

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORAL OLARAK AFLATOKSİN B1 VERİLEN RATLARDA
KURKUMİNİN BAZI KARACİĞER ENZİMLERİ, SİTOKİNLER
İLE BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

DURMUŞ HATİPOĞLU

VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF.DR. ERCAN KESKİN

KONYA- 2021

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORAL OLARAK AFLATOKSİN B1 VERİLEN RATLARDA
KURKUMİNİN BAZI KARACİĞER ENZİMLERİ, SİTOKİNLER
İLE BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

DURMUŞ HATİPOĞLU

VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF.DR. ERCAN KESKİN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18102035 proje numarası ile desteklenmiştir.

2021

ÖNSÖZ

Mikotoksinlerin, dünyanın birçok ülkesinde yem, yem hammaddesi ile gıdalarda kirlenmeye yol açmasından dolayı insan ve hayvanlarda farklı düzeylerde toksikasyonlara neden olduğu ve ülke ekonomilerine büyük ölçüde zarar verdiği bildirilmektedir (Vardon ve ark 2003). Tanımlanan yüzlerce mikotoksin arasında, halk sağlığı açısından büyük sorun teşkil eden *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen aflatoksinler (AF), Orta Amerika, Asya ve Afrika'da gibi sıcak ve nemli iklimlerde önemli bir gıda kirleticisi olduğu bilinmektedir (Benkerroum 2020). Ülkemizde yetiştirilen mısır, buğday gibi tarımsal ürünler başta olmak üzere fındık, antep fıstığı, yer fıstığı, kuru üzüm ve çeşitli baharatların yanı sıra süt ve süt ürünlerinde de varlığı tespit edilen AF'ler hem ülke ekonomisine zarar vermekte hem de ciddi halk sağlığı problemlerine yol açmaktadırlar (Wu 2015).

AF ailesinin en güçlü üyesi olan Aflatoksin B1'in (AFB₁) Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) tarafından grup 1 kanserojen olarak sınıflandırıldığı bildirilmektedir (Chen ve ark 2016). AFB₁'in kanserojen etkisinin yanı sıra, mutajenik, genotoksik, teratojenik, immünotoksik ve nefrotoksik etkileri olduğu da belirtilmektedir (Kumar ve ark 2017, Abou Asa ve ark 2018).

Ekonomik yönden ciddi kayıplara neden olmasının yanı sıra, mikotoksinle kontamine olmuş yemleri tüketen hayvanların et, süt, yumurta gibi ürünlerinde kalıntılara sebebiyet vermesi açısından oldukça önemlidir. Meydana gelen vakaların kronik ve çoğunlukla gizli seyretmesi yetiştiricilikte hayvansal ürün kayıplarının çok geç fark edilmesine neden olmaktadır (Oğuz 2017).

Mikotoksin bulaşan yemlerin dekontaminasyonu için fiziksel, kimyasal ve biyolojik yollarla mücadele edilmektedir. İnert ve besleyici özelliği olmayan sindirilemeyen bağlayıcıların diyetle ilavesi aflatoksikozisi çözmede güncel bir yaklaşımdır. Kil ve zeolitler gibi gastorintestinal kanaldan emilemeyen enzimler bu amaçla kullanılmaktadır. Sodyum kalsiyumalüminosilikat, aktif kömür, glukomannan, kil, zeolit, sodyum bentonit, klinoptilolit, polivinilpoliprolidon (PVPP), antioksidan olarak Vit A, C, E ve sülfidril grubu içeren aminoasitler (Methionin, Sistein, N-asetil sistein) aflatoksikozisi önlemek için sıklıkla kullanılmaktadırlar (Oğuz ve ark 2002, Basmacıoğlu ve ark 2005, Karaman ve ark 2005)

Halk arasında zerdeçal olarak bilinen kurkumin (*Curcuma longa* L.), Güney Asya ve Orta Doğu ülkelerinde yaygın olarak kullanılan popüler bir baharat ve gıda katkı maddesidir (Wang ve ark 2019). Son yıllarda yapılan araştırmalarda kurkuminin birden fazla sinyal molekülünü hedeflediği ve hücresel düzeyde aktivite göstererek güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Gupta ve ark 2013). Ayrıca kurkuminin, antiviral, antialerjik, antikanserojenik, antibakteriyel özellikleri sayesinde çeşitli nörolojik, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu etkinliği bulunmaktadır (Hewlings ve Kalman 2017). Bütün bu etkilerinin yanı sıra kurkuminin, AFB₁'in neden olduğu toksisteye karşı etkin koruma sağladığı da ileri sürülmektedir (El-Bahr 2015).

Bu bilgiler doğrultusunda bu araştırmada, deneysel olarak AFB₁ aracılığıyla aflatoksikozis oluşturulan ratlarda kurkuminin bazı karaciğer enzimleri, sitokinler ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin belirlenmesi hedeflendi.

Doktora eğitimi boyunca, insani ve ahlaki değerlerini örnek edindiğim, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum, bilgi birikimini, tecrübesini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aynı zamanda akademik duruşun ve terbiyenin asla vazgeçilmez olduğunu öğreten değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ercan KESKİN'e, Doktora eğitimim sırasında değerli görüş ve tecrübeleri ile bana yol gösteren Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, bana olan destekleri ve yardımları için Anabilim Dalımızda yer alan diğer öğretim üyelerinize, bu zorlu eğitim hayatım boyunca beni buralara kadar yetiştiren kıymetli babam Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU ve annem Nuran HATİPOĞLU'na, tarifsiz sevgi beslediğim kardeşlerim Rıdvan Safa, Ahmet Can ve Emir Derman HATİPOĞLU'na, kadim dostum Selçuk ALPSOY'a ve doktora eğitimimin son döneminde hayatıma renk katan Rabia ARMAĞAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu tezi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'ne ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün kıymetli personellerine yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Mikotoksinler.....	1
1.2. Aflatoksinler	3
1.2.1. Aflatoksinlerin Moleküllerinin Yapısı ve Türleri	4
1.2.2. Aflatoksinlerin Toksikokinetiği	5
1.2.3. Aflatoksinlerin Emilimi ve Atılımı	6
1.2.4. Aflatoksinlerin Etki Mekanizması	7
1.2.5. Aflatoksinlerin Organizmadaki Genel Etkileri	12
1.2.6. Karaciğer Enzimleri ve Böbrek Fonksiyon Testleri	13
1.2.9. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	17
1.2.10. Sitokinler.....	23
1.2.11. Aflatoksin Detoksifikasyon Yöntemleri	27
1.3. Kurkumin.....	29
1.3.1. Kimyasal Yapısı.....	30
1.3.2. Kurkuminin Etki Mekanizması	31
1.3.3. Kurkuminin Aflatoksikoze Karşı Koruyucu Etkisi.....	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Gereç.....	35
2.2. Yöntem	36
2.2.1. Serum MDA, GSH ve SOD Düzeylerinin Tayini.....	36
2.2.2. Serum Sitokin Düzeylerinin Tayini	37
2.2.3. Karaciğer Enzimleri ve Böbrek Fonksiyon Testlerinin Tayini	38

3. BULGULAR	39
3.1. Canlı Ağırlık Ortalamalarının Karşılaştırılması	39
3.2. MDA, GSH ve SOD Düzeylerinin Karşılaştırılması	40
3.3. Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
3.4. Karaciğer Enzimlerinin Karşılaştırılması	45
3.5. Böbrek Fonksiyon Test Bulgularının Karşılaştırılması	48
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
6. KAYNAKÇA	69



SİMGELER ve KISALTMALAR

4-HNE	: 4-hidroksinonenal
AF	: Aflatoksin
AFB ₁ -N7-Gua	: Aflatoksin B ₁ -N7-guanin eklentisi
AFB ₁	: Aflatoksin B ₁
AFB ₂	: Aflatoksin B ₂
AFBO	: Aflatoksin B ₁ -8-9-ekso-epoksit
AFG ₁	: Aflatoksin G ₁
AFG ₂	: Aflatoksin G ₂
AFM ₁	: Aflatoksin M ₁
AFM ₂	: Aflatoksin M ₂
ALP	: Alkalın fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BFH12	: Sığır fetal hepatosit türevi hücre hattı
BUN	: Kan üre azot
CAT	: Katalaz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CYP450	: Sitokrom P450
DAMP	: Hasarlı dokular tarafından salınan faktörler
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gamma-glutamil transferaz
GGTP	: Gamma-glutamil transpeptidaz
GPx	: Glutasyon-redüktazlar
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S-transferaz

H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HO-1	: Hema oksijenaz 1
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
IL-6R	: İnterlökin 6 reseptörü
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
Kur	: Kurkumin
MAPK	: Mitojenle- aktive olan protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MDA	: Malondialdehit
NF- κ B	: Nükleer Faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
NPN	: Non-protein azot
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
p53	: Tümör protein 53
PAMP	: Patojen ürünler tarafından salınan faktörler
PAR	: Proteaz ile aktive olan reseptörler
PRR	: Patern tanıma reseptörleri
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
PVPP	: Polivinilpoliprolidon
RNS	: Reaktif azot türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
STAT3	: Transkripsiyon 3'ün sinyal transdüseri ve aktivatörü
TLR	: Toll benzeri reseptörler
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
VGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
γ -GCL	: Gamma-glutamil sistein sentetaz

ÖZET
T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Oral Olarak Aflatoksin B₁ Verilen Ratlarda Kurkuminin Bazı Karaciğer Enzimleri,
Sitokinler İle Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi**

DURMUŞ HATİPOĞLU

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA-2021

Bu araştırmada, ratlarda oral Aflatoksin B₁ (AFB₁) uygulaması ile deneysel olarak oluşturulan kronik aflatoksikozise karşı kurkuminin bazı karaciğer enzimleri, antioksidanlar, sitokinler ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırma süresi 60 gün tutuldu ve bu süreçte 2 haftalık, sağlıklı 38 adet Wistar albino rat kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce hayvanların genel sağlık durumları gözden geçirilerek, canlı ağırlıkları belirlendi ve ortalama canlı ağırlıklarına göre; Kontrol (K), Dimetilsülfoksit (D), Kurkumin (Kur), Aflatoksin B₁ (AF) ve AFB₁ + Kurkumin (AF +Kur) olmak üzere 5 gruba ayrıldı. D grubundaki ratlara oral olarak %10'lık DMSO uygulandı. Kur ve AF+Kur grubundaki ratlara %10'lık DMSO'da çözödürölen 300 mg/kg kurkumin oral olarak uygulandı. AF ve AF+Kur grubundaki ratlara %10'lık DMSO'da çözödürölen 250 µg/kg AFB₁ uygulandı. Araştırmada sonunda gruplardaki deneklerden elde edilen kan örneklerinden MDA, SOD, GSH, ALT, AST, ALP, GGT, BUN, ürik asit, Kreatinin, IL-1β, IL-6 ve TNF-α konsantrasyonları belirlendi. MDA düzeyinin AF grubunda diğör dört gruba göre anlamlı olarak arttığı (p<0.05), eş zamanlı kurkumin uygulamasından sonra ise AF+Kur grubunda belirlenen MDA düzeyi AF grubundan istatistiksel olarak düşük olduğı (p<0.05) belirlendi. GSH düzeyinin istatistiksel olarak en düşük AF grubunda olduğı gözlemlendi (p<0.05). AF+Kur grubunda ise GSH düzeyinin AF grubundan anlamlı olarak yüksek olduğı belirlendi (p<0.05). SOD düzeyi ise AF grubunda tüm gruplardan anlamlı düzeyde daha düşük (p<0.05), AF+Kur grubunda ise AF grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (p<0.05). AF grubunda IL-6 ve TNF-α düzeyleri diğör dört gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğı belirlendi (p<0.05). AF+Kur grubunda ise IL-6 ve TNF-α düzeyi AF grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olarak gözlemlendi (p<0.05). IL-1β seviyesi ise AF+Kur grubunda, AF grubuna göre azalma eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel olarak bu azalma anlamlı değildi (p>0.05). AF grubunda AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri diğör gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0.05). Afla+Kur grubu plazma AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri ise AF grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğı belirlendi (p<0.05). BUN, Ürik asit ve Kreatinin düzeylerinin AF grubunda K, Kur ve D gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olduğı gözlemlendi (p<0.05). AF+Kur grubundan elde edilen verilerin AF grubuna göre Kreatinin düzeyinde herhangi bir fark gözlemlenmezken (p>0.05), BUN düzeyinde düşme eğilimi, ürik asit düzeyinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğı tespit edildi (p<0.05). Sonuç olarak AFB₁ ile deneysel kronik aflatoksikozis oluşturulan ratlarda karaciğör ve böbrek hasarını iyileştirmek, inflamasyonu kontrol altına almak, oksidatif stresi azaltmak ve antioksidan savunma sistemini desteklemek amacıyla iyi bir antioksidan ve anti-inflamatuar olarak bilinen kurkuminin, incelenen parametreler açısından AFB₁ toksisitesinin zararlı etkilerini önlemede veya hafifletmede oldukça faydalı olabileceğı kanaatine varıldı.

SUMMARY
REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

**The Effect of Curcumin on Some Liver Enzymes, Cytokines and Kidney Functions in
Rats Administered Orally with Aflatoxin B1**

Durmus HATİPOĞLU

Department of Veterinary Physiology

PHD THESIS / KONYA-2021

In this study, it was aimed to determine the effect of curcumin on some liver enzymes, cytokines and kidney functions against chronic aflatoxicosis created by oral Aflatoxin B1 (AFB1) administration in rats. The duration of the study was 60 days and 38 healthy 2-week-old Wistar albino rats were used during this period. Before starting the study, the general health conditions of the animals were reviewed, their body weight was determined and they were divided into 5 groups according to their average body weight. Control (K), Dimethylsulfoxide (D), Curcumin (Kur), AFB1 (AF) and AFB1 + Curcumin (AF + Kur). 10% DMSO was administered orally to the rats in group D. 300 mg/kg curcumin dissolved in 10% DMSO was administered orally to the rats in the Kur and AF + Kur groups. 250 µg / kg AFB1 dissolved in 10% DMSO was administered to the rats in AF and AF + Kur groups. At the end of the study, MDA, SOD, GSH, ALT, AST, ALP, GGT, BUN, urea, creatinine, IL-1β, IL-6 and TNF-α concentrations were determined from the blood samples obtained from the subjects in the groups. It was determined that the MDA level in the AF group increased significantly compared to the other four groups (p <0.05), and after the simultaneous application of curcumin, the MDA level determined in the AF + Kur group was statistically lower than the AF group (p <0.05). It was observed that the GSH level was statistically the lowest in the AF group (p <0.05). In the AF + Kur group, the GSH level was found to be significantly higher than in the AF group (p <0.05). The SOD level was significantly lower in the AF group than all groups (p <0.05), and significantly higher in the AF + Kur group compared to the AF group (p <0.05). IL-6 and TNF-α levels were found to be significantly higher in the AF group than in the other four groups (p <0.05). In the AF + Kur group, IL-6 and TNF-α levels were significantly lower than in the AF group (p <0.05). IL-1β level tended to decrease in AF + Kur group compared to the AF group, but this decrease was not statistically significant (p > 0.05). AST, ALT, ALP and GGT levels were statistically higher in the AF group compared to other groups (p <0.05). The plasma AST, ALT, ALP and GGT levels of the Afla + Kur group were found to be significantly lower than the AF group (p <0.05). It was observed that BUN, Uric acid and Creatinine levels were statistically higher in the AF group compared to K, Kur and D groups (p <0.05). While the data obtained from AF + Kur group did not show any difference in creatinine level compared to the AF group (p > 0.05), it was found that the BUN level decreased and the uric acid level was significantly lower (p <0.05). In conclusion, it was concluded that curcumin, which is known as a good antioxidant and anti-inflammatory system to heal liver and kidney damage, control inflammation, reduce oxidative stress and support the antioxidant defence system in rats with experimental chronic aflatoxicosis with AFB1 may be very useful in preventing or mitigating the harmful effects of AFB1 toxicity in terms of parameters examined.

