

AFLATOKSİNLERİN ANNE VE ÇOCUK SAĞLIĞINA ETKİLERİ

EFFECTS OF AFLATOXINS ON MATERNAL AND CHILD HEALTH

Büşra DEMİRER¹, Mehmet ÖZDEMİR²

¹Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Aflatoksinler *Aspergillus* türleri tarafından üretilen sekonder metabolitlerdir. İnsanların aflatoksin maruziyeti genel olarak aflatoksin ile kontamine olmuş besinlerin tüketiminden kaynaklanmaktadır. Aflatoksinlerin; belirlenmiş miktarların üzerinde alınmasının insan sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu olumsuz etkiler vücutta birçok farklı patolojik durumun gelişiminde etkili olabilmektedir ancak etki mekanizmaları bireyin metabolik durumuna, alınan tür ve doza bağlı olarak değişmektedir. Yetişkin bireylerde aflatoksin maruziyetinin etkilerine yönelik yapılmış birçok çalışma bulunurken maternal aflatoksin maruziyetinin anne ve çocuk üzerindeki etkilerine yönelik yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan insan ve hayvan çalışmaları sonucu genel olarak maternal aflatoksin maruziyetinin; gebelikte maternal anemi, mikro besin ögesi eksiklikleri, proinflatuar sitokinlerin artması ve oksidatif stresin artması gibi maternal komplikasyonlarının bulunduğu bildirilmektedir. Maternal artmış proinflatuar durumun ise ileride birçok kronik hastalığın oluşması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Gebelik dönemindeki maternal aflatoksin maruziyetinin aynı zamanda fetüs ve yenidoğan üzerinde de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Vücutta güvenilir seviyelerin üzerindeki aflatoksin maruziyetinin, plasental yetmezliğe sebep olduğu, fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilediği, yenidoğan sarılığına sebep olabileceği bildirilmektedir. Aflatoksinin intrauterin büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileme mekanizmalarının arasında; enteropatiye sebep olması, immün sistemi baskılaması ve insülin benzeri büyüme faktörü salınımını azaltması gösterilmekle birlikte ayrıca annenin aflatoksin maruziyetinin erken çocukluk dönemi bodurluğu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Ancak yapılmış çalışmaların büyük kısmının hayvan çalışmaları ve in vitro çalışma olması, ileriye dönük epidemiyolojik insan çalışmalarının sınırlı olması sebebi ile maternal aflatoksin maruziyetinin anne ve çocuk sağlığına etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki yaygın maruziyet göz önüne alındığında, olumsuz gebelik sonuçlarında aflatoksinin rolü için daha güçlü kanıtlar sağlamak oldukça önemlidir. Bu derleme yazının amacı maternal aflatoksin maruziyetinin anne ve çocuk sağlığına etkilerinin güncel bilgiler eşliğinde tartışılmasıdır.

ANAHTAR KELİMELE: Aflatoksin, Mantar, Kontaminasyon, Maternal, Fetal

ABSTRACT

Aflatoxins are secondary metabolites produced by *Aspergillus* derivatives. Human exposure to aflatoxin generally results from the consumption of foods contaminated with aflatoxin.; It has been shown in many studies that taking aflatoxins more than the specified amounts has negative effects on human health. These negative effects may play a role in the development of many different pathological conditions in the body, but the mechanisms of action vary depending on the individual's metabolic state, the species taken and the dose. While there are many studies on the effects of aflatoxin exposure in adult individuals, studies on the effects of maternal aflatoxin exposure on the mother and child are quite limited. As a result of human and animal studies, maternal aflatoxin exposure in general; It is reported that there are maternal complications such as maternal anemia, micronutrient deficiencies, increased proinflammatory cytokines and increased oxidative stress during pregnancy. It has been reported that the increased maternal proinflammatory status is associated with the formation of many chronic diseases in the future. Maternal aflatoxin exposure during pregnancy also has negative effects on the fetus and newborn. It has been reported that aflatoxin exposure above safe levels in the body causes placental insufficiency, adversely affects fetal growth and development, and may cause neonatal jaundice. Among the mechanisms that aflatoxin negatively affecting intrauterine growth and development; Although it has been shown to cause enteropathy, suppress the immune system and reduce the release of insulin-like growth factors, it is has also been reported that maternal aflatoxin exposure may be associated with early childhood stunting. However, the effects of maternal aflatoxin exposure on maternal and child health are not yet fully known due to the fact that most of the studies are animal studies and in vitro studies, and the prospective epidemiological human studies are limited. It is essential to provide stronger evidence for the role of aflatoxin in adverse pregnancy outcomes, especially given the widespread exposure in developing countries. The purpose of this review article is to discuss the effects of maternal aflatoxin exposure on maternal and child health in the light of current information.

