilerinden dolayı kanser başlamasına neden olurken, promoter etkileri ile başlamış olan kanserin ilerlemesini teşvik ederler. FB1'in normal hücrelerde nekroz ve apoptoz gelişimine neden olduğu, kanserli hücrelerde böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

FB1, biyolojik sistemde bazen immünosupresif bazen de immünostimulan etki oluşturur. İmmünostimulan etkiye bağlı olarak organlarda TNF- α ekspresyonu artar ve bu da kanser gelişiminde önemli rol oynar.

Çeşitli türlerde lökoensefalomalasi, pulmoner ödem, karaciğer ve böbrek kanseri gibi önemli hastalıkların gelişimine neden olan ve uluslararası kanser araştırmaları ajansı tarafından olası karsinojenler sınıfına dahil edilen fumonisinlere maruziyeti mümkün olduğunca azaltmak için, özellikle mısır ve mısır ürünlerinde düzenli olarak FB1 ve diğer türevlerin analizinin yapılması ve bu gıdalardaki fumonisin içeriğinin kabul edilebilir düzeylerde olması toplum sağlığının korunması adına büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Abel, S., Gelderblom, W.C.A. (1998). Oxidative damage and fumonisin B1-induced toxicity in primary rat hepatocytes and rat liver in vivo. *Toxicology*, 131, 121-131.
- Abeywickrama, K., Bean, G.A., Kennedy, K.A. (1998). Effects of *Fusarium moniliforme* culture extracts and fumonisin B1 on DNA, RNA and protein synthesis by baby hamster kidney cells. *Mycopathologia*, 143(1), 59-63.
- Bailly, J.D., Benard, G., Jouglar, J.Y., Durand, S., Guerre, P. (2001). Toxicity of *Fusarium moniliforme* culture material containing known levels of fumonisin B1 in ducks. *Toxicology*, 163, 11-22.
- Bhandari, N, He, Q., Sharma, R.P. (2001). Gender-related differences in subacute fumonisin B1 hepatotoxicity in BALB/c mice. *Toxicology*, 165, 195-204.
- Bhandari, N., Sharma, R.P. (2002a). Modulation of selected cell signaling genes in mouse liver by fumonisin B1. *Chem Biol Interact*, 139(3), 317-331.
- Bhandari, N., Sharma, R.P. (2002b). Fumonisin B1-induced alteration in cytokine expression and apoptosis signaling genes in mouse liver and kidney after an acute exposure. *Toxicology*, 172, 81-92.
- Bhandari, N., Brown, C.C., Sharma, R.P. (2002c). Fumonisin B1-induced localized activation of cytokine network in mouse liver. *Food Chem Toxicol*, 40, 1483-1491.
- Bhat, R.V., Shetty, P.H., Amruth, R.P., Sudershan, R.V. (1997). A foodborne disease outbreak due to the consumption of moldy sarghum and maize containing fumonisin mycotoxins. *Clin Toxicol*, 35(3), 249-255.
- Bondy, G., Suzuki, C., Barker, M., Armstrong, C., Fernie, S., Hierlihy, L., Rowsell, P., Mueller, R. (1995). Toxicity of fumonisin B1 administered intraperitoneally to male Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*, 33(8), 653-665.
- Bondy, G.S., Suzuki, C.A.M., Fernie, S.M., Armstrong, C.L., Hierlihy, S.L., Savard, M.E., Barker, M.G. (1997). Toxicity of fumonisin B1 to B6C3F1 mice, a 14-day gavage study. *Food Chem Toxicol*, 35, 981-989.
- Bucci, T.J., Hansen, D.K., LaBorde, J.B. (1996). Leukoencephalomalacia and hemorrhage in the brain of rabbits gavaged with mycotoxin fumonisin B1. *Nat Toxins*, 4(1), 51-52.
- Bucci, T.J., Howard, P.C., Tolleson, W.H., Laborde, J.B., Hansen, D.K. (1998). Renal effects of fumonisin mycotoxins in animals. *Toxicol Pathol*, 26(1), 160-164.
- Carratu, M.R., Cassana, T., Coluccia, A., Borrci, P., Cuomo, V. (2003). Antinutritional effects of fumonisin B1 and pathophysiological consequences. *Toxicol Lett*, 141, 459-463.
- Chelule, P.K., Gqualeni, N., Dutton, M.F., Chuturgoon, A.A. (2001). Exposure of rural and urban populations in KwaZulu Natal, South Africa, to fumonisin (B1) in maize. *Environ Health Perspect*, 109(3), 253-256.