1. GİRİŞ

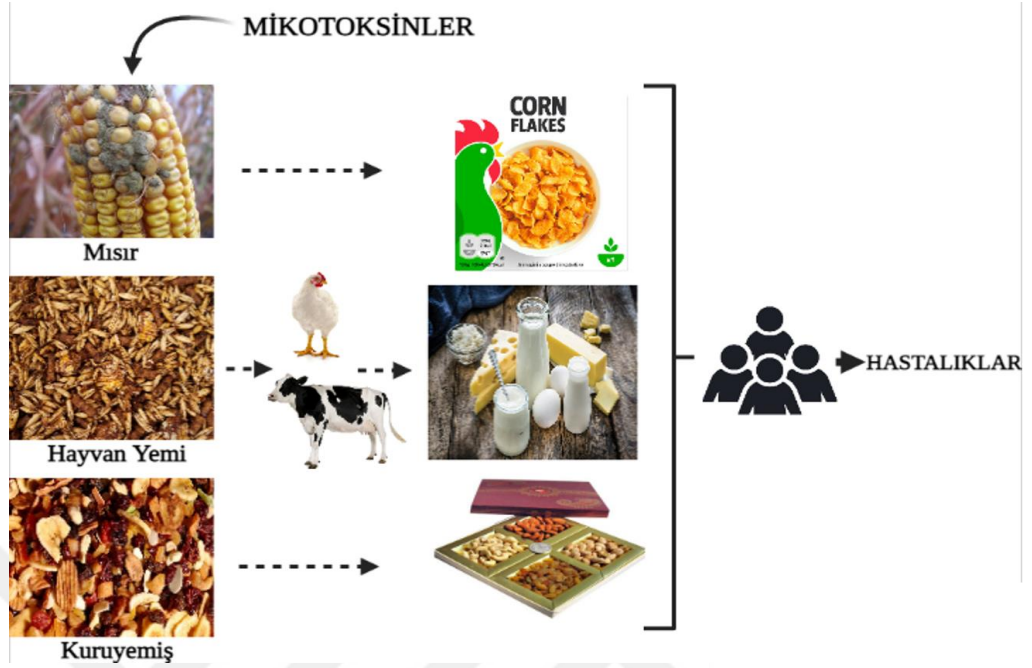
1.1. Mikotoksinler

Mikotoksin kelimesi, küf anlamına gelen “myco” ve canlı bir organizma tarafından üretilen zehir anlamına gelen “toksin” kelimelerinden türetilmiştir. Mikotoksinler insan, hayvan, bitki ve diğer organizmalarda biyokimyasal, fizyolojik ve / veya patolojik değişikliklere neden olan ikincil fungal metabolitlerdir (Pittet 1998). Mikotoksikoz ise organizmanın mikotoksin ile toksikasyonundan kaynaklanan durumu belirtmek için kullanılan bir terimdir. Mantarlar tarafından üretilen mikotoksin, uygun nem, sıcaklık, yetersiz havalandırma ve diğer uygun üreme şartlarının mevcudiyetinde meydana gelmektedirler (Aldars-García ve ark 2018). Yüzyıllar öncesinden varlığı ortaya konan mikotoksikozlar insan ve hayvan sağlığını önemli derecede olumsuz etkileyen ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı gıda kaynaklı mikotoksinlerin etkileri akut olarak ortaya çıkarken bazıları bir çok kanser türünün indüksiyonu ve immun yetmezlik dahil olmak üzere, daha uzun süreli kronik etkilere sahiptir (Tola ve Kebede 2016). Mikotoksinler, insanlarda ve hayvanlarda bağırsak epitelinin nekrozuna yol açmasının yanı sıra (Pinton ve Oswald 2014) bağırsak bariyer fonksiyonu ile büyüme hormonu sinyalini bozarak yem tüketimini dolaylı olarak etkilemektedirler (Payros ve ark 2016). Genel olarak mikotoksinler lökositlerin ve sitokinlerin immun fonksiyonlarını bozarak canlının kronik hastalıklara ve karsinogenezlere yatkınlığını artırmaktadırlar (Odhav ve ark 2008).

Mikotoksinler, dişi ve erkek üreme organına zarar vererek hormonal aktivitenin bozulmasına, infertilite, ölü veya anormal yavru doğumlarına yol açabilirler. Özellikle organların oluşumu sırasında, fetal nükleik asit ve protein biyosentezini bozarak fetal malformasyonlara neden olmaktadır. Ayrıca karaciğer gibi hayati organları etkileyerek, fetüse besin transferini azaltarak veya toksik maddelerin transferini arttırarak dolaylı olarak da etki gösterebilirler (Gupta 2012).

Mikotoksinler; yetiştirme döneminde, hasat sırasında, işleme ve işlemeyi takip eden evrede ya da depolama sırasında gıdaları kontamine edebilir veya gıdalarda gelişebilirler. Hayvanlar, bu safhalarda gelişen toksinleri içeren besinleri

tüketebildikleri gibi, tüketim esnasında doğal biyo-döngü ile ilişkili olarak toksik maddelerin insanlara geçişinde de etkin rol oynamaktadırlar (Topal 2003).



Şekil 1.1. İnsanlar ve hayvanların mikotoksinlere maruz kalmalarının ana yolları (Dlamini 2019).

Ruminantlar, çok fazla ticari tahıl veya yan ürün kullanılan çiftliklerde ve meralara kadar çok çeşitli koşullarda farklı toksinlere maruz kalabilmektedirler (Raisbeck ve ark 1991). Fakat rumende bulunan bakteriler ve protozonların mikotoksinleri parçalama yetenekleri sayesinde ruminantlar mikotoksinlere karşı diğer türlere göre daha dirençlidirler (Fink-Gremmels 2008). Bunun yanı sıra mikotoksinlerle enfekte yemlerin uzun süre tüketimine bağlı olarak verim (süt, et veya yün), üreme ve büyümede gerileme meydana gelebilir (Hussein ve Brasel 2001).

Mikotoksinler kanatlı hayvanlarda, hepatoksik, karsinojenik, immünosupresif, nefrotoksik, ağız lezyonları, yem tüketiminde azalma gibi etkiler gösterirken, atlarda nörolojik bozukluk ve karaciğer hasarına yol açmaktadır. Domuzlarda ise üreme bozukluğu, yemi reddetme, ağız lezyonları, yem tüketiminde azalma ve nörolojik bozukluk ile karaciğer hasarına neden olabilmektedirler (Ratcliff 2002).

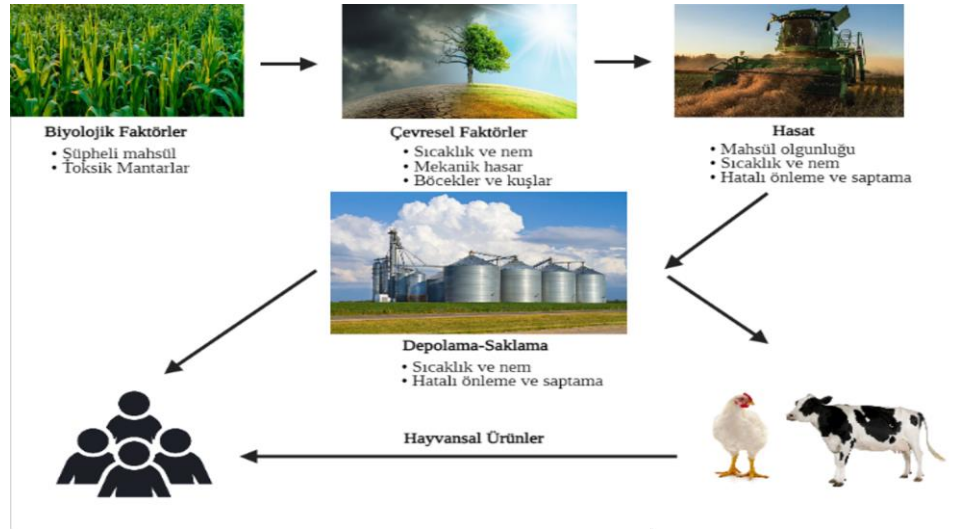
Mikotoksinlerin en tehlikelisi olarak kabul edilen aflatoksinler tahıllar, yemler, yağlı tohumlar ve küspeleri, Hindistan cevizi gibi ürünlerde oluşup karaciğer hasarı ve kanseri, büyüme hızı ve verimde azalma, sarılık, kanama, sürgün, immun sistemin

baskılanması, böbrek lezyonları gibi toksik etkiler meydana getirmektedir. (Oğuz 2017).

1.2. Aflatoksinler

Aflatoksinler esas olarak *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen fungal metabolitlerdir (Saini ve Kaur 2012). Bunlardan en önemlileri aflatoksin B₁ (AFB₁) ve aflatoksin B₂ (AFB₂)'nin yanı sıra G₁ (AFG₁), G₂ (AFG₂), M₁ (AFM₁) ve M₂ (AFM₂) olmak üzere 10'dan fazla aflatoksin formu olduğu bilinmektedir (Kumar ve ark 2017). Bu toksinler ilk kez 1960'lı yılların başında binlerce hindinin, ördek ve civcivlerin zehirli bir yarfıstığı ile beslemesi sonucu meydana gelen hindi X hastalığı salgınının etken maddesi olarak keşfedilmiştir (Blount 1961). Daha sonraki yapılan çalışmalarla da *Aspergillus flavus* üremesi olan yarfıstığı kültürlerinin ekstraktlarını tüketen, sıçanlarda ve ördeklerde şiddetli karaciğer hasarı ile karakterize akut toksisiteyi indükleyebilen toksik bir durumun varlığı ortaya konulmuştur (Lancaster ve ark 1961, Sargeant ve ark 1961). Bundan kısa bir süre sonra, AFB₁ ve G₁ ile aynı olan fizikokimyasal özelliklere sahip saflaştırılmış metabolitlerin, küfle kontamine olmuş kültürlerden izole edildiği bildirilmektedir. (Nesbitt ve ark 1962, Van der Zijden ve ark 1962).

Aflatoksinlerin meydana gelmesinde iklim, topografya, sıcaklık ve nem gibi çevresel koşullar oldukça etkilidir. Örneğin *A. flavus* tüm iklim bölgelerinin topraklarından izole edilmiştir, ancak sıcak bölgelerde (26-35° enlemler) oldukça yaygın olmasına rağmen 45° enlem üzerinde olan bölgelerde nispeten nadir olarak gözlenmektedir (Klich 2002). Aflatoksin üreten mantarlar genellikle tropik, ılık kurak ve yarı kurak bölgelerde ve iklimde karakteristik değişikliklerle birlikte sulanan sıcak çöllerde yaşarlar (Bock ve ark 2004). Sıcaklık, mikotoksin üretimini etkileyen önemli bir etkidir (Marroquín-Cardona ve ark 2014). Hem düşük hem de yüksek sıcaklıklar mantar canlılığını ve bunun sonucunda ortaya çıkan aflatoksin üretimini azalmasına neden olmaktadır (Miraglia ve ark 2009, Paterson ve Lima 2011). Klich (2007), aflatoksin sentezi için en uygun sıcaklığın 24-30°C arasında olduğunu bildirilmesine karşın, Obrian ve ark (2007) yapmış oldukları çalışmada, aflatoksin üretimi için en uygun sıcaklığın 28°-35° C arasında olduğunu, bunun 36°C'yi aştığı anda da ise aflatoksin üretiminin durduğunu ileri sürmektedirler (Klich 2007, Obrian ve ark 2007) (Şekil 1.2).

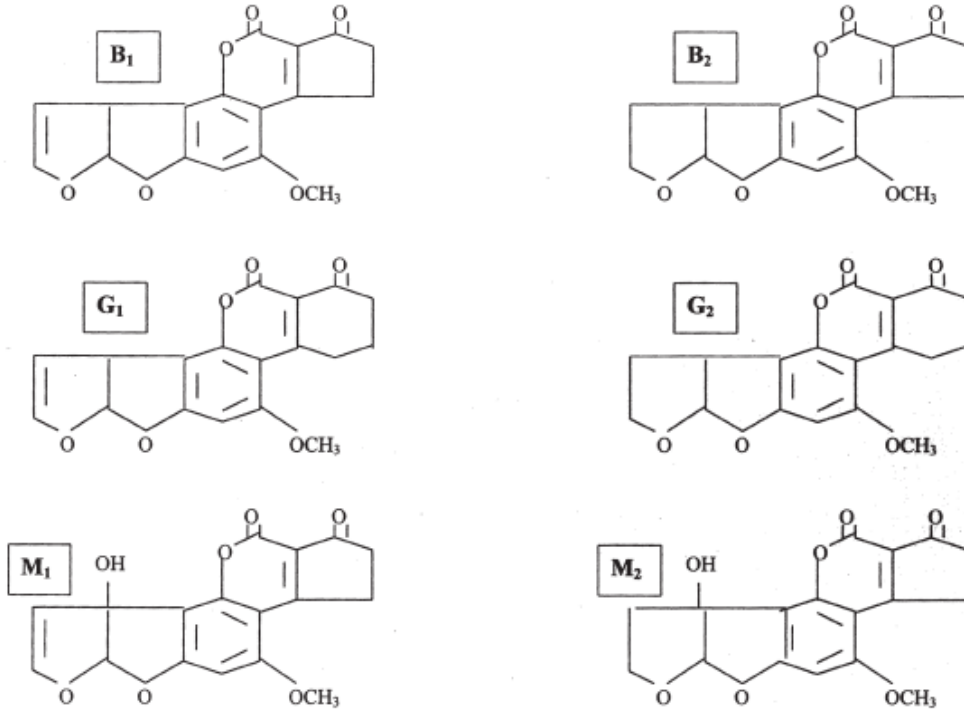


Şekil 1.2. Besin zincirinde aflatoksin üretimini ve oluşumunu etkileyen faktörler (Ferrão ve ark 2017).

1.2.1. Aflatoksinlerin Moleküllerinin Yapısı ve Türleri

AFB₁ molekülünde toksikolojik aktivite gösteren fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklerine göre iki önemli bölge ayırt edilmektedir. İlk bölge, furofuran halkasının 8,9 konumundaki çift bağıdır. Aflatoksin bu bölgeyle etkileşime giren, DNA ve proteinlerin normal biyokimyasal fonksiyonlarını değiştirmekte ve hücre düzeyde zararlı etkilere yol açmaktadır. İkinci reaktif bölge ise kumarin parçasındaki lakton halkasıdır (Lee ve ark 1981). Lakton halkası kolaylıkla hidrolize olur ve bu nedenle degradasyona karşı hassastır. (Mishra ve Das 2003).

Yirmiden fazla aflatoksin izole edilmiş olmasına rağmen bunlardan sadece 4'ü iyi bilinmekte ve toksikolojik açıdan yoğun biçimde çalışılmaktadır. AFB₁, B₂, G₁ ve G₂ olarak adlandırılan 4 ana aflatoksin, hasatta yeterince kurutulmamış ve nispeten yüksek sıcaklıklarda depolanmış çeşitli ürünlerde (yer fıstığı, Hindistan cevizi, pamuk tohumu, mısır, tahıl taneleri, incir vs) değişen miktarlarda *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* başta olmak üzere, çeşitli *Aspergillus* türleri üretilmektedir (Bennett 2003). AFB₁ ve AFB₂, hem *A. flavus* hem de *A. parasiticus* tarafından üretilirken, AFG₁ ve AFG₂ yalnızca *A. parasiticus* tarafından meydana getirilir. AFM₁, AFB₁ ile kirlenmiş yiyecekleri tüketen ineklerin sütünde bulunur (Creppy 2002). Yaygın olarak görülen aflatoksin türleri ve moleküler yapıları Şekil 1.3 de gösterilmiştir.

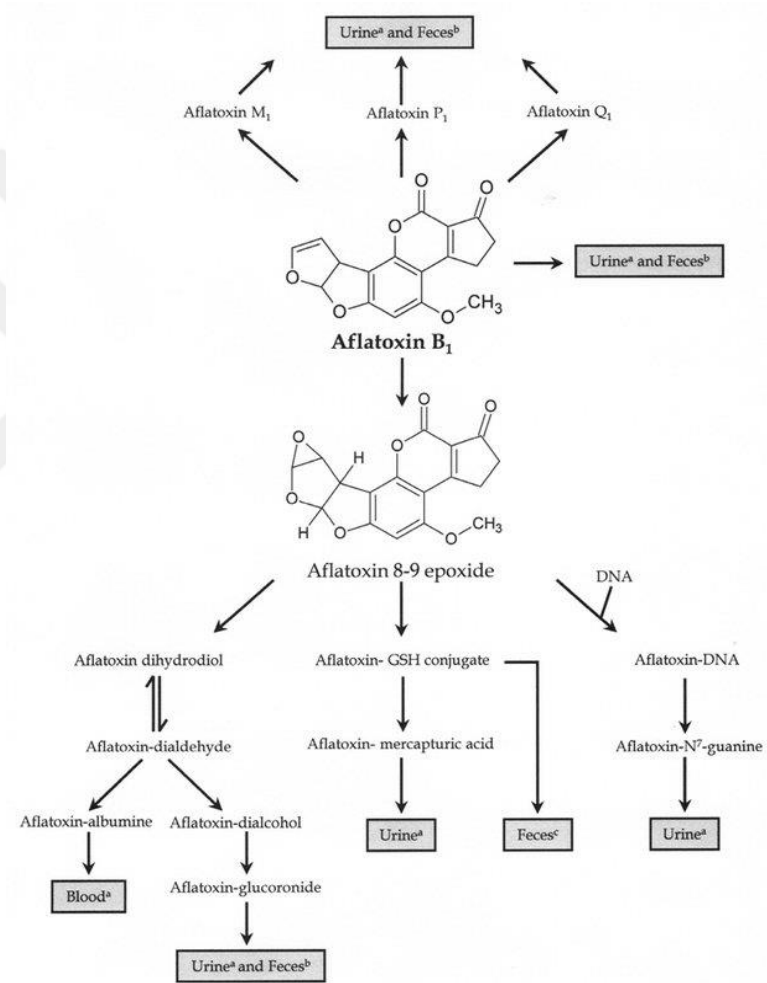


Şekil 1.3. Yaygın olarak görülen bazı aflatoksin moleküllerinin yapısı (Mishra ve Das 2003).

1.2.2. Aflatoksinlerin Toksikokinetiği

AFB₁, mutajenik olarak kendi başına aktif değildir. Temel olarak steroidler veya ksenobiyotikler gibi karaciğerde metabolize edilirler ve aflatoksikol, aflatoksikol H₁ ve AFQ₁ gibi çeşitli metabolitleri de bulunmaktadır (Do ve Choi 2007) (Şekil 1.4). Aflatoksin gibi lipofilik bileşiklerin metabolizması üç aşamaya ayrılır. AFB₁ esas olarak faz I metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450'ye bağlı monooksijenaz (CYP450) ile aktive edilir. AFM₁, AFQ₁ ve AFP₁ gibi metabolik ürünlerin çoğu, AFB₁'den daha az toksiktir, ancak aflatoksin B₁-8-9-ekso-epoksit (AFBO) en toksik metabolittir. Bu nedenle, epoksidasyon genellikle metabolit aktivasyonunda düşünülürken, hidroksilasyon, hidrasyon ve demetilasyon metabolik detoksikasyon oranı ile sıkı bir ilişki içerisindedir (Do ve Choi 2007).

sayıda enzimi içerir. İkinci aşama ise toksikasyonun şekillendiği kovalent bağlanma reaksiyonunu ile atılım ve detoksifikasyonun meydana geldiği konjugasyon reaksiyonundan ibarettir. Bu metabolitler aracılığıyla, aflatoksinler nihayetinde toksik olmayan sekresyonlara ve toksik ürünlere dönüşebilmektedirler (Woloshuk ve Shim 2012, Adebo ve ark 2017). Aflatoksinler vücuda alındıktan sonra %75’lik kısmı ilk 24 saat içerisinde dışkı, %15-20’lik bölümü idrar ve geri kalanı ise metabolit veya değişmemiş olarak sütle atılırken %5-6’lık kısmı karaciğerde tutulur (Şekil 1.5) (Kaya ve ark 2000, Jager ve ark 2011).