KEYWORDS: Aflatoxin, Fungal, Contamination, Maternal, Fetal

Geliş Tarihi / Received: 12.06.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 09.11.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş. Gör. Uzm. Büşra DEMİRER

Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail: busrademirer1@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1945-0485, 0000-0002-9506-0131

GİRİŞ

Aflatoksinler (AF), çoğunlukla *Aspergillus* türleri tarafından üretilen sekonder mantar metabolitleridir. Dört ana aflatoksin (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2) AFB1 en toksik ve en yaygın olanıdır (1 - 3) aynı zamanda Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 1. grup insan kanserojen ajanı olarak sınıflandırılmıştır (4).

İnsanların aflatoksin maruz kalması esas olarak, *Aspergillus flavus* ve/veya *A. parasiticus* tarafından kontamine olan mısır ve yer fıstığı gibi besinlerin tüketiminden kaynaklanmaktadır (1 - 3). Aflatoksinlerin besin ve/veya yemin nitelik ve niceliğini değiştirdiği, insanlar ve hayvanlar tarafından tüketildiğinde sağlık üzerine olumsuz etkilere yol açmakla beraber zehirlenmelere ve ölümlere neden olabilen toksik maddeleri oluşturdukları bildirilmektedir. Bu toksik etki mekanizmaları; akut toksisite, kronik toksisite, mutajenik ve teratojenik etki olmak üzere dört başlık altında toplanabilmektedir. Vücuda alınan doza, alınan türe, kişisel dirence bağlı olarak etki mekanizmaları değişiklik gösterebilmektedir (5, 6).

Aflatoksin maruziyetinin yetişkin bireyler üzerindeki etkisine dair yapılmış çalışmalar mevcuttur ancak özellikle gebelik dönemindeki maruziyetin anne ve çocuk sağlığına etkisi ve erken çocukluk dönemine etkisine yönelik yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Gebelik dönemindeki maruziyetin maternal anemi ve mikro besin ögesi yetersizliklerine, fetüs üzerinde intrauterin büyüme geriliğine, düşük doğum ağırlığına, erken çocukluk dönemi bodurluğuna sebep olabileceği çalışmalarla bildirilmektedir (7 - 11). Ancak yapılan çalışmaların büyük kısmının hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar olması, uzun dönem takipli insan çalışmalarının yetersiz olması sebebi ile aflatoksin maruziyetinin anne ve çocuk sağlığı üzerine etkisi az bilinmektedir (12). Bu sebeple bu derlemede maternal aflatoksin maruziyetinin anne ve çocuk sağlığı üzerine etkisi ile ilgili güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Aflatoksin Maruziyetinin Anne Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalar, AF'lerin üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceğini ve özellikle

maternal aflatoksin maruziyetinin gelişmemiş ve/veya gelişmekte olan ülkelerde yaygın olduğunu göstermektedir (8). Gambiya'da yapılan bir çalışmada 119 gebe kadın ve 99 yenidoğan kord kanında aflatoksin kalıntısına bakılmıştır. Kadınların tamamının kanında AF-albümin (AF-alb) bulunurken (4,8-260,8 pg/mg albümin) yenidoğanların %48,5'inde AF-alb (5,0-89,6 pg/mg albümin) tespit edilmiştir (13). Gana'da yapılan bir çalışmada, 755 gebe kadının tamamının kanında AF-alb (0,44-268,73 pg/mg albümin) saptanmıştır (14). Aflatoksinlerin birçok farklı türü vardır bunlardan biri ise AF içeren besinlerin tüketimi ile anne sütünde karşılaşılan AFM1'dir. Bir kesitsel çalışmada, Mısırlı gebe kadınlardan alınan idrar numunelerine bakılmış ve numunelerin %48'inde AFM1 (4,1-408,6 pg/mg kreatinin) bulunduğu görülmüştür (15).