- Ciacci-Zanella, J.R., Jones, C. (1999). Fumonisin B1: A mycotoxin contaminant of cereal grains and inducer of apoptosis via the tumor necrosis factor pathway and caspase activation. *Food Chem Toxicol*, 37, 703-712.
- Collins, T.F.X., Shackelford, M.E., Sprando, R.L., Black, T.N., Laborde, J.B., Hansen, D.K., Eppley, R.M., Trucksess, M.W., Howard, P.C., Bryant, M.A., Ruggles, D.I., Olejnik, N., Rorie, J.I. (1998a). Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. *Food Chem Toxicol*, 36, 397-408.
- Collins, T.F.X., Shackelford, M.E., Sprando, R.L., Black, T.N., Laborde, J.B., Hansen, D.K., Eppley, R.M., Trucksess, M.W., Howard, P.C., Bryant, M.A., Ruggles, D.I., Olejnik, N., Rorie, J.I. (1998b). Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. *Food Chem Toxicol*, 36, 673-685.
- Constable, P.D., Smith, G.W., Rottinghaus, G.E., Haschek, W.M. (2000). Ingestion of fumonisin-B1 containing culture material decreases cardiac contractility and mechanical efficiency in swine. *Toxicol Sci*, 56(1), 240-249.

- Creppy, E.E. (2002). Update of survey regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett*, 127, 19-28.
- Dombrink-Kurtzman, M.A., Gomez-Flores, R., Weber, R.J. (2000): Activation of rat splenic macrophage and lymphocyte functions by fumonisin B1. *Immunopharmacol*, 49, 401-409.
- Dugyala, R.R., Sharma, R.P., Tsunoda, M., Riley, R.T. (1998). Tumor necrosis factor-alpha as a contributor in fumonisin B1 toxicity. *J Pharmacol Exp Ther*, 285(1), 317-324.
- Edrington, T.S., Kamps-Holtzapfle, C.A., Haarvey, R.B., Kubena, L.F., Elissalde, M.H., Rottinghaus, G.E. (1995). Acute hepatic and renal toxicity in lambs dosed with fumonisin containing culture material. *J Anim Sci*, 73(2), 508-515.
- Ferrante, M.C., Meli, R., Rosa, G.M., Esposito, E., Severino, L., DiCarlo, G., Lucisano, A. (2002). Effect of fumonisin B1 on structure and function of macrophage plasma membrane. *Toxicol Lett*, 129, 181-187.
- Galvano, F., Russo, A., Cardile, V., Galvano, G., Vanella, A., Renis, M. (2002). DNA damage in human fibroblasts exposed to fumonisin B1. *Food Chem Toxicol*, 40, 25-31.
- Gelderblom, W.C., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F., Thiel, P.G., Horak, R.M., Vileggaar, R., Kriek, N.P. (1988). Fumonisin-B1: Novel mycotoxins with cancer promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Appl Environ Microbiol*, 54(7) 1806-1811.
- Gelderblom, W.C., Kriek, N.P., maracas, W.F., Thiel, P.G. (1991). Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B1 in rats. *Carcinogenesis*, 12 (7), 1247-1251.
- Gelderblom, W.C., Seier, J.V., Snijman, P.W., VanSchalkwyk, D.J., Shephard, G.S., Marasas, W.F. (2001a). Toxicity of culture material of *Fusarium verticilloides* strain MRC826 to nonhuman primates. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl. 2, 267-276.
- Gelderblom, W.C.A., Galendo, D., Abel, S., Swanevelter, S., Marasas, W.F.O., Wild, C.P. (2001b). Cancer initiation by fumonisin B1 in rat liver – role of cell proliferation. *Cancer Lett*, 169, 127-137.
- Gelderblom, W.C.A., Marasas, W.F.O., Lebepe-Mazur, S., Swanevelter, S., Vessey, C.J., Hall, P.M. (2002). Interaction of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in a short-term carcinogenesis model in rat liver. *Toxicology*, 171, 161-173.
- Gumprecht, L.A., Marcucci, A., Weigel, R.M., Vesonder, R.F., Riley, R.T., Showker, J.L., Beasley, V.R., Haschek, W.M. (1995). Effects of intravenous fumonisin B1 in rabbits: nephrotoxicity and sphingolipid alterations. *Nat Toxins*, 3(5), 395-403.