Şekil 1.5. Aflatoksinin vücuttan atılımı (Jager ve ark 2011).

1.2.4. Aflatoksinlerin Etki Mekanizması

Aflatoksikozis, hem insanlarda hem de hayvanlarda aflatoksinlerin sebep olduğu akut, subakut ve kronik olarak seyreden bir toksikasyon durumudur. Akut toksikasyon birkaç saat veya birkaç gün içinde ölümle sonuçlanırken, subakut

toksikasyonun ise 3-6 saat içinde karaciğer hasarı ile ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Kaya ve ark 2007).

Aflatoksinlerin toksik etkileri, hayvan türü, cinsiyeti, yaşı, alınan toksinin çeşidi ve miktarı, maruz kalma süresi vb. gibi pek çok faktör tarafından değişirken, riboflavin ve ışığa maruz kalma, vit B12, karoten ve protein noksanlığında artar. Sığırlarda 4 hafta 1500 ppb, düvelerde 20 hafta 500-700 ppb, süt emen buzağılarda 16 hafta 50-200 ppb, keçilerde 8 hafta 700 ppb, genç köpeklerde 10 hafta 360 ppb, etlik piliçlerde 8 hafta 800 ppb, yumurtacı tavuklarda 3-4 hafta 500-100 ppb, civcivlerde 10 hafta 200-800 ppb, hindilerde 4 hafta 250 ppb, ördeklerde 1-2 hafta 300-600 ppb aflatoksine maruz kalmanın kronik toksikasyona yol açtığı bildirilmektedir (Kaya ve ark 2007).

1.2.4.1. Akut etkileri

Akut primer aflatoksikozis, orta ve yüksek seviyelerde aflatoksin tüketildiğinde ortaya çıkar. Akut aflatoksikoziste, kanama, akut karaciğer hasarı, ödem, sindirimin bozulması ve hatta ölümle sonuçlanabilir (Wilson ve Otsuki 2002, Liu ve ark 2012). Ayrıca anemi, iştahsızlık, burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü, durgunluk, kanlı ishal, bitkinlik ve çarpınmalar gibi klinik semptomlar da görülebilir (Kaya ve ark 2007).

Buzağılarda AFB₁'in LD₅₀ dozunun 0,5-1,5 mg/kg olduğu ileri sürülmektedir. Etkilenen buzağılarda anoreksi, depresyon, sarılık, ciltte ışığa duyarlılık, submandibuler ödem, şiddetli keratokojunktivitis ve dizanteri gözlemlendiği bildirilmektedir. Ölüm sonrası bulgular ise, deri altı dokularda, iskelet kaslarında, lenf düğümlerinde, perikartta, epikardiyumun altında ve yemek borusunun serozasında kanamaların yanı sıra karaciğerin soluk renkte ve karkasta sarılık olduğu belirtilmektedir. Karaciğer histopatolojik olarak incelendiğinde ise, hepatositlerin özellikle periportal alanlarda belirgin şekilde büyüdüğünü ve bazı hepatosit çekirdek çaplarının 5 katına kadar çıktığını bildirimler arasındadır (Dharumadurai ve ark 2011).

Sığırlarda belirtilen akut aflatoksikozisle ilgili en sık bildirilen belirtiler buzağılara benzemekle birlikte bunlardan farklı olarak süt veriminde ani azalma, kilo kaybı, yorgunluk, abort, hepatoensafalopati, keratokonjunktivit ve rektal prolapsus bildirimler arasındadır (Radostits ve ark 2006). Koyunlarda 4 mg/kg ile akut

aflatoksikoziste iştahsızlık, ishal, aşırı salivasyon, rumende atoni, kaşıntı, rektal prolapsus, ateş ve ölümler gözlenmiştir (Wylie ve Morehouse 1978).

Köpeklerde AFB₁’in LD₅₀ dozu 0,5-1,5 mg/kg, kedilerde ise 0.3-0.6 mg/kg’dır. Akut aflatoksikozise maruz kalan kedi ve köpeklerde kusma, su tüketiminin artması, poliüri, polidipsi, sarılık, serum karaciğer enzimlerinde yükselme iştahsızlık ve pulmoner ödem gibi klinik belirtiler bildirilmiştir (Rumbeiha 2001).

Kanatlı türleri arasında yapılan karşılaştırmalı toksikolojik çalışmalarda, ördek yavrularının ve kümes hayvanlarının aflatoksinlere en duyarlı türler olduğu, kaz yavrularının, bıldırcınların ve sülünlerin orta düzeyde hassasiyet gösterdiği belirtilirken, tavukların aflatoksine karşı diğer kanatlı türlerinden daha dirençli olduğunu ileri sürülmektedir (Diaz ve Sugahara 1995). Aflatoksinlerin tavuklarda akut toksisitesi, birçok dokuda kanama, ikteruslu karaciğer nekrozu ve ölüm ile karakterizedir (Dharumadurai ve ark 2011). Akut aflatoksikozis görülen ördeklerde, iştahsızlık, büyümenin azalması, anormal sesler, tüy yolma, bacaklarda ve ayaklarda mor renk değişikliği ve topallığın yanı sıra ölümden önce ataksi, konvülsiyonlar ve opistotonus görüldüğü bildirilmiştir (Asplin ve Carnaghan 1961).

1.2.4.2. Subakut etkileri

Trombosit sayısında azalma, sarılık, hematoma, kolit, karaciğerde nekroz, serum proteinlerinde azalma ve pıhtılaşma mekanizmasında bozulma gözlemlenirken muköz zarlarda ve vücut boşluklarında yaygın kanamalar farklı türlerin subakut aflatoksikozis olgularında bildirilmiştir (Kaya ve ark 2007).

1.2.4.3. Kronik etkileri

Kronik aflatoksikozis düşük ve orta derecede aflatoksin alımından kaynaklanır. Etkilerin tanınması genellikle zordur. Yaygın semptomlardan bazıları insan ve hayvanlarda besin alımında azalma büyümenin yavaşlaması, immün sistemin baskılanması olduğu bildirilmektedir (Benkerroum 2020). Yine aflatoksinin kronik formunda konjenital malformasyonlar ile ilişkili teratojenik, aflatoksinlerin genetik materyallerde değişikliklere neden olduğu mutasyonlar ve elektrofilik karsinojenlerin DNA ile etkileşime girerek genleri değiştirdiği genotoksik etki gibi kanserojenik etkiler meydana gelmektedir (Wangikar ve ark 2005, Uetsuka 2011). Kronik aflatoksikoziste fagositik aktivite ya da T hücre sayısı ve fonksiyonunun azalmasından

dolayı normal immun fonksiyonun bozulduğu da bildirilmektedir (Dharumadurai ve ark 2011).

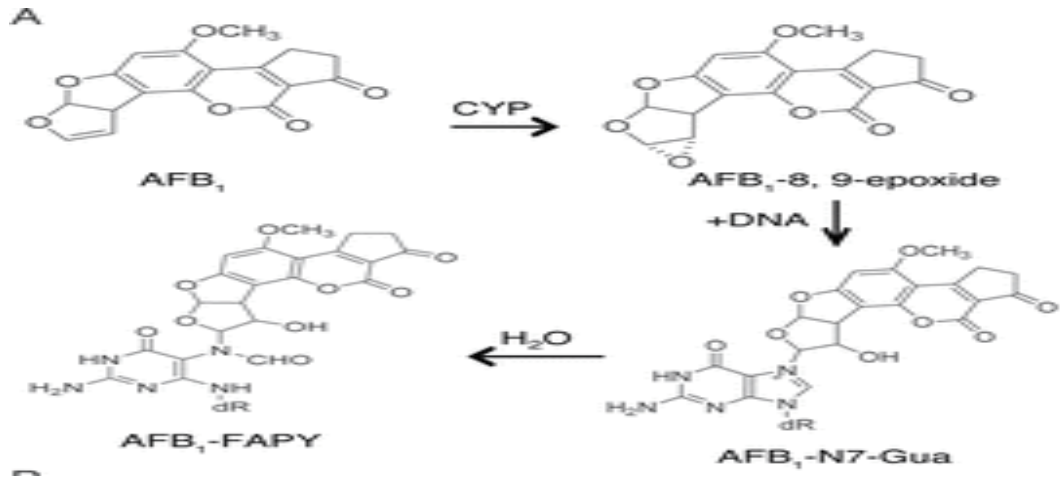
Aflatoksine kronik olarak maruz kalan süt sığırlarında, süt üretiminin azalması, daha küçük buzağı doğumu, ishal, akut mastitis, solunum bozuklukları, kıl dökülmesi gibi diğer semptomlar görülmektedir (Guthrie ve Bedell 1979). Ek olarak, kronik aflatoksikoz, anormal kızgınlık döngüsü ve abortlar dahil olmak üzere üreme verimliliğini bozmasının yanı sıra, immünoşüpresyona neden olarak hastalıklara yatkınlığı artırabilmektedir. Aflatoksinlerin selüloz sindirimini, uçucu yağ asidi üretimini ve proteolizi azaltarak rumen hareketliliğini (Cook ve ark 1986) ve rumen işlevini etkilediği gösterilmiştir (Bodine ve Mertens 1983).

Kronik aflatoksikoziste, köpekler ve kedilerde belirgin sarılıkla birlikte immünoşüpresyon meydana gelmesinden dolayı viral, bakteriyel, fungal veya parazitik enfeksiyonlara artan duyarlılık dahil olmak üzere spesifik olmayan klinik bulgular bildirilmektedir. Kronik vakalarda ayrıca yaygın karaciğer fibrozu ve safra kanalı proliferasyonu da gözlemlenmektedir (Rumbeiha 2001)

Kronik aflatoksikozdan etkilenen kanatlılarda ana klinik belirtiler, yem alımının, vücut ağırlığının, yumurta üretiminin azalması ve bağışıklığın baskılanmasıdır (Dharumadurai ve ark 2011). Bu etkilerin yanı sıra aflatoksinler, canlılarda mutajenik, karsinojenik ve teratojenik değişikliklere neden olurlar.

Mutajenik etki

Aflatoksinlerin biyotransformasyonları sonucu oluşan toksik ara ürünlerin mutajenik ve karsinojenik etkilere neden olduğu düşünülmektedir (Sabuncuoğlu ve ark 2008). CYP450 enzimleri aracılığıyla metabolik aktivasyon ile AFB₁, AFB₁ -DNA eklentisi AFB₁ -N⁷-Gua'yı oluşturmak için DNA'daki deoksiguanozin N⁷ atomuna kovalent olarak bağlanabilen reaktif ara ürün olan AFBO dönüştürülür (Chen ve ark 2010). Kendiliğinden depürinasyona ek olarak hafif bazik ve fizyolojik koşullar altında, AFB₁-N⁷-Gua eklentisi açık halkalı AFB₁ -formamidoprimidin (AFB₁-FAPY) eklentisine dönüşür. Bu eklenti, AFB₁ -N⁷-Gua'dan 6 kat daha fazla bir sıklık ile guanin (G) ile timin (T) arasında transvers mutasyon üretir (Şekil 1.6) (Salhab ve Canelo 2011).



Şekil 1.6. AFB₁ -DNA eklentilerinin oluşumu (Salhab ve Canelo 2011).

Karsinojenik etki

AFB₁'in aflatoksinler arasında en güçlü hepatokarsinojen olduğu bilinmektedir (McLean ve Dutton 1995). AFB₁, CYP450 enzimleri aracılığıyla, karaciğer hücre DNA'sına bağlanan reaktif AFBO metabolize edilerek DNA hasarı oluşturur (Hamid ve ark 2013). Karaciğer hücre DNA'sında AFB₁ -guanin eklentilerinin oluşumu, canlılarda kanserojen etkiler için kritik öneme sahiptir (Kensler ve ark 1986). Bunlara ek olarak, AFB₁ 'in artan hepatik oksidatif hasara yol açan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu içeren mekanizmalar aracılığıyla kanserojen etki gösterdiğine de inanılmaktadır (Shen ve ark 1996).

AFB₁, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (2002) tarafından, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimine bağlı Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (Humans ve Cancer 2002). AFB₁ 'e kronik maruziyetin, insanlarda ve diğer birçok hayvan türünde karaciğer kanseri veya HCC riskini artırdığı bildirilmektedir (Kew 2013). Ratların yemlerle birlikte 15 ppb aflatoksinle bir kez bile maruz kalması dişilerde 80 ve erkeklerde 70 haftada HCC oluşturabilmektedir. Bunun yanı sıra aflatoksinler böbrek tümörlerine, kolonik müsinöz adenokarsinoma, sarkom ve fibrosarkoma sebep olurlar (Kaya ve ark 2007).

Teratojenik etki

Bazı aflatoksinler ile metabolitlerinin plasenta bariyerini geçtiği ve AFB₁'in embriyoidal, fetotoksik ve teratojenik etki için güçlü bir potansiyeli olduğu bilinmektedir (Coppock ve ark 2012). AFB₁'in, normal protein sentezini bozarak ve

metabolik sistemi inhibe ederek, çeşitli organlarda, özellikle karaciğerde, böbreklerde ve kalpte teratojenik etkiye yol açabileceğine dair bildirimler bulunmaktadır. (Wangikar ve ark 2005, Mohamed ve S. Metwally 2009).

1.2.5. Aflatoksinlerin Organizmadaki Genel Etkileri

Karaciğer hasarı ve diğer organ ve dokular üzerine etkileri

Aflatoksikozin primer hedef organı karaciğerdir. Karaciğerdeki etkileri akut ve kronik toksik etkiler olarak ikiye ayrılır (Wu ve Khlangwiset 2010). Epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, 6000 mg'ın üzerinde aflatoksine sindirim yoluyla maruz kalmanın karaciğerde akut hasara ve daha sonraki ilerleyen ölüme neden olabileceğini ortaya koymaktadır (Long ve ark 2018).

Aflatoksin nedeniyle oluşan akut karaciğer hasarı aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz, glutamat dehidrojenaz, gamma glutamiltransferaz ve alkalın fosfataz ve bilirubini içeren serum enzimlerindeki artış ve proteinuri, ketonüri ve hematuri gibi biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişimler karaciğer hasarının göstergesidir (Fonger ve ark 2014). Sıklıkla kullanılan diğer karaciğer enzimleri ise, alkalın fosfataz (ALP) ve Gamma-glutamil transferaz ve gamma-glutamiltranspeptidazdır (GGT ve GGTP) (Krige ve Beckingham 2001). AFB₁ toksikasyonu sonucu karaciğerin solgun görüldüğü, karaciğer ve böbrekte büyüme, karaciğer parankimlerinde konjesyon, sitoplazmik boşlukların yanı sıra hepatositlerde yağlanma ve yeni safra kanallarının oluşumu, mononükleer ve heterofilik hücre infiltrasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (Hussain ve ark 2008).

Aflatoksinlere kronik olarak maruz kalmada ise karaciğerde DNA hasarı, genotoksisite ve karsinogenisite meydana gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, AFB₁ 'in sıklıkla tümör protein 53 (p53) gibi genetik mutasyonları tetiklediğini ve bilinen en kanserojen maddeler arasında yer alarak hepatokarsinom risk faktörü olduğunu kanıtlanmıştır (Long ve ark 2018). Nitekim Li ve ark (2021) AFB₁'in, karaciğer antioksidan enzim aktivitelerini azalttığını ve histolojik olarak hepatik lezyonlara neden olduğunu belirtmektedirler.

Deney hayvanlarında akut AFB₁ uygulamasının, beyinin bölgesel asetilkolinesteraz enzimlerinde bilişsel işlevleri ve bireyin öğrenme ve hafızasını

etkileyebilirken, kronik maruz kalmanın ise adenohipofizyal asetilkolinesteraz seviyesini artırdığı gözlemlenmiştir (Coulombe 1994).

Aflatoksikozisin, merkezi sinir sisteminde dopamin ve serotonin seviyesinde azalma, tirozin ile tiriptofan öncüllerinin düzeylerinde ise değişimlere neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nörotransmitterlerin düzeylerindeki değişimler, nörokognitif düşüş ve uyku döngüsünün değişimi ve donukluk, huzursuzluk, kas titremesi, kasılmalar, hafıza kaybı, epilepsi, aptallık, kas kordinasyon kaybı ve anormal duyular gibi nörolojik semptomlara neden olmaktadır (Harriet 2003, Lakkawar ve ark 2004).

Aflatoksinlerin büyüme, humoral ve hücrel bağışıklığı baskıladığı ve hematolojik parametreleri etkilediğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Marin ve ark 2002, Tuzcu 2010). Aflatoksinlerin vasküler kırılabilirlik ve dokularda kanama gibi kardiyovasküler sistemler üzerinde ciddi akut etkilerinin yanı sıra kalp hasarı ve teratojenik etkileri olduğu da bildirilmektedir (Wangikar ve ark 2005, Mohamed ve Metvally 2009).