Zimbabve'de yapılan bir çalışmada 1580 gebe kadından alınan idrar numunelerinin %30'unda AFM1 saptandığı bildirilmiştir (16). Yapılan bir sistematik derlemede 12 epidemiyolojik çalışma değerlendirilmiştir. Bunların sekizinde hem maternal kanda hem de kord kanında AF gözlemlenirken, dördünde yalnızca kord kanında AF gözlemlenmiştir. Ayrıca AF maruziyetinin prevalansının %6 ile %100 arasında değiştiği tespit edilmiştir (8, 17). Bir başka çalışmada maternal AF maruziyetinin gebelikte anemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmada gebe kadınların AF maruziyeti çeyrekliklere ayrılmış ve AF maruziyetinin en yüksek çeyreğinde olanların (> 11,34 pg / mg), en düşük çeyreğe (\leq 2,67 pg / mg) kıyasla 1,85 kat artmış maternal anemi oranına sahip olduğu belirtilmiştir (7). Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar sonucu bu etkinin mekanizması olarak, AF'nin eritrositlerin hemolizini desteklediği, hematopoezi inhibe ettiği, demir emilimini bozduğu, hemoglobin seviyelerini etkilediği ve çoklu hayvan türlerinde mikrositik hipokromik anemiye indüklediği bildirilmiştir (8, 18, 19). İn vivo ve in vitro çalışmalar kırmızı hücre lizis yolağına odaklanmış olsa da çalışmalarda kullanılan ve böyle bir etkiye neden olacak dozlar, insan popülasyonlarında yaşanan seviyelerden daha yüksektir. Bu nedenle, kronik aflatoksin maruziyetinin bağışıklık aktivasyonu ve enteropati ile ilgili üç farklı mekanizma yoluyla anemiye neden olabileceği daha olası görülmektedir.

Bu olası mekanizmalar:

1. Bağırsakta demir emiliminin azalması
2. Kronik inflamasyondan kaynaklanan eritropoez azalması
3. Hepsidin upregülasyonu nedeniyle demir miktarının azalması şeklindedir (8).

Aflatoksin maruziyeti ile interlökin-6'nın (IL-6) upregülasyonu, makrofajlardan demir emilimini ve demir salınımını azaltan hepsidin üretimini arttırmaktadır. Dolayısıyla maternal anemi riski artmaktadır. Ancak, bu hipotezleri test etmek için daha ileri insan ve hayvan çalışmaları gereklidir (10, 20).

Aflatoksin maruziyetinin maternal makromoleküllerin ve lüminal antijenin translokasyonuna sebep olarak maternal proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artıracığı dolayısıyla maternal insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin like growth factor-1; IGF1) salınımını azaltacağı düşünülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 salınımının azalmasının ise plasenta büyüklüğünü ve fetal gelişimi etkileyeceği, aynı zamanda gebelik sürecinde AF maruziyetinin demir dışında da birtakım mikrobesein öğelerinin emilim yetersizliğine sebep olabileceği düşünülmektedir (17).

Genel olarak çalışmalar, aflatoksin maternal maruz kalmanın dört primer yolla olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabileceğini göstermektedir. Bu yollar:

1. Proinflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi ve/veya anti-inflamatuar sitokinlerin down regülasyonu,
2. Sistemik immün aktivasyonuna yol açan bağırsak inflamasyonu ve bozulmuş bariyer fonksiyonu ile karakterize enteropatinin uyarılması,
3. Maternal organlar üzerinde sistemik immün aktivasyona ve bozulmuş plasental ve fetal gelişime neden olan potansiyel toksik etkiler,
4. Fetal organlarda fetal inflamasyona ve bozulmuş fetal gelişime neden olan toksik etkilerdir (17, 21 - 23).

Bu mekanizmalar, in vivo hayvan çalışmalarından ve in vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar üzerinde oluşturulmuş olup daha fazla sayıda insan çalışması ile desteklenmelidir (8).

Aflatoksin Maruziyetinin Çocuk Üzerine Etkileri

Gebelik sırasındaki maternal AF maruziyeti intrauterin büyüme kısıtlaması, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan sarılığı ve erken çocukluk çağı büyüme geriliği ile ilişkilendirilmiştir (10, 11). Abdulrazzaq vd., (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, maternal kan ve kord kanı örneklerinde yüksek aflatoksin konsantrasyonları ile bebek doğum ağırlıkları arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (24). Bir diğer çalışmada Gana'lı 755 gebe kadının, AF-alb kalıntısının en yüksek çeyreğinde bulunanların (>11,34 pg/mg albümin) düşük doğum ağırlıklı bebeklere sahip olma ihtimalinin 2,09 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

Aflatoksinin, üç mekanizmadan biri veya birkaçı yoluyla çocuğun büyümesini etkileyebileceği varsayılmıştır:

1. Enteropatiye sebep olmak
2. İmmün sistemi baskılamak
3. Karaciğer toksisitesi yoluyla IGF yolunu modüle etmek (11, 26).