- Gumprecht, L.A., Smith, G.W., Constable, P.D., Haschek, W.M. (2001). Species and organ specificity of fumonisin-induced endothelial alterations: Potential role in porcine pulmonary edema. *Toxicology*, 160, 71-79.
- Hard, G.C., Howard, P.C., Kovach, R.M., Bucci, T.J. (2001). Rat kidney pathology induced by chronic exposure to fumonisin B1 includes rare variants of renal tubule tumor. *Toxicol Pathol*, 29(3), 379-386.
- Haschek, W.M., Motelin, G., Ness, D.K., Harlin, K.S., Hall, W.F., Vesonder, R.F., Peterson, R.E., Beasley, V.R. (1992). Characterization of fumonisin toxicity in orally and intravenously dosed swine. *Mycopathologia*, 117(1-2), 83-96.
- He, Q., Bhandari, N., Sharma, R.P. (2002). Fumonisin B1 alters sphingolipid metabolism and tumor necrosis factor expression in heart and lung of mice. *Life Sci*, 71, 2015-2023.
- He, Q., Riley, R.T., Sharma, R.P. (2001). Fumonisin-induced tumor necrosis factor alpha expression in a porcine kidney cell line is independent of sphingoid base accumulation induced by ceramide synthase inhibition. *Toxicol Appl Pharmacol*, 174(1), 69-77.
- Howard, P.C., Couch, L.H., Patton, R.E., Eppley, R.M., Doerge, D.R., Churchwell, M.I., Marques, M.M., Okerberg, C.V. (2002). Comparison of the toxicity of several fumonisin derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 185, 153-165.
- Howard, P.C., Eppley, R.M., Stack, M.E., Warbritton, A., Voss, K.A., Lorentzen, R.J., Kovach, R.M., Bucci, T.J. (2001a). Fumonisin b1 carcinogenicity in a two-year feeding study using F344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl. 2, 277-282.
- Howard, P.C., Warbritton, A., Voss, K.A., Lorentzen, R.J., Thurman, J.D., Kovach, R.M., Bucci, T.J. (2001b). Compensatory regeneration as a mechanism for renal tubule carcinogenesis of fumonisin B1 in the F344/N/Nctr BR rat. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl. 2, 309-314.

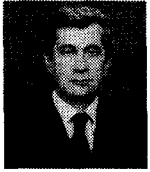
- Johnson, V.J., Sharma, R.P. (2001). Gender dependent immunosuppression following subacute exposure to fumonisin B1. *Int Immunopharmacol*, 1, 2023-2034.
- Kang, Y.J., Alexander, J.M. (1996). Alterations of the glutathion redox cycle status in fumonisin B1-treated pig kidney cells. *J Biochem Toxicol*, 11 (3), 121-126.
- Kim, M.S., Lee, D.Y., Wang, T., Schroeder, J.J. (2001). Fumonisin (B1) induced apoptosis in LLC-PK(1)renal epithelial cells via a sphinganine and calmodulin-dependent pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 176(2), 118-126.
- Kubena, L.F., Edrington, T.S., Harvey, R.B., Buckley, S.A., Phillips, T.D., Rottinghaus, G.E., Casper, H.H. (1997a). Individual and combined effects of fumonisin B1 present in Fusarium moniliforme culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. *Poult Sci*, 76(9), 1239-1247.
- Kubena, L.F., Edrington, T.S., Harvey, R.B., Phillips, T.D., Sarr, A.B., Rottinghaus, G.E. (1997b). Individual and combined effects of fumonisin B1 present in Fusarium moniliforme culture material and diacetoxyscirpenol or ochratoxin A in turkey poults. *Poult Sci*, 76(2), 256-264.
- Kwon, O.S., Schmued, L.C., Slikker, W.Jr. (1997). Fumonisin B1 in developing rats alters brain sphinganine levels and myelination. *Neurotoxicol*. 18(2), 571-579.
- Lemmer, E.R., Hall, P.M., Omori, N., Omori, M., Shephard, E.G., Gelderblom, W.C.A., Cruse, J.P., Barnard, R.A., Marasas, W.F.O., Kirsch, R.E., Thoryeirsson, S.S. (1999). Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B1, a carcinogenic mycotoxin produced by Fusarium moniliforme. *Carcinogenesis*, 20(5), 817-824.
- Li, F.Q., Yoshizawa, T., Kawamura, O., Luo, X.Y., Li, Y.W. (2001). Aflatoxins and fumonisins in corn from the high incidence area human hepatocellular carcinoma in Guangxi, China. *J Agric Food Chem*, 49(8), 4122-4126.