1.2.6. Karaciğer Enzimleri ve Böbrek Fonksiyon Testleri

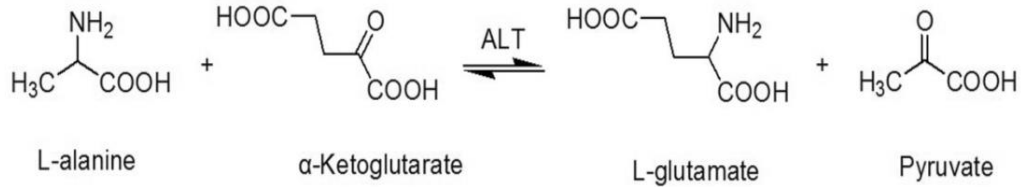
Karaciğer vücuttaki ana metabolik organdır; çevresel toksik maddeler ile metabolik toksinlere karşı uygun bir savunma sistemine sahiptir (Zimmerman 1999). Bu bileşiklerin neden olduğu potansiyel hasarı en aza indirmek için, karaciğer Faz I, Faz II ve Faz III taşıyıcıları içeren metabolize edici enzimlerle iyi bir şekilde donatılmıştır (Xu ve ark 2005). Metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynarken ksenobiyotiklerin taşınması, ksenobiyotiği daha az toksik ve daha fazla suda çözünür hale getirilmesi ve bu şekilde vücuttan atılmasında etkilidir (Đanić ve Mikov 2020). Serumda saptanabilen karaciğer enzim aktiviteleri sıklıkla kullanılan kan testi göstergelerinden biridir. Alanin aminotransaminaz (ALT), ALP, aspartat aminotransaminaz (AST) ve GGT en sık kullanılan enzimler olarak bilinirken bu enzimler, karaciğer hastalıklarının taranmasında, ilaçların yan etkilerinin ve belirli bir karaciğer hastalığı için tedaviye verilen yanıtların izlenmesinde kullanılmaktadır (Lee ve ark 2012).

Böbreklerin ana görevi vücut sıvılarını hacim, içerik ve pH bakımından düzenlemek ve metabolik atıkları vücuttan uzaklaştırmaktır. Kreatinin, üre, ürik asit

gibi böbrek fonksiyon testleri doğru tanı koymak, hastalığın patofizyolojisini izlemek ve tedavi seçeneklerine karar vermek için kullanılmaktadırlar (Gowda ve ark 2010).

ALT

ALT, esas olarak hepatositlerin sitoplazmasında bulunan bir enzimdir (Sherman 1991). ALT 496 amino asitten oluşur, yarı ömrü 47 ± 10 saattir, ve kromozom 8'in uzun kolunda bulunan ALT geni tarafından kodlanır (Sohocki ve ark 1997). Fiziksel olarak, ALT enzimi amino gruplarının L-alaninden α -ketoglutarat transferini katalize eder. Dönüştürülmüş ürünler karaciğerde L-glutamat ile piruvattır ve bu süreçte koenzim, piridoksal fosfat gerekmektedir (Şekil 1.7) (Sherman 1991, Toney 2005).



Şekil 1.7. Alanin aminotransferaz ile katalize edilen transaminasyon reaksiyonu.

Hepatik hücrelerde ALT aktivitesi, serum ALT aktivitesinden yaklaşık 3000 kat daha yüksektir (Sherman 1991). Karaciğer hasarı oluştuğunda, ALT, hasar görmüş karaciğer hücrelerinden salınır ve serum ALT aktivitesinde belirgin bir yükselmeye neden olur. ALT ayrıca kaslarda, yağ dokuda, bağırsaklarda, kolonda, prostatta ve beyinde bulunur (Yanai ve ark 2004, Yang ve ark 2009), ancak bu organlardaki ALT konsantrasyonu karaciğere göre çok daha düşüktür (Kim ve ark 2008, Weibrecht ve ark 2010). ALT etkinliği gün içerisinde %10 ile %30 arasında değişir. Belirli bir gün içinde, ALT etkinliklerinin öğleden sonra, sabahın erken saatlerine göre %45 daha fazladır (Córdoba ve ark 1998).

Normal seviyenin 15 katından fazla ALT seviyeleri şiddetli akut karaciğer hücresi hasarını gösterir ve değerlendirmenin hemen başlatılması gerekir. Ağır akut karaciğer hasarı olan hastalar için ayırıcı tanı (ALT seviyeleri > normal aralığın 15 katı) nispeten sınırlıdır (Kim ve ark 2008).

AST

AST, proteinlerin üretilmesinde ve amino asitlerin katabolize edilmesinde yer alan bir enzimdir. İnsanlarda AST, kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, dalak, akciğerler, beyin ve eritrositlerde bulunur. Ancak klinik olarak uygulanan teknikler ile, AST'nin hangi dokulardan salındığı tespit edilememekle birlikte klinik ortamda serum AST'nin yorumlanması için başka belirteçlerin de dahil edilmesi sıklıkla gereklidir. AST, oda sıcaklığında en az 24 saat stabil kalan, venipunktür yoluyla elde edilen serum ve plazmada ölçülebilir (Patel ve Preedy 2017).

ALP

Alkalın fosfatazlar monofosfat esterlerini yüksek bir pH'ta (pH 8-10). hidrolize eden membrana bağlı ektoenzimlerdir. ALP kemikte sentezlendikten sonra kan yoluyla karaciğere taşınır ve daha sonra safra sistemi tarafından vücuttan atılır (Wang ve ark 2019). Normal serum ALP'si 41 ile 133 U / L arasında değiştiği bildirilmektedir. Yüksek ALP seviyeleri karaciğer ve kemik bozuklukları ile ilişkilidir. ALP, yüksek GGT seviyeleri ile birlikte değerlendirildiğinde kolestatik bozukluklar, normal GGT seviyeleri ile değerlendirildiğinde ise kemik hastalıkları akla gelmelidir (Derosa ve Maffioli 2017)

GGT

GGT, moleküler ağırlığı 68,000 dalton olan ve 22.000 dalton molekül ağırlığı olan daha küçük olan bir glikoproteinden oluşmaktadır (Mason ve ark 2010). GGT sadece karaciğerde değil, böbrek, akciğer, pankreas ve vasküler endotelyumun yanı sıra a ve b lipoproteinler ile albümin taşıyıcı moleküllerine bağlanan hücre dışı sıvının da dahil olduğu diğer organ dokularında bulunmaktadır (Paolicchi ve ark 2006, Ryu ve ark 2007).

Fizyolojik serum seviyelerinde GGT, vücutta majör tiyol antioksidan olan glutatyonun yıkımında bir protein katalizörü olarak görev yapmaktadır. Glutatyon, hücre içinde sentezlenen glutamik asit, sistein ve glisin içeren bir moleküldür. Hem indirgenmiş halinde hem de oksitlenmiş dimer formunda tiyol bağı mevcuttur (Mason ve ark 2010).

BUN, ürik asit, kreatinin

Böbrekler, metabolizma sonucu oluşan üre, kreatinin ve toksinler gibi zararlı ürünlerin yanı sıra fazla sıvının vücuttan atılmasında organizma için hayati öneme sahip organlardır (Ammann 2003). Serum kreatinin seviyeleri glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nı yansıtmaktadır. Kreatinin, kaslardaki kreatin metabolizmasının bir ürünüdür. Oluşumu ve salımı nispeten sabit, mevcut kas kütlesi miktarı ile orantılıdır. Glomerüllerde serbestçe süzülen kreatinin düzeyi ile GFR arasında ki sıkı ilişki bulunmaktadır. Normal bir serum kreatinin seviyesi genellikle normal böbrek fonksiyonunun göstergesidir (Fiseha ve ark 2019). Değer iki katına çıkarsa, GFR (ve böbrek fonksiyonu) muhtemelen normal durumunun yarısına düşerken, serum kreatinin seviyesinin normal değerinin üç katına yükselmesi,% 75 oranında bir renal fonksiyon kaybı olduğunu ve kreatininin 10 mg/dL veya daha fazla olması durumunda ise böbrek fonksiyonunun yaklaşık % 90'ının kaybolduğu varsayılabilir (Fischbach ve Dunning 2009).

Karaciğerde protein metabolizmasının bir yan ürünü olarak meydana gelen üre tamamen böbrekler tarafından elimine edilmektedir. Bu yüzden kan üre azotun (BUN), GFR ile yakından ilişkili olmasına karşın kreatinin aksine, protein alımı, gastrointestinal kanama ve hidrasyon durumundan etkilenmektedir. BUN, kreatinine göre böbrek yetmezliği için daha az spesifiktir. Ancak BUN-kreatinin oranı faydalı teşhis bilgileri sağlayabilmektedir. Oran normal olarak yaklaşık 10: 1'dir. 15: 1'den büyük oranlar, konjestif kalp yetmezliği ve üst gastrointestinal sistem kanaması gibi BUN'da bir artışa neden olan, ancak kreatininde ortaya çıkmayan prerenal koşulları gösterir. Karaciğer hastalığı olan kişilerde ve düşük proteinli diyet veya kronik diyaliz alanlarda 10: 1'den daha az bir oran görülür (Fischbach ve Dunning 2009).

Aflatoksinin karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisi

Ana hedef organı karaciğer olan aflatoksinlerin hem kronik hem de akut hepatoselüler hasara neden olduğu bilinmektedir. AFB₁ karaciğerde metabolize olarak AFBO'a dönüşür ve farklı hücrel proteinlere zarar verir (Matejova ve ark 2017). Ayrıca AFB₁ hücrel ve doku hasarına neden olan ROS üretimini uyararak protein ve lipid metabolizmasının bozulmasına yol açtığı bildirilmektedir (de Freitas Souza ve ark 2020). Karaciğer homeostazındaki bu bozukluklar, anormal hepatosit membran

geçirgenliğini ve karaciğer hasarını gösteren AST, ALT ve GGT gibi kan serumundaki enzimlerin ölçülmesi ile doğrulanabilir (Huang ve ark 2011).

Aflatoksikozis sonucu hepatositlerde oluşan hasar, membran geçirgenliğinin artması ve mitokondriyal membranın bozulması ile sitoplazmalarından ALT, mitokondrilerinden AST ve endoplazmik retikulumlarından GGT'e kana sızar ve bu enzimlerin seviyelerin artmasına yol açmaktadır (Wang ve ark 2019). Kemikten sentezlenen ALP'in kan yoluyla karaciğere taşınmasından sonra safra sistemi tarafından atıldığı bilinmektedir. Aflatoksikozisin neden olduğu ALP düzeyindeki artış, safra atılımının engellendiğini göstermektedir (Wang ve ark 2019). Nitekim Li ve ark (2021), aflatoksikozis oluşturulan broilerlerin ALT, AST ve GGT seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artış olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca Mohammed ve ark (2020), AFB₁'e maruz kalan ratların serum ALT, AST ve ALP değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığını belirtmektedirler.

Aflatoksinlere duyarlı olan nefronun çeşitli bölümlerinin, özellikle AFB₁ ve metabolitleri, idrarla vücuttan uzaklaştırılmadan önce nefrotoksisiteye sebep olduğu bildirilmektedir (Sharma ve ark 2011). Bununla birlikte aflatoksikoz sonucu artan BUN, ürik asit ve kreatinin seviyeleri, protein katabolizmasını ve / veya böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterdiği ifade edilmektedir. (Abdel-Wahhab ve ark 2016). Abdel-Daim ve ark (2021) AFB₁'e maruz kalan ratların hem karaciğer enzimlerinin hem de BUN, ürik asit ve kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli derecede arttığı sonuç olarak AFB₁'in hepatoksisiteye ve nefrotoksisiteye yol açtığını bildirilmektedirler.

1.2.9. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Hücrel aerobik süreçlerin yan ürünleri olan ROS'lar, süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi oksijensiz radikalleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijen (1O_2) gibi radikal olmayan oksidanları kapsar (Giorgio ve ark 2007, Liochev 2013). Fizyolojik koşullar altında, hücrel ROS seviyesi belirli bir dengede tutulurken ve bu denge, ROS üreten ve bunları etkisiz hale getiren hücrel süreçler tarafından kontrol edilmektedir (Zhang ve ark 2016). Normal hücrel metabolizmanın aktivitesi sonucu meydana gelen ROS aynı zamanda,

organizmanın hastalanması, stres, kimyasal ilaçlar veya çevre ve gıda kirleticilerine maruz kalınması sonucu da oluşabilir (Ray ve ark 2012). Fazla miktarda oluşan ROS'un etkisiz hale getirelememesi sonucu oksidatif stres meydana gelmesi sonucu DNA, lipidler ve proteinler gibi biyomoleküller oksidasyona uğramaktadırlar (Marin ve Taranu 2012) (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve antioksidan (AO) savunma mekanizmaları arasındaki denge (üst). ROS miktarının artması yada AO miktarının yetersizliği sonucu oluşan dengesizlik durumuna (alt) bağlı şekillenen Oksidatif Stres (OS).

Organizmada meydana gelen lipid peroksidasyonu enzimatik ve non-enzimatik bir şekilde gerçekleşir. Enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunun başlatıcıları esas olarak oksidatif zincir reaksiyonlarını başlatan hidroksil ve hidroperoksil radikalleridir. Peroksidasyona uğrayan en hassas moleküller, araşidonik, linoleik, linolenik, eikosapentaenoik ve dokosaheksaenoik asitler dahil olmak üzere çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) içeren membran fosfolipidleridir. Aşırı ROS üretimi sonucu peroksidasyona uğrayan PUFA'lar, toksik yan ürünlere veya çapraz bağlara bölünerek hücrel geçirgenliği ve membran fonksiyonunu bozabilir (Yin ve ark 2011, Soula ve ark 2020). Oksidatif hasarın bir sonucu olarak üretilen lipid hidroperoksitler, 4-hidroksinonenal (4-HNE), malondialdehit (MDA) veya akroleindir (Gęgotek ve Skrzydlewska 2019) (Şekil 1.8).

Son yıllarda yapılan çalışmalar antioksidanlar ile serbest radikaller arasında ters korelasyon olduğunu bildirmektedir (Giustarini ve ark 2009). Serbest radikallere

daha az maruz kalmanın ve antioksidan içeriği zengin gıdalar ve takviyelerle beslenmenin, vücudun serbest radikallerle ilişki hastalıkları ve sendromları en aza indirmeye yolu olduğu belirtilmektedir (Lobo ve ark 2010). Özellikle askorbik asit, A vitamini, polifenoller, glutatyon, koenzim Q, beta karotenler, alfa-tokoferoller (kurkumin) gibi antioksidanlar ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), ve glutatyon-redüktazlar (GPx) gibi antioksidan enzimler oksidatif hasardan kaynaklanan hasarın önlenmesi ve tedavisi için oldukça geniş çapta araştırılmışlardır (Hercberg ve ark 2004).

Hücrelerde serbest radikallerin ve reaktif türlerin oluşumunu baskılayan veya önleyen antioksidan savunma sistemi üyeleri bulunur. Bunlardan en önemlileri SOD, CAT ve GPx'tir. Serbest radikallerin veya reaktif türlerin oluşumunu önleyen ya da baskılayan SOD, CAT ve GPx, süperoksit radikallerini bozan ve H₂O₂ ile hidroperoksitleri zararsız hale getiren ilk savunma üyeleri olduğu bildirilmektedir. İkinci aşamada ise temizleyici antioksidanlar olarak da adlandırılan askorbik asit, ürik asit, glutatyon ve alfa tokoferol (E vit.) yer almaktadır (Ighodaro ve Akinloye 2018). Serbest radikallere karşı üçüncü savunma aşaması ise novo enzimler (polimerazlar, glikosilazlar, nükleazlar, proteinazlar, proteazlar, peptidazlar) hasar görmüş DNA, protein ve lipidleri tanıyarak onardıkları veya parçalara ayırdıkları bildirilmektedir (Ighodaro ve Akinloye 2018). Serbest radikal üretimi ve serbest radikallerin oluşumunu veya reaksiyonunu önlemek için gerekli olan sinyal yollarını kullanan dördüncü ve son aşama olan antioksidan savunma hattı, oluşan serbest radikaleden üretilen sinyali, uygun antioksidan üretimi ve doğru bölgeye taşınmasını sağlayan bir adaptasyon mekanizmalarını içerdiği bildirilmektedir (Niki 1993, Ighodaro ve Akinloye 2018).

MDA

Lipitler, hücresel işlevleri kontrol eden hücre zarlarının temel bileşenleridir ve oksijensiz radikaller gibi ROS saldırısının birincil hedefleridir (Esterbauer 1993). Lipit hasarının değerlendirilmesi için en sık kullanılan biyobelirteçlerden biri olan MDA, serbest radikal aracılı reaksiyonlar zinciri tarafından üretilen son derecede toksik ve düşük moleküler ağırlıklı aldehitlerinden biridir (Grotto ve ark 2009).

MDA, serbest radikal aracılı reaksiyonlar zinciri tarafından üretilen ve genellikle lipid peroksidasyonu belirteci olarak kullanılan 3 karbonlu, düşük moleküler ağırlıklı bir aldehittir (Grotto ve ark 2009). Lipid peroksidasyonu, bir kere başlatıldığında, çoklu doymamış lipidlerin oksidatif bir bozulmasına yol açan serbest radikal aracılı bir reaksiyonlar zinciridir (Nielsen ve ark 1997).

ROS'ların hedefi PUFA'ların karbon-karbon çift bağlarıdır. Bu çift bağ karbon-hidrojen bağını zayıflatır ve serbest bir radikal tarafından hidrojenin kolayca ayrılmasına izin verir. Bu aşamadan sonra ise serbest radikal, oksidasyona uğrayarak peroksil radikalinin oluşuna neden olur. Meydana gelen peroksil radikalın, çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girmesi sonucu, lipid hidroperoksit veya başka bir lipid serbest radikali meydana gelebilir. Karasız bir birleşik olan lipid hidroperoksitin parçalanması ile MDA ve 4-HNE gibi ürünler oluşur (Grotto ve ark 2009).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin bir zincir reaksiyon mekanizması ile hücre zarlarındaki lipitlerden elektronları taşıdığı süreçtir (Muller ve ark 2007). Zincirleme reaksiyon yeterince hızlı sonlandırılmazsa, hücre zarında hasar oluşacaktır. Endojen antioksidanlar, kontrolsüz reaktif oksijen negatif iyon oluşumunu önleme yeteneğine sahiptir. Bu antioksidanlar, başlıca antioksidan SOD, CAT, GPx ve Glutatyon S-transferazlar (GST) enzimleri ve glutatyon (GSH) gibi enzimatik olmayan antioksidanları içerir (Adedara ve ark 2010).