Hayvan türlerinde fazla sayıda çalışma ile kanıtlanmış aflatoksinin immün baskılama etkisi insanlarda yapılan çalışmalarla artan kanıtlar arasındadır (27 - 29). Yapılan insan çalışmalarında AF maruziyetinin besin alımını azalttığı ve diyareye neden olacak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (9, 30). Ayrıca kronik aflatoksin maruziyetine bağlı karaciğer toksisitesi, karaciğerdeki IGF yolu proteinlerinin üretimine zarar verebilmekte, bu da dolaşımdaki IGF düzeylerinin azalmasına ve çocuğun büyüme ve gelişimi üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada Kenyalı çocuklarda uteroda AF'lere maruz kalanlarda azalmış IGF1, mRNA ve protein seviyeleri gözlenmiştir, aynı zamanda insan hepatosit hücrelerinin (HHL-16) AFB1'e in vitro maruz kalması ile IGF1 mRNA'sını ve protein ekspresyonunun da önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (30).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-1R genleri, büyüme hormonunun aracılardır ve embriyonik gelişim, fetal ve doğum sonrası büyümede önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla AF maruziyetinin

bu yolak ile büyüme ve gelişmeye etki ettiği düşünülmektedir. Her ne kadar aflatoksinin IGF'ler üzerindeki etkisi, aflatoksinin çocuk büyümesi üzerindeki toplam etkisinin sadece %16'sını açıklasa da çocuk bodurluğunun kompleks nedenleri göz önüne alındığında, veriler IGF'lerde aflatoksin kaynaklı değişikliklerin aflatoksin maruziyetinin artmasına neden olduğu büyüme bozukluğuna katkıda bulunabileceğine dair ön kanıtlar sunmaktadır (30).

Uteroda aflatoksine maruz kalmanın, intrauterin büyüme kısıtlamasının yanında aynı zamanda erken çocuklukta bodurlukta da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmada maternal AF-alb konsantrasyonunda 10 pg/mg kadar azalışın, boy uzunluğunda 2 cm'lik bir artışa ve yaşamın ilk 12 ayında ağırlıkta 0,8 kg'lık bir artışa yol açacağı tahmin edilmiştir (13). Aflatoksin maruziyetinin büyüme üzerindeki en belirgin etkisinin doğumun ilk iki yılında olduğu düşünülmektedir. Gebelik döneminde aflatoksine maruz kalma ile büyüme ve gelişme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan birinde 480 çocuk incelenmiştir. Çalışma sonucunda aflatoksine maruziyet prevalansı, çocukların %99'unda tespit edilmiş ve serum konsantrasyonları ortalama 32,8 pg/mg olarak bulunmuştur. Aynı zamanda çocukların %29'unda bodurluk tespit edilmiştir. AF-alb ve büyüme parametrelerinin her biri arasında önemli negatif korelasyonlar gözlenmiştir (bodurluk $p < 0,001$; düşük vücut ağırlığı $p < 0,005$) (31). Bir başka çalışmada 16-37 ay arasında bulunan 200 çocuk sekiz ay boyunca takip edilmiş ve aflatoksin maruziyetinin büyüme üzerindeki etkilerini incelemiştir. Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum için ayarlama yapıldıktan sonra 8 aylık takipte AF-alb ile boy artışı arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0,0001$); AF-albüminin en yüksek çeyreği, en düşük çeyreğe kıyasla 8 ay boyunca büyümede ortalama 1,7 cm azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, altta yatan mekanizmalar belirsiz kalmasına rağmen, aflatoksin ve bodurluk arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (32). Benzer bir çalışmada, anneleri AFM1 pozitif olan çocukların ortalama 3 yaşlarındaki yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre vücut ağırlığı değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Bu bulgular, maternal aflatoksin maruziyetinin, bebeklerin uterodaki ve anne sütü baskın beslendikleri dönemlerdeki büyüme ve gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir (11, 33). Çalışmalarda aflatoksin maruziyetinin kuvaşiorokor olarak adlandırılan beslenme yetersizliği gelişimine etki edebileceği ileri sürülmüştür.