- Lim, C.W., Parker, H.M., VesOnder, R.F., Haschek, W.M. (1996): Intravenous fumonisin B1 induces cell proliferation and apoptosis in the rat. *Nat Toxins*, 4(1), 34-41.
- Marasas, W.F., Kellerman, T.S., Gelderblom, W.C., Coetzer, J.A., Thiel, P.G., van der Lugt, J.J. (1988). Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B1 isolated from Fusarium moniliforme. *Onderstepaart J Vet Res*, 55(4), 197-203.
- Marasas, W.F.O. (1996). Fumonisin : History, worldwide occurrence and impact. *Fumonisin in Food*. Jackson L., DeVries J., Bulleman, I. eds. Plenum Press 1-18.
- Martinez-Larranaga, M.R., Anadon, A., Diaz, M.J., Fernandez, R., Sevil, B., Fernandez-Cruz, M.L., Fernandez, M.C., Martinez, M.A., Anton, R. (1996). Induction of cytochrome P450 1A1 and P450 4A1 activities and peroxisomal proliferation by fumonisin B1. *Toxicol Appl Pharmacol*, 141(1), 185-194.
- Martinez-Larranaga, M.R., Anadon, A., Diaz, M.J., Fernandez-Cruz, M.L., Martinez, M.A., Frejo, M.T., Martinez, M., Fernandez, R., Anton, R.M., Morales, M.E., Tafur, M. (1999). Toxicokinetics and oral bioavailability of fumonisin B1. *Vet Hum Toxicol*, 41(6), 357-362.
- Martins, M.L., Martins, H.M., Bernardo, F. (2001). Fumonisin B1 and B2 in black tea and medicinal plants. *J Food Prot*, 64(8), 1268-1270.
- Mathur, S., Constable, P.D., Eppley, R.M., Tumbleson, M.E., Smith, G.W., Tranquilli, W.J., Morin, D.E., Haschek, W.M. (2001). Fumonisin B(1) increases serum sphinganine concentration but does not alter serum sphingosine concentration or induce cardiovascular changes in milk-fed calves. *Toxicol Sci*, 60(2), 379-384.
- Mathur, S., Constable, P.D., Eppley, R.M., Waggoner, A.L., Tumbleson, M.E., Haschek, W.M. (2001). Fumonisin B1 is hepatotoxic and nephrotoxic in milk-fed calves. *Toxicol Sci*, 60, 185-196.
- Merrill, A.H., Jr., Wang, E., Vales, T.R., Smith, E.R., Schroeder, J.J., Menaldino, D.S., Alexander, C., Crane, H.M., Xia, J., Liotta, D.C., Meredith, F.I., Riley, R.T. (1996). Fumonisin toxicity and sphingolipid biosynthesis. *Adv Exp Med Biol*, 392, 297-306.
- Merrill, A.H.Jr., vanEchten, G., Wang, E., Sandhoff, K. (1993). Fumonisin B1 inhibits sphingosine (sphinganine) N-acyl transferase and de novo sphingolipid biosynthesis in cultured neurons in situ. *J Biol Chem*, 268(36), 27299-27306.
- Miller, J.D. (2001). Factors that affect the occurrence of fumonisin. *Environ Health Perspect* 109, *Suppl.* 2, 321-324.
- Norred, W.P., Plattner, R.D., Chamberlain, W.J. (1993). Distribution and excretion of [¹⁴C] fumonisin B1 in male Sprague-Dawley rats. *Nat Toxins*, 1(6), 341-346.

- Norred, W.P., Plattner, R.D., Dombrink-Kurtzman, M.A., Meredith, F.I., Riley, R.T. (1997). Mycotoxin-induced elevation of free sphingoid bases in precision-cut rat liver slices, Specificity of the response and structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol*, 147(1), 63-70.
- Norred, W.P., Voss, K.A., Riley, R.T., Plattner, R.D. (1996). Fumonisin toxicity and metabolism studies at the USDA. *Adv Exp Med Biol*, 392, 225-236.
- Omurtag, G.Z. (2001). Determination of fumonisin B1 and B2 in corn and corn-based products in Turkey by high-performance liquid chromatography. *J Food Prot*, 64(7), 1072-1075.
- Pozzi, C.R., Correa, B., Xavier, J.G., Direito, G.M., Orsi, R.B., Matarazzo, S.V. (2001): Effects of prolonged oral administration of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in rats. *Mycopathologia*, 151(1), 21-27.