Fizyolojik koşullarda, oksi-radikaller organizmanın normal düzenleyici seyrinin bir parçasıdır ve hücrel redoks durumu antioksidanlar tarafından yakından kontrol edilir. Serbest radikallerin seviyeleri arttığında ve hem enzimatik sistemler hem de düşük moleküler antioksidanlar organizmayı korumak için yeterli olmadığında, bu radikaller membranlara ve hücrelere saldırır (Shaw ve ark 2005). Bu nedenle, SOD, CAT, GPX, GST ve GSH antioksidan sistemin temel bileşenlerini oluşturur ve eksiklikleri oksidatif stres ile sonuçlanır (Ighodaro ve Akinloye 2018).

GSH

GSH (γ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine), özellikle karaciğer olmak üzere tüm memeli dokularında bulunan bir tripeptittir (Lu 2009). GSH, önemli bir antioksidan olarak temel hücrel fonksiyonlara sahiptir. GSH'nın ana işlevi, ksénobiyotiklerin ve / veya onların metabolitlerinin detoksifikasyonudur. Bu bileşikler elektrofiller veya

elektron seven maddelerdir ve GST tarafından katalize edilen reaksiyonlarda kendiliğinden veya enzimatik olarak GSH ile konjugatlar oluştururlar (Meister ve Anderson 1983). Oluşan konjugatlar genellikle hücreden veya hepatositlerde olduğu gibi safraya atılır. GSH konjugatları, bir sisteinil-glisin konjugatı bırakarak c-glutamil kısmının GGT aracılı bölünmesine tabi tutulabilir. Sisteinil-glisin bağı daha sonra dipeptidaz ile bölünerek bir sisteinil konjugatı elde edilir. Bunu, bir merkapturik asit oluşturan sistein konjugatının N-asetilasyonu takip eder. GSH konjugatlarının merkapturik aside metabolizması, safra kanalında, bağırsakta veya böbrekte başlar, fakat N-asetilsistein konjugatının oluşumu genellikle böbreklerde meydana gelir (Deleve ve Kaplowitz 1990).

SOD

SOD, süperoksitin moleküler oksijen ve peroksite kimyasal tepkimesini katalizlemesi sonucu aerobik solunumun toksik ürünlerine karşı hücreleri korumada kritik öneme sahiptirler (McCord ve Fridovich 1969, Fridovich 1997). İki süperoksit anyon molekülünün, H_2O_2 ve moleküler oksijene (O_2) dönüştürülmesini katalize ederek potansiyel olarak zararlı süperoksit anyonunu daha az tehlikeli hale getirmektedir. SOD bir metaloenzimdir ve bu nedenle aktivitesi için bir metal kofaktör gerekmektedir. SOD tarafından kofaktör olarak ihtiyaç duyulan metal iyonunun türüne bağlı olarak, demir, çinko, bakır ve manganez gibi çeşitli enzim formları bulunmaktadır (Dringen ve ark 2005).

1.2.9.1 Aflatoksinin oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkisi

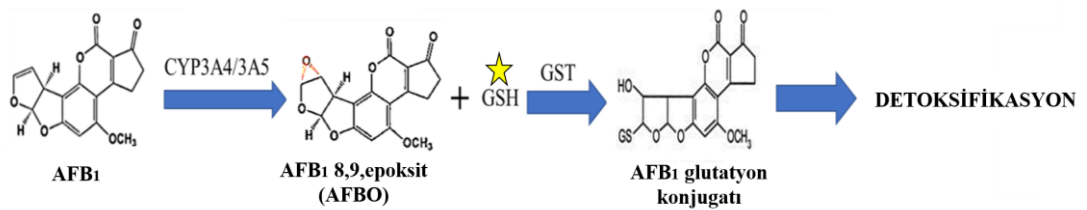
Dünya genelinde en önemli gıda kirletici olarak bilenen AFB_1 'in karaciğerde DNA hasarına yol açmaktadır (Egner ve ark 2001, Bedard ve Massey 2006, Kew 2013). Süperoksit radikal anyonu, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitler gibi pek çok reaktif oksijen türü, DNA ile etkileşime girmiyor gibi görünse de, bunlar $\bullet OH$ öncüleri olarak kabul edilmektedir (Halliwell ve Poulsen 2006). AFB_1 'in oksidatif stresi indüklenme mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Mikotoksinlerin, lipid peroksidasyonunu doğrudan ROS sentezinin artışı yoluyla mı uyardığı, yoksa peroksidasyona karşı doku duyarlılığının artmasının, bozulmuş antioksidan savunmasının bir sonucu olup olmadığı çok net olmamakla birlikte her ikisinin de etkin olduğu düşünülmektedir (Marin ve Taranu 2012). Son

yıllarda yapılan çalışmalar, hepatositlerde AFB₁'in metabolizması sırasında oluşan ROS kaynaklı lipid peroksitlerin, AFB₁ kaynaklı karaciğer hasarının ana nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir (Choi ve ark 2010, Kensler ve ark 2011, Ferk ve ark 2014). Nitekim Li ve ark (2021), AFB₁'e maruz kalan broilerlerin karaciğer MDA düzeyinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğunu ifade etmektedirler. Mohammed ve ark (2020), ise aflatoksikozis oluşturulan ratların karaciğer MDA düzeyinin kontrol grubuna kıyasla önemli derecede yüksek olduğunu belirtmektedirler.

Antioksidan olarak temel hücresel fonksiyonlara sahip olan GSH, özellikle karaciğer olmak üzere tüm memeli dokularında bulunan ve doğrudan ROS ile etkileşime girerek veya enzimatik detoksifikasyon için bir kofaktör olarak dokuların AFB₁ maruziyetinden korunmasında kritik rol oynayan tripeptiddir (Larsson ve ark 1994).

AFB₁ maruziyetinde GSH düzeyinin, AFB₁'in elektrofilik metabolitleri ile konjugasyonuna bağlı olarak azaldığı ya da tükendiği bildirilmektedir (El-Bahr 2015). Ayrıca DNA'ya ve diğer kritik hücresel moleküllere bağlanan AFBO, yetersiz veya eksik GSH aktivitesi azalması durumunda genotoksisiteye neden olduğu ileri sürülmektedir (Klein ve ark 2003). AFB₁ detoksifikasyonunun ana yolunun AFBO-GSH konjugasyonu olduğu gerçeği göz önüne alındığında, endojen antioksidan olan GSH düzeyinde meydana gelen azalma aslında organizmanın kendisini AFB₁ toksisitesine karşı savunduğunun göstergesi olarak kabuk edilmektedir (Şekil 1.9) (El-Bahr 2015)



Şekil 1.9. AFB₁ biyotransformasyonu sonucu AFBO'nin oluşur ve GSH ile konjuge olarak detoksifikasyona uğrar (El-Bahr 2015).

SOD, süperoksit anyonlarını oksijene ve H₂O₂'ye indirger ve bu nedenle aerobik solunumun toksik ürünlerine karşı hücreleri korumada kritik öneme sahiptir (Fridovich 1997). H₂O₂, katalaz ve GPx ile enzimatik reaksiyona girerek H₂O'ya

nötrale edilmektedir (Yan ve Spaulding 2020). Aflatoksinlerin antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya sebep olduğu (El-Bahr 2015), lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesini artırarak hücre membranı hasarına yol açtığı (Marin ve Taranu 2012), GSH azalması ve nitrik oksit (NO) artışına sebep oldukları bilinmektedir (El-Bahr 2015). El bahr ve ark (2015) AFB₁'in lipid peroksidasyonunda önemli artışa yol açtığını, CAT, SOD, GPX ve GST gibi enzimatik antioksidanlar ile GSH gibi enzimatik olmayan antioksidanların aktivitelerinde ise istatistiksel olarak azalmaya neden olduğunu bildirmektedir.

1.2.10. Sitokinler

Sitokinler, hücre büyümesi, canlılığın artması, farklılaşması, inflamasyon, doku onarımı ve bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi gibi birçok önemli biyolojik işlemi gerçekleştirir. Bağışıklık sistemi aracılığıyla, erken üretilen sitokinler patolojik olgulara karşı hem doğuştan hem de edinilse bağışıklıkta oldukça önemlidir (Opava ve Björk 2015). Sitokinler fonksiyonel olarak şu şekilde gruplandırılabilir;

- Yangıyı uyanlar: IL-1, TNF- α , TNF- β IL-6, IL-8,
- Yangıyı inhibe edenler: IL 13, IL-10, TGF- β
- İmmün regülatörler: IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-10, IL-13, TGF- β , IL-4,
- Antiinfeksiyözler: TNF- α IFN- α , β

Bu sitokinlerden, interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) proinflamatuvar sitokinler (yangıyı uyaran) olarak adlandırılır ve hemen indüklenabilir olarak karakterize edilir (Yoshimoto ve Yoshimoto 2013). Pro-inflamatuvar sitokinlerin ve antijen sunan hücre türevli sitokinlerin varlığında, herhangi bir antijene hiç maruz kalmamış (naif) CD4⁺ T hücreleri, spesifik sitokin profillerine ve farklı efektör fonksiyonlarına sahip olan farklı yardımcı T (T_h) hücre alt kümelerine farklılaşır (Yoshimoto ve Yoshimoto 2013).

Makrofajlar ve bazı bağışıklık hücreleri IL-1 β ve TNF- α üretir ve salgılar (Sousa ve ark 2014) ve bu pro-inflamatuvar sitokinler sinerjik etkiye sahiptir (Saperstein ve ark 2009, Clark ve Vissel 2014). IL-1 β , vücudun hemen hemen tüm dokularında inflamatuvar yanıtları indükleyebilen en güçlü sitokindir (Sitia ve Rubartelli 2018). IL-1 β , inflamatuvar hücreler tarafından yapısal olarak eksprese edilmez, ancak Toll benzeri reseptörlerin (TLR) veya PAMP'lar veya DAMP'lar diğer

PPR'lerin tetiklenmesi üzerine hızla aktif olmayan bir sitosolik öncü (pro-IL-1 β) olarak sentezlenir (Dinarello 2018). Sınırlı TLR etkileşimi altında pro-IL-1 β , lizozomlara transloke olur ve başka bir uyarı alınmazsa monositler tarafından büyük ölçüde degrade olur (Carta ve ark 2015). Fakat şiddetli inflamasyon uyarımları sonucu monositler patlayıcı IL-1 β salgılanmasına geçer. Komşu hücreleri ve dokuları etkileyerek inflamasyon sonucu sağlıklı organlar, yıkıcı bir durum haline gelen bu artan inflamasyon şiddetinden etkilenir (Sitia ve Rubartelli 2018).

IL-1 β

IL-1, vücudun hemen hemen tüm dokularında inflamatuvar yanıtları indükleyebilen en güçlü sitokindir (Sitia ve Rubartelli 2018). Birçok hastalığın patogeneğinde etkin rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden birisi olan IL-1 çok geniş biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı inflamasyonda sentezlenen birçok genin regüle edilmesinde rol oynamaktadır. IL-1 öncelikle aktive edilmiş olan mononükleer fagositlerin yanı sıra dokularda bulunan makrofaj, lenfosit, nötrofil ve fibroblastlar da sentezlenmektedir. Ayrıca bu hücrelerin haricinde keratinositler ve endotelial hücrelerin yanı sıra birçok farklı hücreden de sentezlenebileceği bildirilmektedir (Comanjen ve ark 2000). IL-1 β , inflamatuvar hücreler tarafından eksprese edilmezken, TLR'ler veya patojen ürünler ile PAMP'lar veya DAMP'lar diğer PPR'i tetiklenmesi sonucu hızla aktif olmayan pro-IL-1 β olarak sentezlenmektedir (Dinarello 2018). İnflamasyon, kanser ve birçok dejeneratif hastalıkla ilişkili olan PPR ailesinden TLR-4 ve TLR-2'nin AFB₁ ile aktivasyonu sonucu, inflamatuvar molekül ve serbest radikal üretiminde artış meydana gelir (Kawai ve Akira 2010, Malvandi ve ark 2013).

TNF- α

Pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α , antiinflamatuvar ve immünosüpresif etkilerinin yanı sıra hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücre dışı matriks regülasyonu, yara iyileşmesi, anjiyogenez, apoptoz, sitokin üretimi ve lipid metabolizması üzerinde çeşitli biyolojik etkileri olan bir immün regülatördür (Harms ve ark 2000, Zuckerman ve ark 2001). TNF- α , bakteri, inflamatuvar ve diğer uyarılara cevap olarak, özellikle makrofajlar ve T ve B lenfositleri gibi immün sistem hücrelerinin yanı sıra endotel hücreleri, mast hücreleri ve nöronal dokular dahil olmak üzere farklı hücre tipleri tarafından üretilmektedir (Piccirillo ve Shevach 2001). Farklı

hücre tipleri tarafından üretilen akut inflamatuvar yanıt düzenleyicisidir. TNF- α 'nin proinflamatuvar etkileri vardır ve bununla birlikte, beklenmedik antienflamatuvar ve immünoşüpresif etkilere sahip olduğunu gösterilmiştir (Kollias ve Kontoyiannis 2002, Clark ve ark 2005). TNF- α üretimindeki artış miyokardiyal ve damar düz kaslarının tonusunda inhibisyona neden olarak kan basıncının düşmesine yol açabilir. Dolaşımdaki fazla miktarda TNF- α trombodulin ekspresyonunu baskılayarak tromboz oluşumuna yol açarken kan glikoz düzeyinde azalmaya neden olabilir. TNF'nin farklı yüzey reseptörlerine bağlanmasından dolayı TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki farklı formu bulunmaktadır. Pro-inflamatuvar özelliklere sahip olan TNF- α diğer sitokinlerden IL-1 β ve IL-6 salınımının aktive edilmesinde etkin rol oynamaktadır (Yarım ve Kazak 2016).

IL-6

Aktive B lenfositleri tarafından immüno globulin sentezini artıran bir B hücresi uyarıcı faktör 2 olarak tanımlanan IL-6, pleiotropik özelliğe sahip prototipik bir sitokindir. Akut faz cevabının başlamasında etkin rol oynayan IL-6 hepatik bir uyarıcı olup sinir hücresi hasarlarında ve nöronların aktivitesinin kontrolünde önemli rol oynamaktadır (Oğuzkan 2014).

Enfeksiyöz inflamasyonda, IL-6, farklı PAMP içeren TLR'lerin uyarılmasından sonra monositler ve makrofajlar tarafından üretilirken, yanıklar veya travmatik yaralanmalar gibi enfeksiyöz olmayan inflamasyonlarda, hasar görmüş veya ölmekte olan hücrelerden gelen DAMP'lar, TLR'leri IL-6 üretmesi için uyarır (Kishimoto ve Tanaka 2015). Bu hücrelere ek olarak, IL-6, dendritik hücreler, T ve B hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, sinoviyal hücreler, keratinositler, endotel hücreleri, stromal hücreler, mezaniyal hücreler, glial hücreler, nöronlar, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, adipositler ve tümör hücreleri gibi hücreler tarafından üretilir (Akira ve ark 1993).

IL-6 başlangıçta, akut faz tepkilerine aracılık etmesine rağmen pro-inflamatuvar bir sitokin olarak aktivitesi devam ettiğinde akut inflamasyon, bağışıklık tepkilerini içeren kronik inflamasyona dönüşür. Kronik inflamasyonda IL-6, T hücrelerinde sürekli monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salgısı, anjiyoproliferasyon ve anti-apoptotik fonksiyonlar yoluyla hasarlı bölgede mononükleer hücre birikimini destekleyen zararlı bir role sahiptir (Gabay 2006). Yapılan çalışmalar, IL-6'nın, IL-6

trans-sinyalizasyonun aracılığıyla pro-inflamatuar özellik gösterdiğini açıklamaktadır. Bu nedenle bu yolun inhibisyonu, enflamatör hastalıkların tedavisinde değerli bir terapötik araç olarak kullanılabilir (Chalaris ve ark 2011, Jones ve ark 2011, Rose-John 2012).

Aflatoksinlerin pro-inflamatuar sitokinler üzerine etkisi

Küflenmiş tahıllarda yaygın olarak bulunan kanserojen bir mikotoksin olan ve immün sistem üzerinde toksik etkiye sahip AFB₁'in hücre aracılı immün fonksiyonu azalttığı bildirilmektedir (Meissonnier ve ark 2008). x (Zhang ve ark 2019).

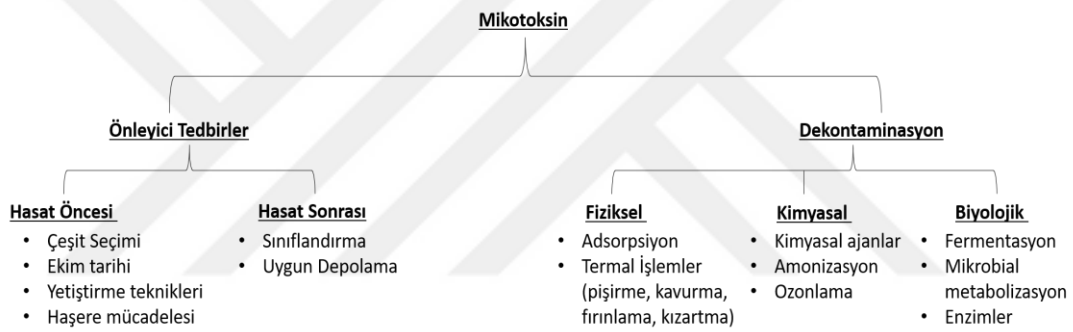
Son yıllarda yapılan araştırmalar, AFB₁'in Nükleer Faktör kappa B'nin (NF- κ B) transkripsiyonel aktivitesi yoluyla zebra balıklarında hepatik pro-inflamatuar bir mikro çevre oluşturduğunu (Liu ve ark 2002) ve IL-1 β ve TNF- α mRNA seviyesini önemli ölçüde artırdığını bildirmektedir (Zhang ve ark 2019). Ayrıca fare merkezi sinir sisteminden türetilen hücreler üzerinde yapılan aflatoksikozis çalışmasında, AFB₁'in mikrogliyal hücrelerde TNF- α sekresyonunu indüklediği ve TLR2, TLR4 ve NF- κ B mRNA ekspresyonunun regülasyonunu artırdığı da ifade edilmektedir (Mehrzaad ve ark 2017). Li ve ark (2014) AFB₁'e maruz kalan tavukların IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artış olduğu bildirmektedirler. Ayrıca Singh ve ark (2015) 1 mg AFB₁/kg vücut ağırlığında AFB₁ uygulanan ratların TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığını ifade etmektedirler.