Kuvaşiorokorlu çocukların, serumda bulunan yüksek konsantrasyonlardaki aflatoksini metabolize edemedikleri, aflatoksin atılımının daha düşük ve daha yavaş bir oranda gerçekleştiği düşünülmektedir (9, 34). Bir çalışmada enerji ve proteinden yetersiz beslenmiş çocuklarda sağlıklı çocuklara göre serum aflatoksin düzeyi anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (34). Yapılan başka bir çalışmada kuvaşiorokor olan çocukların karaciğerlerinde yüksek miktarda aflatoksin saptanmıştır. Her ne kadar kanıtlar aflatoksin maruziyetinin kuvaşiorokor prevalansı ile ilişkili olabileceğini öne sürse de nedensel bir ilişki tespit edilememiştir (9).

Gambiya'da yapılan bir çalışmada aflatoksine maruz kalan kadınların bebeklerinde, genom deoksiribonükleik asit metilasyon çalışmaları, 71 CpG bölgesinde aflatoksin ile ilişkili difransiyel metilasyon olduğunu ortaya koymuştur. Metilasyonun büyüme faktörü genlerini (FGF12, IGF1) ve CCL28, TLR2 ve TFGB1 gibi bağışıklık ile ilişkili genleri içerdiği saptanmıştır. Çalışma sonucunda aflatoksin maruziyetinin bebeklerde moleküler düzeyde erken epigenetik programlama yoluyla patolojik etkiye aracılık edilebileceği bildirilmiştir (35). Ancak aflatoksin maruziyetinin epigenetik programlamaya etkisi üzerine yapılmış araştırma oldukça azdır. Dolayısıyla bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aflatoksin maruziyeti ile ilgili bir diğer önemli nokta bebeğin ek besine geçiş dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği şekilde 6. ayı (180. gün) tamamladıktan sonra başlanan tamamlayıcı besinlerden özellikle tahıllar aflatoksin kontaminasyonuna sebep olabilmektedir. Gong vd., (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, tam olarak anne sütünü bırakmış çocukların hem anne sütü alan hem de tamamlayıcı besin alan çocuklardan yaklaşık iki kat daha

yüksek AF-alb konsantrasyonlarına sahip oldukları görülmüştür (36). Tanzania'da yapılmış bir çalışmada tamamlayıcı beslenme ile oluşan AF maruziyetinin çocuk bodurluğu ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda tamamlayıcı besinlerden AFB1 maruziyetlerinin günlük vücut ağırlığına göre 0,1 ile 23,2 ng/kg arasında değiştiği saptanmıştır. Katılımcıların %40,4'ünün bodur olduğu ve AFB1 maruziyeti ile bodurluk arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (37). Bunun yanında anne sütünden gelen aflatoksin maruziyeti hala çalışma konusudur (38).

Çalışmalar sonucunda anne sütünde bulunan AFM1'in daha az toksik olduğu ve besinde bulunan AFB1'den daha düşük seviyelerde olduğu bilinmektedir ayrıca, anne sütünün, uygun büyüme ve gelişme için gerekli olan immünolojik ve besleyici bileşenlerden de zengin olduğu dolayısıyla altı aya kadar olan yalnızca anne sütü ile beslenme planının daima teşvik edilmesi gerektiği bildirilmektedir (9, 39, 40).

Aflatoksin Maruziyetini Azaltma Yöntemleri

Birçok ulusal ve uluslararası otorite tüm popülasyonlarda aflatoksin maruziyetini en aza indirerek, üretilen/ithal edilen besinlerde düşük düzeyde bulaşma sağlamayı amaçlamaktadır.

Birleşmiş Milletler'in Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri, yıl boyunca güvenli, besleyici ve yeterli besine evrensel erişim sağlamak ve bu sayede 2030 yılına kadar açlığı ve tüm yetersiz beslenme türlerini sona erdirmektir (41). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise 2025 yılına kadar 5 yaşın altındaki bodur çocukların sayısında %40 azaltmayı hedeflemektedir (42). Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ve DSÖ hedefleri göz önüne alındığında, aflatoksin maruziyeti ile yetersiz beslenme arasındaki ilişkinin tespit edildiği çalışmaların artması ve aflatoksinlerin yetersiz beslenme için kritik bir çözüm olan önemli/temel besinlere (örneğin, yer fıstığı ve tahıllar) bulaştığı bilgisi, besinlerde aflatoksin kontaminasyonunu azaltmaya yönelik tedbirlerin uygulamaya konulmasını zorunlu hale getirmiştir (41).