- Prelusky, D.B., Savard, M.E., Trenholm, H.L. (1995). Pilot study on the plasma pharmacokinetics of fumonisin B1 in cows following a single dose by oral gavage or intravenous administration. *Nat Toxins*, 3(5), 389-394.
- Prelusky, D.B., Trenholm, H.L., Savard, M.E. (1994). Pharmacokinetic fate of 14C-labelled fumonisin B1 in swine. *Nat Toxins*, 2(2), 73-80.
- Ramljak, D., Calvert, R.J., Wiesenfeld, P.W., Diwan, B.A., Catipovic, B., Marasas, W.F., Victor, T.C., Anderson, L.M., Gelderblom, W.C. (2000). A potential mechanism for fumonisin B(1)-mediated hepatocarcinogenesis: cyclin D1 stabilization associated with activation of Akt and inhibition of GSK-3beta activity. *Carcinogenesis*, 21(8), 1537-1546.
- Raynal, M., Bailly, J.D., Benard, G., Guerre, P. (2001). Effects of fumonisin B1 present in *Fusarium moniliforme* culture material on drug metabolizing enzyme activities in ducks. *Toxicol Lett*, 121, 179-190.
- Riley, R.T., Hinton, D.M., Chamberlain, W.J., Bacon, C.W., Wang, E., Merrill, A.H. Jr, Voss, K.A. (1994). Dietary fumonisin B1 induces disruption of sphingolipid metabolism in Sprague-Dawley rats: a new mechanism of nephrotoxicity. *J Nutr*, 124(4), 594-603.
- Ross, P.F., Ledet, A.E., Owens, D.L., Rice, L.G., Nelson, H.A., Osweiler, G.D., Wilson, T.M. (1993). Experimental equine leukoencephalomalacia, toxic hepatitis and encephalopathy caused by corn naturally contaminated with fumonisins. *J Vet Diagn Invest*, 5(1), 69-74.
- Rumora, L., Kovacic, S., Rozgaj, R., Cepelak, I., Pepeljnjak, S., Zanic-Grubisic, T. (2002). Cytotoxic and genotoxic effects of fumonisin B1 on rabbit kidney RK13 cell line. *Arch Toxicol*, 76(1), 55-61.
- Sauviat, M.P., Laurent, D., Kohler, F., Pellegrin, F. (1991). Fumonisin, a toxin from the fungus *Fusarium moniliforme* sheld, blocks both the calcium current and the mechanical activity in frog atrial muscle. *Toxicon*, 29(8), 1025-1031.
- SCF, Scientific Committee on Food, European Commission (2000). Opinion of the scientific committee on food on fusarium toxins part 3: Fumonisin B1 (FB1).
- Schroeder, J.J., Crane, H.M., Xia, J., Liotta, D.C., Merrill, A.H. Jr. (1994): Disruption of sphingolipid metabolism and stimulation of DNA synthesis by fumonisin B1. A molecular mechanism for carcinogenesis associated with *Fusarium moniliforme*. *J Biol Chem*, 269(5), 3475-3481.
- Sharma, R.P., Bhandari, N., He, Q., Riley, R.T., Voss, K.A. (2001). Decreased fumonisin hepatotoxicity in mice with a targeted deletion of tumor necrosis factor receptor 1. *Toxicology*, 159, 69-79.
- Sharma, R.P., Bhandari, N., Riley, R.T., Voss, K.A., Meredith, F. (2000). Tolerance to fumonisin toxicity in a mouse strain lacking the P75 tumor necrosis factor receptor. *Toxicology*, 143, 183-194.
- Sharma, R.P., He, Q., Meredith, F.I., Riley, R.T., Voss, K.A. (2002). Paradoxical role of tumor necrosis factor alpha in fumonisin-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology*, 180, 221-232.
- Smith, G.W., Constable, P.D., Bacon, C.W., Meredith, F.I., Haschek, W.M. (1996). Cardiovascular effects of fumonisins in swine. *Fundam Appl Toxicol*, 31(2), 169-172.
- Smith, G.W., Constable, P.D., Eppley, R.M., Tumbleson, M.E., Gumprecht, L.A., Haschek-Hock, W.M. (2000). Purified fumonisin B(1) decreases cardiovascular function but does not alter pulmonary capillary permeability in swine. *Toxicol Sci*, 56(1), 240-249.