AFB₁'e maruz kalma sonucu proinflatuar sitokin seviyelerinde meydana gelen artışın temelinde, mantar enfeksiyonları sırasında PAMP ve DAMP'lar, PRR'ler tarafından tanınması yatmaktadır (Romani 2011). Enflamasyon sırasında, konakçı ve mantar proteazların, proteaz ile aktive olan reseptörlerin (PAR'ler) aktivasyonunu tetiklediği iyi bilinmektedir (Moretti ve ark 2008). PRR'lerin ana sınıfı olarak tanımlanan TLR'ler (Netea ve ark 2006) tarafından mantar tanınmasından sonra, PAR'lar, proinflatuar (PAR1) veya antiinflatuar (PAR2) yanıtlara aracılık etmek için aktive olur (Romani 2011). AFB₁ gibi mantar aracılığıyla özellikle PRR ailesinden TLR2 ve TLR4'ün uyarılması (Kawai ve Akira 2010) hücrelere zarar veren birçok molekülün ve IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olur (Hinton ve ark 2003, Kawai ve Akira 2010, Ma ve ark 2013).

1.2.11. Aflatoksin Detoksifikasyon Yöntemleri

Gıda kaynaklı aflatoksinin tamamen vücuttan atılması oldukça zordur. Dolayısıyla aflatoksinli yiyecekler ciddi ekomonik kayıplara yol açmasının yanı sıra insan ve hayvanlar için oldukça tehlikelidir. Aflatoksinlerin etkisini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak için tercih edilen fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler oldukça dikkat ve tecrübe gerektirmektedir (Oğuz ve ark 2002).

Mikotoksinlerin yemlere bulaşmasını önlemek için hasat öncesi ekim tarihi, yetiştirme teknikleri, haşere mücadelesi gibi uygulamalar yapılırken ekim sonrası sınıflandırma ve depolamaya dikkat edilmesi gerekmektedir. Mikotoksin bulaşan yemlerin dekontaminasyonu için fiziksel, kimyasal ve biyolojik yollarla mücadele edilmektedir (Şekil 1.10) (Pankaj ve ark 2018).



Şekil 1.10. Mikotoksinlerle mücadele yöntemleri (Pankaj ve ark 2018).

Fiziksel

Aflatoksin kontaminasyonunun çoğu nispeten az sayıda tohumda meydana gelir, bu nedenle hasar görmüş ve renksiz tohumların ayrılması toksin kontaminasyonunu azaltabilir (Afolabi ve ark 2006, Kabak ve ark 2006). Kırık, kirli, kırıntılı tanelerin çıkarılarak tahıl temizliğinin yapılması yemlere aflatoksin bulaşmasını azalttığı bildirilmiştir (Grenier ve ark 2014). Ayrıca mikotoksinle kirlenmiş çekirdekler, zarar görmemiş çekirdeklerden farklı fiziksel özelliklere sahiptir ve flotasyon ve yoğunluk ayrımı ile kirlenmiş yem tanelerinin ayrılması aflatoksin seviyesini azalttığı gösterilmiştir (Siwela ve ark 2005).

İyonlaştırıcı radyasyon, yani solar radyasyon (güneş ışınları), γ -ışınlama ve mikrodalgalar, gıdalardaki patojenik mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için

kullanılabilmektedir. Aflatoksinlerin % 60'ı güneş ışığına 30 saat maruz kaldıktan sonra bozulur (Herzallah ve ark 2008). Sarı mısıra 20 kGy γ -ışınlama dozu uygulamak mevcut aflatoksinin %40'ını yok ettiği gözlemlenmiştir (Aziz ve Youssef 2002, Herzallah ve ark 2008).

Kimyasal

Asit, baz ve oksitleyici ajan içeren çok sayıda kimyasal madde aflatoksinlerle ile reaksiyona girerek onları toksik olmayan veya daha az toksik bileşiklere dönüştürebilir. Aflatoksinlerin ve diğer mikotoksinlerin detoksifikasyonundaki etkilerini test etmek için, hidroklorik asit (Shi ve ark 2006), sitrik asit (Méndez-Albores ve ark 2007), laktik asit (Méndez-Albores ve ark 2008), amonyum persülfat (Burgos-Hernández ve ark 2002), kalsiyum hidroksit (Elias-Orozco ve ark 2002), sodyum bikarbonat, potasyum karbonat (Amézqueta ve ark 2008), formaldehit, H_2O_2 (Tripathi ve Mishra 2009), sodyum bisülfat (Singh ve ark 2003), ozon gazı (O_3) (Inan ve ark 2007) , sodyum hidroksit ve sodyum hipoklorit (Jalili ve ark 2011) gibi kimyasal bileşikler kullanılmaktadır.

Ozon, karbon karbon çift bağları için bir afiniteye sahip olsa da, birçok kimyasal grupla reaksiyona girebilen güçlü bir oksitleyici ajandır. Halen endüstriyel bir dezenfektan olarak ve tarım ürünlerinde mikotoksinleri azaltmasında kullanılmaktadır. Ozon elektrofilik atak yoluyla furan halkasının 8,9 çift bağı ile reaksiyona girerek aflatoksinlerin yapısını bozabilmektedir (Grenier ve ark 2014). Aflatoksinle kontamine kırmızı biberin 60 dakika boyunca 33 mg / L ozon ve 66 mg / L ozona maruz kaldıktan sonra aflatoksin düzeyinin % 80-93 oranında azaldığını bildirilmektedir (Inan ve ark 2007).

Biyolojik

Çok sayıda mikroorganizma AFB_1 'i metabolize edebilir ve A. flavus büyümesini inhibe edebilir. Gıdalardaki aflatoksinin detoksifikasyonunda mikroorganizmalar (bakteri, maya ve mantar) yaygın olarak kullanılmaktadır. (Farzaneh ve ark 2012, Sarlak ve ark 2017, Xia ve ark 2017, Afsharmanesh ve ark 2018).

İnert ve besleyici özelliği olmayan sindirilemeyen bağlayıcıların diyetle ilavesi aflatoksikozisi çözmede güncel bir yaklaşımdır. Bu maddeler aflatoksinleri

bağlayarak gastrointestinal kanaldan emilimlerini azaltır. Kil ve zeolitler gibi gastrointestinal kanaldan emilemeyen enzimler bu amaçla kullanılmaktadır (Oğuz ve Kurtoğlu 2002).

Sodyum kalsiyumalüminosilikat, aktif kömür, glukomannan, kil, zeolit, sodyum bentonit, klinoptilolit, polivinilpoliprolidon (PVPP), antioksidan olarak Vit – A, Vit-C, Vit-E, ve sülfidril grubu içeren aminoasitler (Methionin, Sistein, N-asetil sistein) aflatoksikozisi önlemek için sıklıkla kullanılmaktadırlar (Oğuz ve ark 2002, Basmacioglu ve ark 2005, Karaman ve ark 2005).

1.3. Kurkumin

Zerdeçal M.Ö 600 yıllarına dayanan ve ilaç, çeşni ve tat vermek için kullanılan geleneksel bir baharattır (Şekil 1.11)(Aggarwal ve ark 2007). Latince adı *Curcuma* olan zerdeçalın kelime kökeni Arapça sözcük olan *Kourkoum*'dan gelmektedir (Scartezzini ve Speroni 2000). Altın renginin ve lezzetinin bir sonucu olarak zerdeçal, Avrupa'da “Hint Safranı” olarak tanınmıştır (Scartezzini ve Speroni 2000, Aggarwal ve ark 2007, Himesh ve ark 2011). Zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisi, Zingiberaceae ailesinin bir parçası olan *Curcuma* botanik grubunun bir üyesidir ve sıcak, nemli bir iklime ve çok fazla suya ihtiyaç duyduğu için subtropikal bölgelerde, özellikle Hindistan, Çin ve Güney Doğu Asya'da (Endonezya, Tayland, Vietnam ve Filipinler) yaygın olarak yetiştirilmektedir (Esatbeyoglu ve ark 2012) .



Şekil 1.11. Zerdeçal yumrularının enine kesiti ve ticari olarak satılan kurkumin tozu.

Diferüloilmetan olarak da adlandırılan kurkuminin bugün 120 kadar bilinen türü vardır ve bunlarda *Curcuma longan*ın yanı sıra *C. Aromatica* ve *C. Xanthorrhiza*

da oldukça yaygın olarak bulunmaktadır (Sasikumar 2005, Itokawa ve ark 2008, Basnet ve Skalko-Basnet 2011) Kurkumin, baharat olarak kullanılmasının yanı sıra antioksidan ve yangı giderici (Lestari ve Indrayanto 2014), anti mutajenik (Mahady ve ark 2002), anti mikrobiyal (Reddy ve ark 2005) ve anti kanserojenik (Vera-Ramirez ve ark 2013, Wright ve ark 2013) özelliklerinden dolayı tıbbi bir bitki olarak kullanılmaktadır.

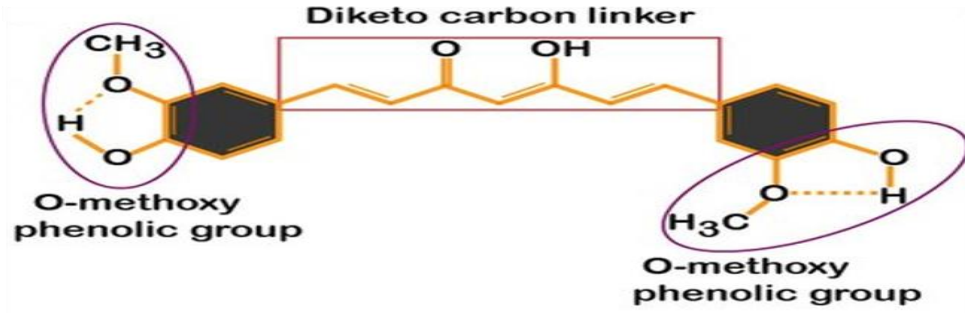
Bir polifenol olan kurkumin, hücresel düzeyde aktivite sergileyen çoklu sinyal moleküllerini hedef aldığı gösterilmiştir (Gupta ve ark 2013). Yangı (Aggarwal ve Harikumar 2009), metabolik sendrom (Panahi ve ark 2016), ağrı (Kuptniratsaikul ve ark 2014) ve inflamatuvar göz hastalıklarının (Mazzolani ve Togni 2013) tedavisine yardımcı olduğu ve böbreklere de fayda sağladığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Trujillo ve ark 2013). Kurkuminin çok fazla terapötik etkisi bilinmesine rağmen bunlar içerisindeki en önemlisi antioksidan ve antienflamatuvar etkileridir (Aggarwal ve Harikumar 2009, Gupta ve ark 2013).

Kurkuminoidler, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından “Genel Olarak Güvenli Olarak Tanındı” (GRAS) olarak onaylanmış (Gupta ve ark 2013) ve 4000-8000 mg / gün dozlarda bile klinik denemelerde iyi tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri gösterilmiştir (Basnet ve Skalko-Basnet 2011).

1.3.1. Kimyasal Yapısı

Kimyasal olarak kurkumin her halkada bir metoksi ve bir hidroksil grubu içeren iki aril halkasına sahip diferuloilmetandır. Aromatik halkaların biri ya da ikisinde değişken sayıda metoksi veya hidroksil grubu bulunan bu omurgaya ait analoglara kurkuminoitler denir (Lee ve ark 2013).

Kurkuminin IUPAC adı (1E, 6E)-1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil-1,6-heptadien-3,5-dion), kimyasal formülü $C_{21}H_{20}O_6$ ve moleküler ağırlığı 368.38'dir. Simetrik bir molekül olan kurkuminin yapısında üç kimyasal madde vardır. Bunlar α , β -doymamış β -diketon parçasından oluşan yedi karbonlu bir bağlayıcı ile bağlanmış o-metoksi fenolik gruplar içeren iki aromatik halka sistemidir (Şekil 1.12) (Vellampatti ve ark 2018).



Şekil 1.12. Kurkuminin moleküler yapısı (Vellampatti ve ark 2018).

1.3.2. Kurkuminin Etki Mekanizması

Kurkumin'in farmakokinetik ve biyoyararlanım çalışmaları, zayıf emilimini ve vücuttan hızla atıldığını ve çok yüksek dozlarda bile güvenli olduğunu ortaya koymuştur (Dei Cas ve Ghidoni 2019). Kurkumin oral yoldan ve intraperitonal olarak ratlara uygulandığı zaman, büyük bir kısmı dışkıda değişmeden atılmıştır. Ayrıca, sıçanlara intravenöz ve intraperiton verildiğinde kurkumin safrada ortaya çıktığı da gözlenmiştir (Prasad ve ark 2014). Yapılan çalışmalarda karaciğerin kurkumin metabolizmasından sorumlu ana organ olduğunu bildirilmektedir (Hoehle ve ark 2006).

Kurkuminin, antiviral (Moghadamtousi ve ark 2015), antialerjik (Kurup ve ark 2007), antikanserojenik (Anand ve ark 2008), hem gram negatif hemde gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe etmesinden dolayı antibakteriyel (Tyagi ve ark 2015) ve antioksidatif (Marchiani ve ark 2014) ve antienflamatuar (Panahi ve ark 2019) özellikleri sayesinde çeşitli nörolojik, kardiyovasküler (Mayanglambam ve ark 2010) ve metabolik (Khataylou ve ark 2020) hastalıklara karşı koruyucu etkinliği bulunmaktadır.

Kurkuminin oksidatif stres üzerine etkisi

Kurkuminin, metal şelatlama, radikal ve hidrojen peroksit temizleme gibi antioksidan özellikleri ile vücudu reaktif oksijen türlerinden ve DNA'ya zarar verebilecek diğer serbest radikallerden hücreyi koruduğu bildirilmektedir (Motterlini ve ark 2000, Manikandan ve ark 2004). Kurkuminin, antioksidan ve reaktif radikalleri temizleme aktivitesi serbest hidroksil grubundan H-atomunun ayrılması ile gerçekleştiği ve 'süper antioksidan' özelliğinin fenolik gruptan H-atomu vermesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Ak ve Gülçin 2008).

Kurkuminin serbest radikallere etkisi birkaç farklı mekanizma ile gerçekleştirilmektedir. ROS ve reaktif azot türleri (RNS) gibi farklı serbest radikalleri temizlerken (Menon ve Sudheer 2007); serbest radikallerin nötürleştirilmesinde aktif olan GSH, CAT ve SOD enzimlerinin aktivitesini düzenlemektedir (Lin ve ark 2007, Marchiani ve ark 2014). Ayrıca, lipoksijenaz/ siklooksijenaz (COX-2) ve ksantin hidrojenaz / oksidaz gibi ROS üreten enzimleri de inhibe etmektedir (Lin ve ark 2007). Bunun yanı sıra, kurkumin, lipofilik bir bileşik olamsından dolayı peroksil radikallerde etkili bir temizleyicisi ve zincir kırıcı bir antioksidan olarak da kabul edilmektedir (Priyadarsini ve ark 2003). Kurkuminin ayrıca demir kaynaklı lipid peroksidasyonunun güçlü bir inhibitörü olduğu ileri sürülmektedir (Shin ve ark 2005).

İn vivo çalışmalar kurkuminin, hedef dokulardaki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların seviyelerini düzenleyerek etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Manikandan ve ark 2004, Calabrese ve ark 2008, Naik ve ark 2011). Rat miyokardında kurkumin ile yapılan çalışamalar, serbest radikallerin oluşmasını inhibe ettiğini ve SOD, CAT ve GPx seviyelerini arttırdığını ortaya koymuştur (Manikandan ve ark 2004, Naik ve ark 2011).

Kurkumin, çeşitli fonksiyonel gruplara sahip çok amaçlı bir antioksidandır. Fenolik birimler, β -diketon, çift bağlar ve fenil halkalarındaki metoksi ikameleri, antioksidan aktivitesine katkıda bulunur. Kurkuminin antioksidan özelliklerinin, fenolik olmayan analogların aktivitesinin eksikliği ile fenolik grubun aktivitesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (Barclay ve ark 2000). Kurkuminin antioksidan aktivitesi, aynı zamanda Cu^{2+} ve Fe^{2+} redoks aktif metallerini bağlama yeteneğine de dayandırılmaktadır (Bernabé-Pineda ve ark 2004, Jiao ve ark 2006). Glikosile edilmiş türevlerin, demir redoks döngüsü tarafından üretilen oksijen aktif türlerin üretimini ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek serbest radikal temizleyicileri görevi gördüğü kanıtlanmıştır (Arezzini ve ark 2004, Ferrari ve ark 2009).

Kurkuminin antienflamtuvar etkisi

Anti-inflamatuvar özellikleri, otoimmün hastalıkların modülasyonu ve organların dokularına zarar gelmesinin önlenmesi için, karaciğer ve cilt gibi birkaç farklı organda kesin olarak belirlenmiştir (Agrawal ve ark 2015, Koop ve ark 2015). Kurkuminin anti-inflamatuvar etkisindeki birincil mekanizma, monositler ve makrofajlar tarafından salınan IL-1 ve TNF- α düzeyini azaltmaktır (Akbik ve ark

2014, Kang ve ark 2016). Ayrıca, kurkumin, inflamatuvar yanıtın başlangıcında yer alan birçok genin düzenlenmesinden sorumlu olan proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivitesini inhibe eder. NF- κ B aktivasyonunun baskılanması, COX-2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentazının aşağı regülasyonuna neden olarak inflamasyon sırasında vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) haberci RNA ve mikrovasküler anjiyogenezin regülasyonunu önlediği bildirilmektedir (Panahi ve ark 2019).