Aflatoksin maruziyetinin azaltılmasına yönelik müdahale stratejileri, birey veya topluluk düzeyinde uygulanabilir olanlar olarak iki düzeyde incelenebilmektedir. Topluluk düzeyinde mü-

dahaleler, besinin aflatoksin maruz kalmasının azaltılması hasat öncesi veya hasat sonrası tedbirler olarak ele alınabilir. Bireysel düzeyde müdahaleler ise, diyet müdahaleleri veya maruziyet gerçekleşikten sonraki müdahalelerden oluşmaktadır (42, 43). Maruziyet oluşmadan alınması gereken önlemler özellikle önem taşımaktadır. Mısır, yer fıstığı gibi yüksek miktarda aflatoksin içerebilen besinlerden kaçınmayı ve aflatoksin bulaşma riskinin düşük olduğu pirinç gibi besinlerin tüketimini artırmayı amaçlayan diyetel müdahaleler öne sürülmektedir. Ancak bu yöntemde genel beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve besleyici birçok besinin diyetten çıkarılması söz konusu olduğundan uygulanabilir ve gerçekçi bir yöntem olmadığı düşünülmektedir (43, 44). Bunun yanında son dönemlerde yapılan in vitro çalışmalar özellikle belirli probiyotik suşlarının aflatoksinler dahil olmak üzere çeşitli mantar metabolitlerini bağlama kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda AFB1'in bağlanmasıdaki en etkili türlerin, *Lactobacillus rhamnosus* türleri olduğu gösterilmiştir (45 - 50). Probiyotik bakterilerin düşük maliyeti ve fermente sütler, fermente sebzeler veya fermente tahıllar gibi geleneksel besinlerde bulunmaları aflatoksin maruziyet için etkili bir müdahalenin probiyotik besinler olduğunu göstermektedir. Ancak uluslararası olarak kabul edilmiş etkili bir bireysel müdahale yöntemi bulunmamaktadır (45, 48).

Sonuç olarak; maternal aflatoksin maruziyeti anne ve çocuk sağlığı için olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir. Özellikle düşük gelirli ülkelerde maternal aflatoksin maruziyeti yaygındır. Bu durum genellikle anne beslenmesinin aflatoksin ile kontamine olmuş besinlerden zengin olmasından kaynaklanmaktadır. Literatür incelendiğinde maternal aflatoksin maruziyetinin anne ve çocuk sağlığına etkisinin incelendiği nispeten az sayıda epidemiyolojik çalışma olduğu görülmektedir.

Mevcut çalışmalar gebelik döneminde aflatoksin maruziyetinin maternal anemi ve mikro besin ögesi eksikliklerine sebep olabileceğini; in vitro çalışmalar ise proinflatuar sitokin salınımının artmasına, sistemik immün inaktivasyona sebep olabileceğini bildirmektedir. Fetüs üzerinde ise plasental yetmezliğe, IGF1 salınımının