- Smith, G.W., Constable, P.D., Foreman, J.H., Eppley, R.M., Waggoner, A.L., Tumbleson, M.E., Haschek, W.M. (2002). Cardiovascular changes associated with intravenous administration of

- fumonisin B1 in horses. *Am J Vet Res*, 63(4), 538-545.
- Smith, G.W., Constable, P.D., Tumbleson, M.E., Rottinghaus, G.E., Haschek, W.M. (1999). Sequence of cardiovascular changes leading to pulmonary edema in swine fed culture material containing fumonisin. *Am J Vet Res*, 60(10), 1292-1300.
- Suzuki, C.A., Hierlihy, L., Barker, M., Curran, I., Mueller, R., Bondy, G.S. (1995). The effects of fumonisin B1 on several markers of nephrotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 133(2), 207-214.
- Theumer, M.G., Lopez, A.G., Masih, D.T., Chulze, S.N., Rubinstein, H.R. (2003). Immunobiological effects of AFB1 and FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Toxicology*, 186, 159-170.
- Tryphonas, H., Bondy, G., Miller, J.D., Lucroix, F., Hodgen, M., Mcguire, P., Fernie, S., Miller, D., Hayward, S. (1997). Effects of fumonisin B1 on the immune system of sprague-dawley rats following a 14-day oral (gavage) exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 39(1), 53-59.
- Tsunoda, M., Sharma, R.P., Riley, R.T. (1998). Early fumonisin B1 toxicity in relation to disrupted sphingolipid metabolism in male BALB/c mice. *J Biochem Mol Toxicol*, 12(5), 281-289.
- Turner, P.C., Nikiema, P., Wild, C.P. (1999). Fumonisin contamination of food: progress in development of biomarkers to better assess human health risks. *Mutat Res*, 443, 81-93.
- Voss, K.A., Howard, P.C., Riley, R.T., Sharma, R.P., Bucci, T.J., Lorentzen, R.J. (2002). Carcinogenicity and mechanism of action of fumonisin B1: a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme* (=F. verticilloides). *Cancer Detect Prev*, 26, 1-9.
- Voss, K.A., Norred, W.P., Plattner, R.D., Bacon, C.W. (1989). Hepatotoxicity and renal toxicity in rats of corn samples associated with field cases of equine leukoencephalomalacia. *Food Chem Toxicol*, 27(2), 89-96.
- Wang, E., Norred, W.p., Bacon, C.W., Riley, R.T., Merrill, A.H. Jr (1991). Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*. *J Biol Chem*, 266(22), 14486-14490.
- Wang, H., Wei, H., Ma, J., Luo, X. (2000). The fumonisin B1 content in corn from North China, a high risk area of esophageal cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 19(1-2), 139-141
- Wang, W., Jones, C., Ciacci-Zanella, J., Holt, T., Gilchrist, D.G., Dickman, M.B. (1996). Fumonisin and *Alternaria alternata* lycopersici toxins:: sphinganine analog mycotoxins induce apoptosis in monkey kidney cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(8), 3461-3465.
- Zhang, Y., Jones, C., Dickman, M.B. (2001). Identification of differentially expressed genes following treatment of monkey kidney cells with the mycotoxin fumonisin (B1). *Food Chem Toxicol*, 39(1), 45-53.
- Zomborszky-Kovacs, M., Vetesi, F., Kovacs, F., Bata, A., Toth, A., Tornyas, G. (2000). Preliminary communication: Examination of the harmful effect to fetuses of fumonisin B1 in pregnant sows. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis*, 20, 293-299.



Ahmet SARAÇOĞLU, 1976 yılında Eskişehir’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Eskişehir’de tamamladı. Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1997 yılında mezun oldu. 1997 – 1999 yılları arasında Başkale / VAN’da askerlik görevini yaptı. 1999 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 2002 yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisansını tamamladı. Halen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında göreve devam etmektedir.



Bülent ERGUN, 1958 yılında Tatvan / Bitlis’te doğdu. İlk öğrenimini Tatvan’da orta öğrenimini Eskişehir’de bitirdi. 1982 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. 1983 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1986 yılında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisansını bitirdi. 1992 yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalında doktorasını tamamladı. 1989 – 1991 yılları arasında Münih Üniversitesi’nde araştırmacı olarak görev yaptı. 1993 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında yardımcı doçentliğe atandı. 1993 yılında Burdur’da bedelli olarak askerlik görevini yaptı. Halen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı başkanlığı ve fakülte dekan yardımcılığı görevlerini yürütmektedir.