Kurkuminin karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisi

Kurkumin, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra sitoprotektif süreçlerin önemli bir aracı olan hema oksijenaz 1 (HO-1)'in reseptör sayısını artırarak da karaciğer koruyucu etkisini gösterdiği ifade edilmektedir (Bao ve ark 2010). Kurkuminin karaciğer hasarı oluşturulan deney hayvanlarında AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerini azalttığı ifade edilmektedir (Mohammed ve ark 2021). Kim ve ark (2018) nefrotoksisite oluşturulan ratlarda oral kurkuminin uygulamasının serum AST, ALT, BUN, üre ve ürik asit düzeylerini önemli derecede düşürdüğünü bildirmektedirler (Kim ve ark 2018).

1.3.3. Kurkuminin Aflatoksikozise Karşı Koruyucu Etkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kurkuminin aflatoksikozise karşı koruyucu etkisini aşağıdaki mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirdiği bildirilmektedir (Mohajeri ve ark 2018).

- DNA lezyonlarına, lipid peroksidasyonuna, ROS, GSH tükenmesine karşı antioksidan etkisiyle,
- Aflatoksinlerin CYP450 izozimlerinin aracılık ettiği aktif epoksit türevlerine biyotransformasyonu üzerindeki inhibitör etkisiyle
- TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üzerindeki immünomodülatör etkisiyle.

Kurkumin antioksiadan kapasiteyi artırarak AFB₁ kaynaklı toksisiteyi önleyebildiği bildirilmektedir (El-Agamy 2010, El-Bahr 2015). Aflatoksikozsite meydana gelen artmış DNA sentezinin sonucu olan zararlı addükt oluşumunun azaltılması ve protein içeriğinin düzeltilmesinde kurkuminin etkin olduğu yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir (El-Bahr 2015). Kurkuminin, AFB₁ 'in neden olduğu

hipoproteinemiye karşı olumlu etkileri, lipid peroksidasyon ürünlerini (örneğin TBARS) inhibe etmesi ve aflatoksikoziste meydana gelen hücresel ve moleküler seviyede toksisiteyi korumasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sharma ve ark 2011, El-Bahr 2015)

Kurkuminin oksidatif enzimleri baskılayarak, antioksidan seviyeyi normalleştirerek ve metal iyonlarını şelatlayarak reaktif oksijen tülerini temizleyebilme kabiliyeti sayesinde AFB₁ 'in neden olduğu oksidatif hasara karşı iyileştirici etkisi olduğu bildirilmektedir. (Wei ve ark 2006). Ayrıca kurkumin, SOD ve GPx gibi gen ekspresyonunun up-regülasyonu ile antioksidan durumu düzeltebilir (Yarru ve ark 2009).

Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) / HO-1 sinyal yolu, savunma sisteminde AFB₁ kaynaklı inflamasyona, oksidatif strese ve toksisiteye karşı çok önemli bir rol oynar (Li ve ark 2014). Li ve ark (2019) AFB₁ uygulanan broilerlerde kurkuminin inflamasyona ve oksidatif strese karşı koyma için Nrf2/ HO-1 sinyal yolunun reseptör sayısını artırdığı bildirilmektedir. Nitekim Muhammad ve ark (2018) kurkuminin IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri baskılayarak karaciğer hücrelerinde AFB₁'in neden olduğu inflamasyonu iyileştirdiğini öne sürmüşlerdir.

Yukarıda bahsedilen literatür bilgilerin doğrultusunda ratlara oral olarak AFB₁ uygulaması ile oluşturulan kronik aflatoksikozise karşı kurkuminin bazı karaciğer enzimleri, sitokinler ile böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırmada, 2 haftalık (34-36 gr) 38 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Hayvan materyali Selçuk Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmaya başlamadan önce hayvanların genel sağlık durumları gözden geçirilerek, canlı ağırlıkları belirlendi ve ortalama canlı ağırlıklarına göre beş gruba ayrıldı.. Ratlar araştırma süresi boyunca (60 gün), plastik rat kafeslerinde, 12/12 gece-gündüz ışık periyodunda, 23±2°C oda sıcaklığında, %50±10 nisbi nemli ortamda, ad-libitum olarak barındırıldı. Ratlar her zaman içebilecekleri şekilde önlerinde (~50 ml/gün/sıçan) günlük taze su burunduruldu.

Araştırma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 12.09.2018 tarihinde 2018-29 nolu kararı ile onaylanmıştır. (Ek:1).

Çizelge 2.1. Yem bileşenleri.

Analiz sonuçları			
Kuru Madde (En az)	% 88	Demir (En az, mg/kg)	300
Ham Protein (En az)	% 23	Manganez (En az, mg/kg)	10
Ham Selüloz (En çok)	% 7	Çinko (En az, mg/kg)	4
Ham Kül (En çok)	% 8	İyot (En az, mg/kg)	1,3
HCl'de Çözünmeyen Kül	% 2	Lisin (En az)	% 1
Ham yağ (En az)	% 6	Methionin (En az)	% 0,3
Metabolik Enerji	2600	Vitamin A (En az, IU)	400
Tuz (NaCl, En az)	% 1	Vitamin D (En az, IU)	300
Kalsiyum (En az)	% 1	Vitamin E (En az, mg/kg)	30
Fosfor (En az)	% 0,9	Vitamin K (En az, mg/kg)	1
Potasyum (En az)	% 0,5	Vitamin B2 (En az, mg/kg)	5
Sodyum (En az)	% 0,5	Vitamin B12 (En az, mg/kg)	0,02
Magnezyum (En az, ppm)	200	Demir (En az, mg/kg)	300

2.2. Yöntem

Araştırma süresi boyunca ratlar, Kontrol (K), Dimetilsülfoksit (D), Kurkumin (Kur), Aflatoksin B1 (AF) ve Aflatoksin B1+Kurkumin (AF +Kur) olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Grup I (K) (n=6): Bu gruptaki hayvanlara deneme süresi boyunca herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup II (D) (n=6): Hayvanlara 60 gün süresince %10'lık DMSO günlük olarak oral yolla verildi.

Grup III (Kur) (n=6): Hayvanlara 60 gün süresince %10'lık DMSO'da çözdürülen 300 mg/kg kurkumin (Sigma-C1386) günlük olarak oral yolla verildi.

Grup IV (AF) (n=10): Hayvanlara 60 gün süresince %10'lık DMSO'da çözdürülen 250 µg/kg aflatoksin B1 (Acros Organics-227340100) günlük olarak oral yolla verildi.

Grup V (AF+Kur) (n=10): Hayvanlara 60 gün süresince %10'lık DMSO'da çözdürülen 250 µg/kg aflatoksin B1 (Acros Organics-227340100) ve %10'lık DMSO'da çözdürülen 300 mg/kg kurkumin (Sigma-C1386) günlük olarak oral yolla verildi.

Deneme 60. Gün boyunca sürdürüldü. 60. Günü sonunda bütün gruptaki hayvanlardan genel anestezi altında (Ksilazin 10mg/kg ve Ketamin 5mg/kg) kardiyak punksiyon ile kalpten yeterli oranda kan alındı. Alınan kanlar EDTA'lı (Vacusera- K3 EDTA-236619) ve serum (BD Vacutainer SST™ II Advance-367953) tüplerine konularak +4°C 'de 4500 devirde 10 dakika (Hettich Universal 32R) santrifüj edildi. Serum ve plazma örnekleri ependorf tüplere konularak analiz zamanına dek -80°C 'de muhafaza edildi.

2.2.1. Serum MDA, GSH ve SOD Düzeylerinin Tayini

Çalışmadan elde edilen serumlarda MDA, GSH ve SOD düzeyleri ELİSA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Hayvanlardan elde edilen ve -80°C de saklanan serum örneklerinde MDA, GSH ve SOD düzeyleri çift antikor sandviç

ELISA prensibine uygun olarak belirlendi. Ölçümü hedeflenen MDA [Rat Malondialdehyde ELISA kit, (Kat. No: E0156Ra), Bioassay Technology Laboratory, China], GSH [Rat Malondialdehyde ELISA kit, (Kat. No: E1101Ra), Bioassay Technology Laboratory, China] ve SOD [Rat Malondialdehyde ELISA, (Kat. No: E0168Ra), Bioassay Technology Laboratory, China], düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanarak ürün kataloğunda belirtilen yöntemler doğrultusunda yapıldı. Spektrofotometrik ölçümler ELx800 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, ABD) cihazı kullanılarak 450 nm dalga boyunda olacak şekilde gerçekleştirildi. Linear regresyon denklemi kullanılarak OD değerleri ile standart konsantrasyonları arasındaki ilişki her bir kit için Microsoft Excel programı ile ayrı ayrı standart eğrileri çizilerek elde edildi.

2.2.2. Serum Sitokin Düzeylerinin Tayini

Çalışmadan elde edilen serumlarda IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Hayvanlardan elde edilen ve -80°C de saklanan serum örneklerinde sitokin düzeyleri çift antikor sandviç ELISA prensibine uygun olarak belirlendi. Ölçümü hedeflenen pro-inflamatuar sitokinlerden IL-1 β [Rat IL-1 β ELISA kit, (Kat.No: BMS630), Thermo Fisher Scientific Inc., ABD], IL-6 [Rat IL-6 ELISA kit, (Kat.No: BMS625), Thermo Fisher Scientific Inc., ABD], TNF- α [Rat IL-6 ELISA kit, (Kat.No: BMS622), Thermo Fisher Scientific Inc., ABD] seviyeleri ELISA okuyucusunda (ELx800, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, ABD) tespit edildi. Kit prosedürüne uygun olarak, ölçülmesi amaçlanan sitokinlere özgü monoklonal antikorlarla kaplanmış pleytlerin standart gözlerine uygun şekilde sulandırılmış standartlar, örnek gözlerine belirtilmiş olan miktarda serum numuneleri ilave edildikten sonra biotinle işaretlenmiş spesifik antikor ve Streptavidin-HRP konjugatı ilave edildi. Pleytlerin üzeri steril bantla kapatıldıktan sonra hafifçe çalkalandı ve 37°C de 60 dk inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi sonunda steril bantlar kaldırıldı ve her bir gözün içerisindeki sıvılar boşaltılarak daha önceden hazır halde bulunan yıkama solüsyonu ile bütün gözler 5 defa yıkandı. Substrat solüsyonu (tetrametil-benzidin) ilave edildikten sonra karanlık ortamda 37 °C de 10 dk. inkübasyona bırakıldı. Son olarak her bir pleyt gözüne stop solüsyonu ilave edildikten sonra 5 dk içinde 450 nm dalga boyunda ELISA reader cihazında (ELx800, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, ABD) sonuçlar okundu. Linear regresyon denklemi

kullanılarak OD değerleri ile standart konsantrasyonları arasındaki ilişki her bir kit için Microsoft Excel programı ile ayrı ayrı standart eğrileri çizilerek elde edildi. Standart eğri grafiklerinden elde edilen regresyon denklemleri kullanılarak örneklerin yer aldığı gözlerde okunan OD değerleri, sitokin konsantrasyon miktarlarına dönüştürüldü.

2.2.3. Karaciğer Enzimleri ve Böbrek Fonksiyon Testlerinin Tayini

Analiz zamanına kadar -80°C’de saklanan serumlardan ticari kitler (Siemens) kullanılarak ALT (AF143), AST (DF41A), ALP (DC150) , GGT (DF45A), BUN (DF21), rik asit (DF77) ve kreatinin (DF33B) düzeyleri Siemens CentaurXP Immunoassay System cihazında prospektuslarına uygun şekilde ölçümleri yapıldı.

2.3. İstatistiksel Analizler

Araştırma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri ve gruplar arası farklılıkların önemi belirlenmesinde SPSS 16.0 paket programı kullanılarak ortaya koyuldu. Değişkenler görsel ve analitik yöntemler aracılığıyla normal dağılıma uygunluğu incelendi. Tüm değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak gösterildi. Tek yönlü ANOVA testi ile gruplar karşılaştırıldı. Varyansların homojenliğinin belirlenmesinden sonra, p değerinin 0.05’in altında olduğu durumlarda, gruplar arası anlamlığı test etmek için ikişerli post hoc karşılaştırmalar (Tukey) ve varyans analizinde Duncan’ın Multiple Range testi kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Canlı Ağırlık Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tüm gruplardan elde edilen verilere göre uygulamanın 0. ve 60. günü canlı ağırlık ortalamalarına ait veriler Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Gruplar	0. Gün canlı ağırlık ortalamaları (g)	60. Gün canlı ağırlık ortalamaları (g)
K (n=6)	35,16±1,16 ^a	302,5±3,01 ^c
Kur (n=6)	35,33±0,5 ^a	304,83±2,06 ^c
D (n=6)	34,4±1,87 ^a	300,83±1,94 ^c
AF (n=10)	35,2±1,75 ^a	275,4±3,02 ^a
AF+Kur (n=10)	34,4±1,78 ^a	293,9±3,178 ^b

a,b,c; One-way ANOVA ve sonrasında yapılan post-hoc Duncan testine göre her sütundaki ortak harfi taşımayan değerler arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$). **K**: Kontrol grubu, **Kur**: Kurkumin grubu, **D**: DMSO grubu **AF**: Aflatoksin grubu, **AF+Kur**: Aflatoksin ve Kurkumin grubu

Deneme sonunda elde edilen veriler incelendiğinde 60. gün canlı ağırlık ortalamalarının AF grubunda diğer dört deneme grubuna göre (K, Kur, D ve AF+Kur) istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kurkumin uygulamasından sonra ise AF+Kur grubundan elde edilen 60. gün canlı ağırlık ortalaması AF grubundan önemli derecede yüksek olduğu belirlenirken ($p<0.05$), K ve Kur grubundaki değerlerden istatistiksel olarak düşüktü ($p<0.05$) (Çizelge 3.1).

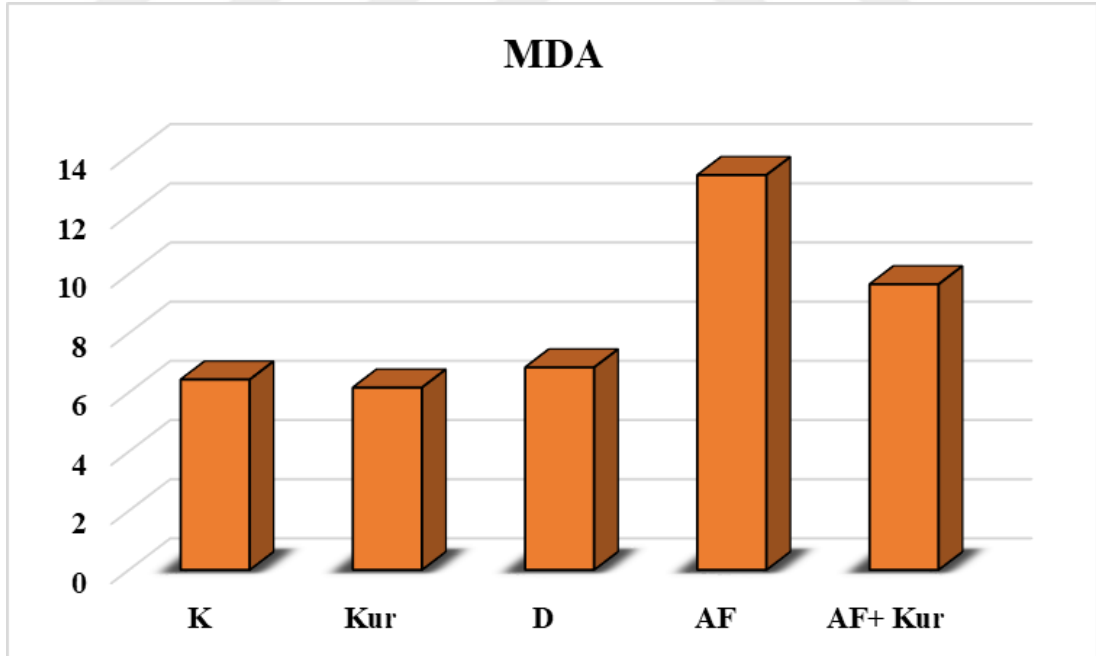
3.2. MDA, GSH ve SOD Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tüm gruplardan elde edilen MDA, GSH ve SOD parametre düzeylerine ait veriler Çizelge 3.2 ve grafik 3.1 – 3.3 'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Oral olarak Aflatoksin B₁ uygulanan ratlarda kurkuminin oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi üzerine etkisi ($\bar{X} \pm \text{SEM}$).