azalmasına, intrauterin büyüme geriliğine ve yenidoğan sarılığına sebep olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca uzun dönem takipli çalışmalar bebeğin aflatoksine utero maruziyetinin erken çocukluk dönem bodurluğuna ve yetersiz büyümeye etki edebileceğini göstermektedir. Ancak anne ve çocuk sağlığına aflatoxin maruziyetinin etkileri konusunda kanıtların güçlendirilmesi için biyo-belirteç analizindeki son gelişmelerden yararlanarak, gerçek yaşam maruziyetini oluşturabilen, farklı mikotoksinlerin nispeten kolay ve objektif ölçümünü mümkün kılabilen ileriye dönük insan çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain contaminants in food: eighty-third report of the joint FA. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254893>, Erişim tarihi: 23.05.2020.
2. Pitt J, Wild C, Gelderblom W, et al. Improving public health through mycotoxin control. *World Health*. 2012;158: 162.
3. Wild CP, Miller JD, Groopman JD. Mycotoxin Control in Low-and Middle-income Countries. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350558/>, Erişim Tarihi: 23.05.2020.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-23.pdf>, Erişim Tarihi: 24.05.2020.
5. Soyöz M, Özçelik N. Okratoksin A'nın toksik etkileri ve eliminasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*. 2002;22: 421.
6. Benkerroum N. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17: 423.
7. Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, et al. Association between anemia and aflatoxin B1 biomarker levels among pregnant women in Kumasi, Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:1077-1083.
8. Smith LE, Prendergast AJ, Turner PC, et al. Aflatoxin Exposure During Pregnancy, Maternal Anemia, and Adverse Birth Outcomes. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(4):770 – 776.
9. Watson S, Gong YY, Routledge M. Interventions Targeting Child Undernutrition in Developing Countries May Be Undermined by Dietary Exposure to Aflatoxin. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;111:217-220.
10. Eze UA, Routledge MN, Okonofua FE, et al. Mycotoxin exposure and adverse reproductive health outcomes in Africa: a review. *World Mycotoxin J*. 2018;1-20.
11. Alamu EO, Gondwe T, Akello J, et al. Relationship between serum aflatoxin concentrations and the nutritional status of children aged 6–24 months from Zambia. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;71(5):593-603.
12. Kyei NNA, Boakye D, Gabryrsch S. Maternal mycotoxin exposure ad adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Mycotoxin Res*. 2020;36:243–255.
13. Turner PC, Collinson AC, Cheung YB, et al. Aflatoxin exposure in utero causes growth faltering in Gambian infants. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1119–1125.
14. Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, et al. Association between anemia and aflatoxin B1 biomarker levels among pregnant women in Kumasi, Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:1077–1083.
15. Piekola S, Turner PC, Abdel-Hamid M et al. Characterisation of aflatoxin and deoxynivalenol exposure among pregnant Egyptian women. *Food Addit Contam*. 2012;29:962-971.
16. Smith LE, Mbuya MN, Prendergast AJ et al. Determinants of recent aflatoxin exposure among pregnant women in rural Zimbabwe. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2017;61:1601049.
17. Groopman JD, Egner PA, Schulze KJ et al. Aflatoxin exposure during the first 1000 days of life in rural south Asia assessed by aflatoxin B-lysine albumin biomarkers. *Food Chem Toxicol*. 2014;9:00417–7.
18. Andretta I, Kipper M, Lehnen CR, Lovatto PA. Meta-analysis of the relationship of mycotoxins with biochemical and hematological parameters in broilers. *Poult Sci*. 2012;91: 376–382.
19. Eisa AMA, Metwally AY. Effect of glucomannan on hematological, coagulation and biochemical parameters in male rabbits fed aflatoxin-contaminated ration. *World Mycotoxin J*. 2011;4: 183–188.
20. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. Il-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271–1276.
21. Qian GQ, Tang LL, Guo X et al. Aflatoxin B1 modulates the expression of phenotypic markers and cytokines by splenic lymphocytes of male f344 rats. *J Appl Toxicol*. 2014;34:241–249.
22. Wan XL, Yang ZB, Yang WR, et al. Toxicity of increasing aflatoxin B1 concentrations from contaminated corn with or without clay adsorbent supplementation in ducklings. *Poult Sci*. 2013;92:1244–1253.

- 23.** Gong YY, Wilson S, Mwatha JK et al. Aflatoxin exposure may contribute to chronic hepatomegaly in Kenyan school children. *Environ Health Perspect.* 2012;120:893–896.
- 24.** Abdulrazzaq YM, Osman N, Yousif ZM, Trad O. Morbidity in neonates of mothers who have ingested aflatoxins. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24(2):145-151.
- 25.** Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE et al. Association between birth outcomes and aflatoxin B1 biomarker blood levels in pregnant women in Kumasi, Ghana. *Trop Med Int Health.* 2010;15:160-167.
- 26.** Gong YY, Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L et al. Association between tortilla consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17: 688-694.
- 27.** Bondy GS, Pestka JJ. Immunomodulation by fungal toxins. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2000;3:109–143.
- 28.** Turner PC, Moore SE, Hall AJ, et al. Modification of immune function through exposure to dietary aflatoxin in Gambian children. *Environ Health Perspect.* 2003;111:217–220.
- 29.** Jiang Y, Jolly PE, Ellis WO et al. Aflatoxin B1 albumin adduct levels and cellular immune status in Ghanaians. *Int Immunol.* 2005;17:807–814.
- 30.** Castelino JM, Routledge MN, Wilson S, et al. Aflatoxin exposure is inversely associated with IGF1 and IGFBP3 levels in vitro and in Kenyan schoolchildren. *Molecular Nutrition and Food Research.* 2015;59: 574-581.
- 31.** Gong YY, Cardwell K, Hounsa A et al. Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *Br Med J.* 2002; 325(7354): 20-1.
- 32.** Gong YY, Hounsa A, Egal S et al. Postweaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: a longitudinal study in Benin, West Africa. *Environ Health Perspect.* 2004;112(13): 1334-8.
- 33.** Mahdavi R, Nikniaz L, Arefhosseini SR et al. Determination of aflatoxin M1 in breast Milk samples in Tabriz-Iran. *Matern Child Health J.* 2010;14:141-145.
- 34.** McMillan A, Renaud JB, Burgess KMN et al. Aflatoxin exposure in Nigerian children with severe acute malnutrition. *Food Chem Toxicol.* 2018;111:356–362.
- 35.** Hernandez-Vargas H, Castelino J, Silver MJ, et al. Exposure to aflatoxin B1 in utero is associated with DNA methylation in white blood cells of infants in The Gambia. *Int J Epidemiol.* 2015;44: 1238–1248.
- 36.** Gong YY, Egal S, Hounsa A, et al. Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *Int J Epidemiol.* 2003;32(4):556-562.
- 37.** Makori N, Matemu A, Kimanya M, et al. Inadequate management of complementary foods contributes to the risk of aflatoxin exposure and low nutrition status among children. *World Mycotoxin J.* 2019;12(1):67-76.
- 38.** Khlangwiset P, Shephard GS, Wu F. Aflatoxins and growth impairment: a review. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41: 740–755.
- 39.** Thibeau S, D’Apolito K. Review of the relationships between maternal characteristics and preterm breastmilk immune components. *Biol Res Nurs.* 2012;14:207–216.
- 40.** Karayagiz Muslu G, Ozdemir M. Occurrence of and Factors Associated With the Presence of Aflatoxin M1 in Breast Milk of Mothers in Fethiye, Turkey. *Biol Res Nurs.* 2020;22(3): 362–368.
- 41.** United Nations. Progress towards the sustainable development goals. <https://unstats.un.org/sdgs/files/report/2016/secretary-general-sdg-report-2016--EN.pdf>, Erişim Tarihi: 25.05.2020.
- 42.** World Health Organization (WHO). Global nutrition targets 2025: Stunting policy brief. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149019/WHO_NMH_NHD_14.3_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, Erişim Tarihi: 25.05.2020.
- 43.** Mupunga I, Mngqawa P, Katerere D. Peanuts, Aflatoxins and Undernutrition in Children in Sub-Saharan Africa. *Nutrients.* 2017;9(12): 1287.
- 44.** Wild CP, Hall AJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res.* 2000;462(2-3): 381-93.
- 45.** Omara T, Nassazi W, Omute T et al. Aflatoxins in Uganda: An Encyclopedic Review of the Etiology, Epidemiology, Detection, Quantification, Exposure Assessment, Reduction, and Control. *International Journal of Microbiology.* 2019;4723612.
- 46.** Andrews-Trevino JY, Webb P, Shively G. Dietary determinants of aflatoxin B1-lysine adduct in pregnant women consuming a rice-dominated diet in Nepal. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:732–740.
- 47.** Peltonen K, El-Nezami H, Haskard C, et al. Aflatoxin B1 binding by dairy strains of lactic acid bacteria and bifidobacteria. *J Dairy Sci.* 2001;84(10):2152-6.
- 48.** Wacoo A, Mukisa I, Meeme R et al. Probiotic Enrichment and Reduction of Aflatoxins in a Traditional African Maize-Based Fermented Food. *Nutrients.* 2019;11(2): 265.
- 49.** Assaf JC, Atoui A, Khoury AE, Chokr A, Louka N. A comparative study of procedures for binding of aflatoxin M1 to *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2018;49(1):120–127.
- 50.** Chen Y, Li R, Chang Q et al. *Lactobacillus bulgaricus* or *Lactobacillus rhamnosus* Suppresses NF-κB Signaling Pathway and Protects against AFB1-Induced Hepatitis: A Novel Potential Preventive Strategy for Aflatoxicosis? *Toxins.* 2019;11(1):17.