Gruplar	MDA (nmol/ml)	GSH (mg/l)	SOD (ng/ml)
K (n=6)	6.43±0.68 ^c	5.24±0.43 ^a	12.73±0.63 ^a
Kur (n=6)	6.16±0.40 ^c	5.65±0.40 ^a	13.88±0.97 ^a
D (n=6)	6.84±0.57 ^c	5.12±0.57 ^a	12.30±0.82 ^a
AF (n=10)	13.34±0.54 ^a	3.28±0.35 ^b	5.67±0.51 ^c
AF+Kur (n=10)	9.65±0.44 ^b	4.71±0.41 ^a	9.51±0.82 ^b

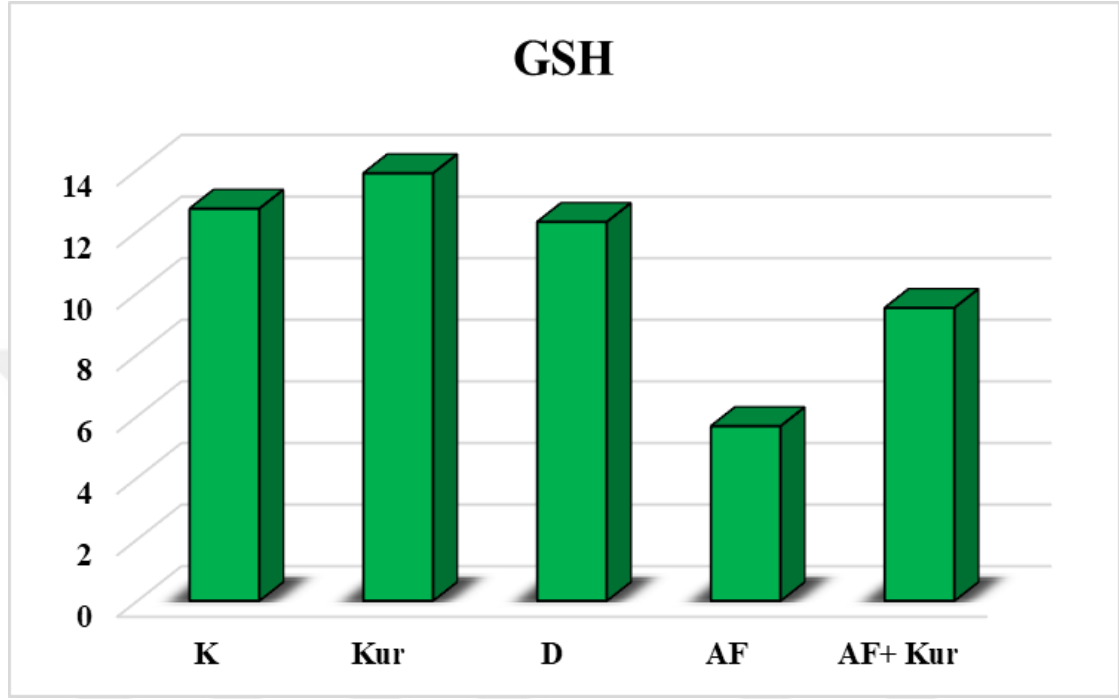
a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p<0,05$). **K:** Kontrol grubu, **Kur:** Kurkumin grubu, **D:** DMSO grubu **AF:** Aflatoksin grubu, **AF+Kur:** Aflatoksin ve Kurkumin grubu



Grafik 3.1. Gruplara göre MDA düzeyleri (nmol/ml).

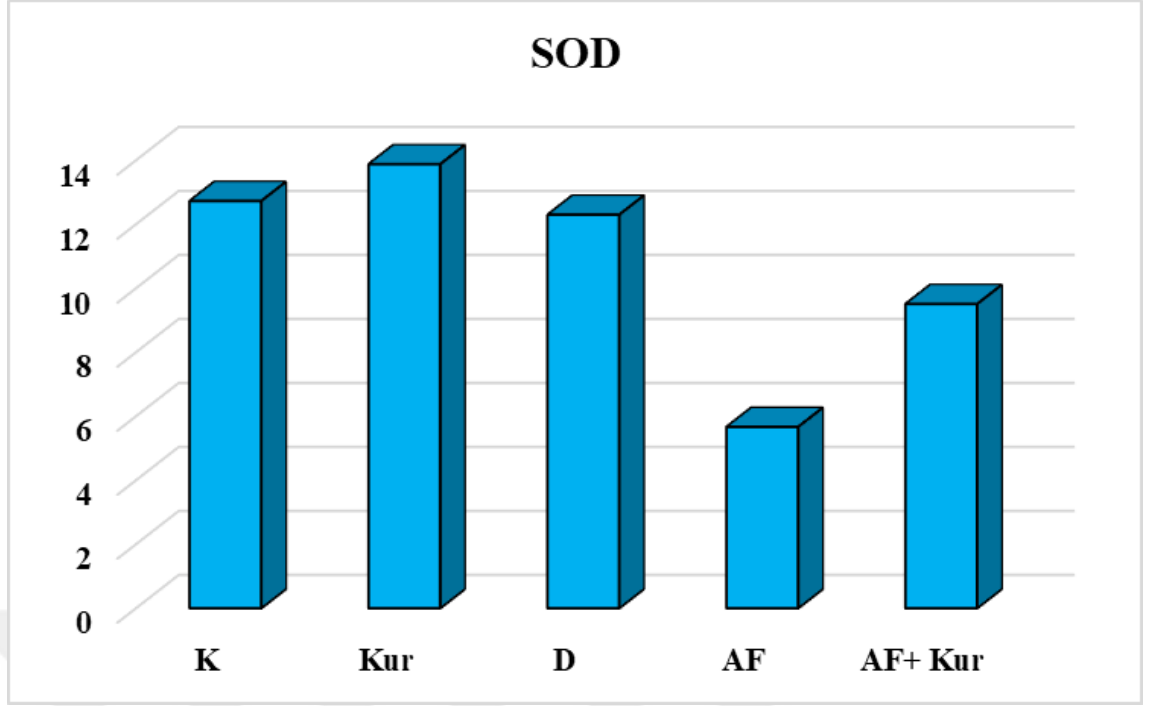
Deneme sonunda elde edilen veriler incelendiğinde lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeyinin AF grubunda diğer dört deneme grubuna göre (K, Kur, D ve AF+Kur) istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Kurkumin uygulamasından sonra ise AF+Kur grubundan elde edilen MDA düzeyinin AF grubundan önemli derecede düşük olduğu belirlenirken, K ve Kur grubundaki değerlerden istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.05$) (Çizelge 3.2, Grafik 3.1).



Grafik 3.2. Gruplara göre GSH düzeyleri (mg/l).

AF grubunda elde edilen GSH düzeyi, diğer dört gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük belirlendi ($p<0.05$). AF+Kur grubunda ise GSH düzeyi, AF grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmekle birlikte ($p<0.05$), diğer üç grup arasında ise (K, Kur, D) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Çizelge 3.2, Grafik 3.2).



Grafik 3.3. Gruplara göre SOD düzeyleri (ng/ml).

AF grubunun serum SOD düzeyi tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0.05$). AF+Kur grubu SOD düzeyi K grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha düşük olarak belirlenirken ($p< 0.05$), AF grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak belirlendi ($p< 0.05$) (Çizelge 3.2, Grafik 3.3).

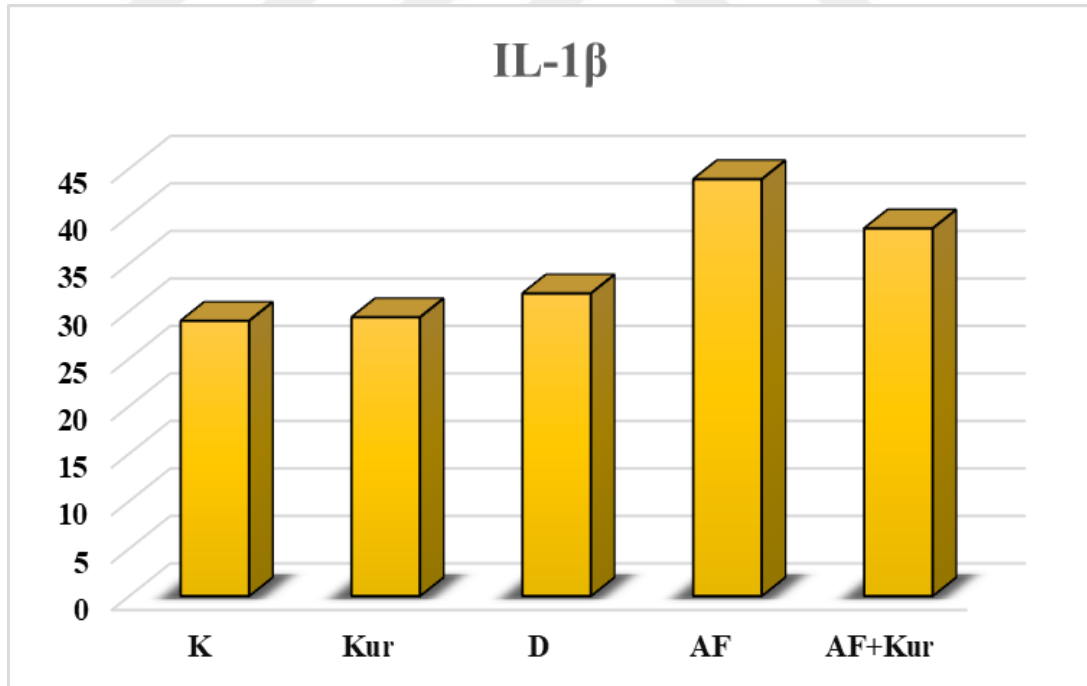
3.3. Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tüm gruplardan elde edilen IL-1 β , TNF α ve IL-6 parametre düzeylerine ait veriler Çizelge 3.2 ve grafik 3.5 – 3.7 'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Oral olarak Aflatoksin B₁ uygulanan ratlarda kurkuminin bazı pro-inflamatuar sitokinler üzerine etkisi ($X \pm SEM$).

Gruplar	IL-1 β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
K (n=6)	28,96 $\pm$ 1,87 ^b	35,03 $\pm$ 3,07 ^b	40,58 $\pm$ 2,77 ^c
Kur (n=6)	29,34 $\pm$ 1,50 ^b	33,49 $\pm$ 3,09 ^b	39,36 $\pm$ 2,61 ^c
D (n=6)	31,85 $\pm$ 1,27 ^b	33,87 $\pm$ 1,31 ^b	42,06 $\pm$ 3,72 ^c
AF (n=10)	43,87 $\pm$ 2,57 ^a	58,65 $\pm$ 3,59 ^a	64,27 $\pm$ 2,65 ^a
AF+Kur (n=10)	38,69 $\pm$ 2,00 ^a	41,28 $\pm$ 2,58 ^b	51,68 $\pm$ 3,53 ^b

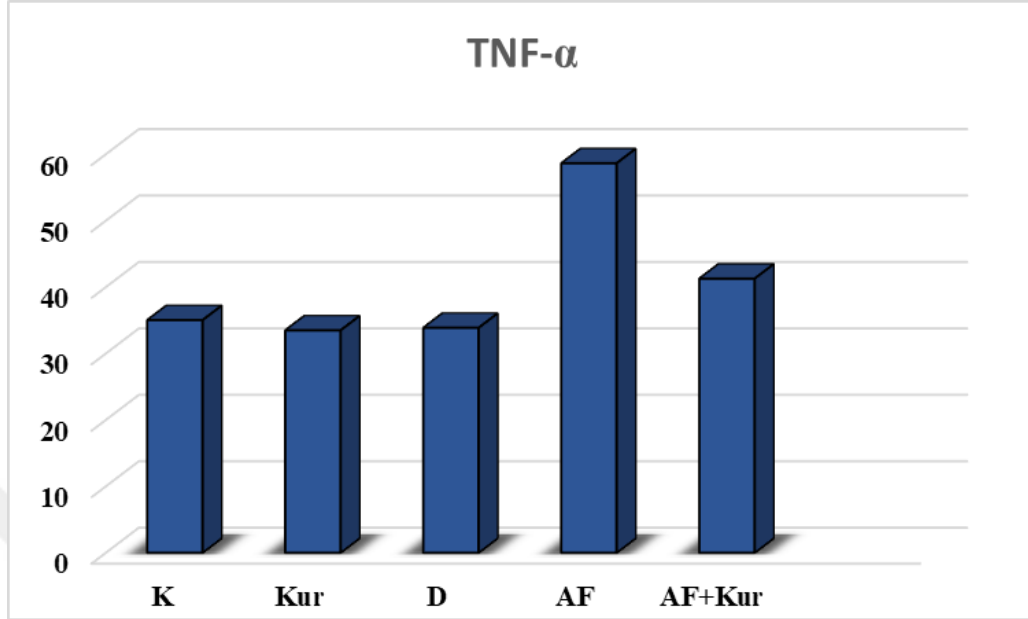
a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0,05$). **K:** Kontrol grubu, **Kur:** Kurkumin grubu, **D:** DMSO grubu **AF:** Aflatoksin grubu, **AF+Kur:** Aflatoksin ve Kurkumin grubu



Grafik 3.4. Gruplara göre IL-1 β düzeyleri (pg/ml).

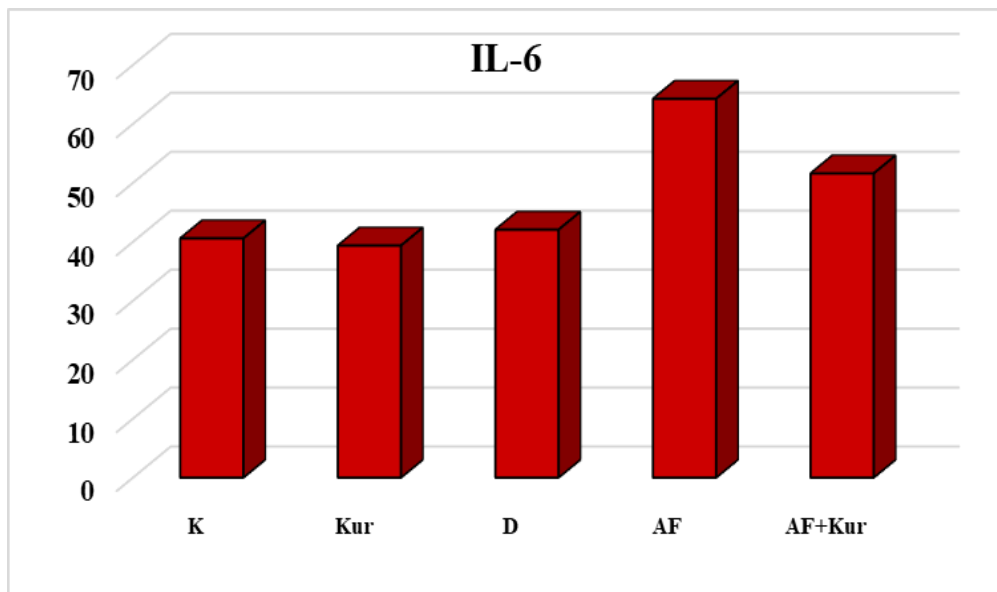
Çalışmada elde edilen veriler sitokin düzeyleri açısından incelendiğinde IL-1 β seviyesi, AF ve AF+Kur grubunda K, Kur ve D grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$). AF+Kur grubunda ise IL-1 β düzeyi, AF grubuna

göre azalma eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel olarak bu azalma anlamlı değildi ($p>0.05$) (Çizelge 3.3, Grafik 3.4).



Grafik 3.5. Gruplara göre TNF- α düzeyleri (pg/ml).

Yine Çizelge 3.3 incelendiğinde, TNF- α düzeyi AF grubunda diğer dört deneme grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. ($p<0.05$). AF+Kur grubunda ise TNF- α düzeyi AF grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olarak belirlenirken ($p<0.05$), diğer üç grup (K, Kur, D) arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. ($p>0.05$) (Çizelge 3.3, Grafik 3.5).



Grafik 3.6. Gruplara göre IL-6 düzeyleri (pg/ml).

IL-6 açısında ise gruplar arasında yapılan karşılaştırmada AF grubunda elde edilen değer diğer dört gruba göre oldukça yüksekti. ($p < 0.05$). IL-6 düzeyi AF+Kur grubunda ise AF grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmış olsa da hala diğer üç gruba göre (K, Kur, D) anlamlı düzeyde yüksekti. ($p < 0.05$). Kur, K ve D grubu arasında ise anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Çizelge 3.3, Grafik 3.6)

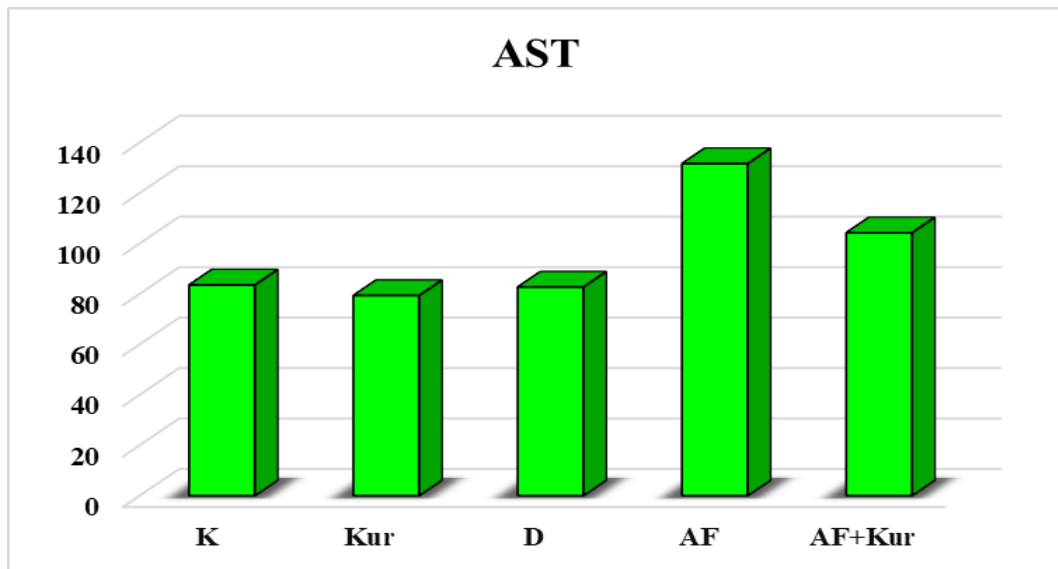
3.4. Karaciğer Enzimlerinin Karşılaştırılması

Tüm gruplardan elde edilen ALT, AST, ALP ve GGT parametre düzeylerine ait değerler Çizelge 3.4 ve grafik 3.7 – 3.10 'te gösterilmiştir

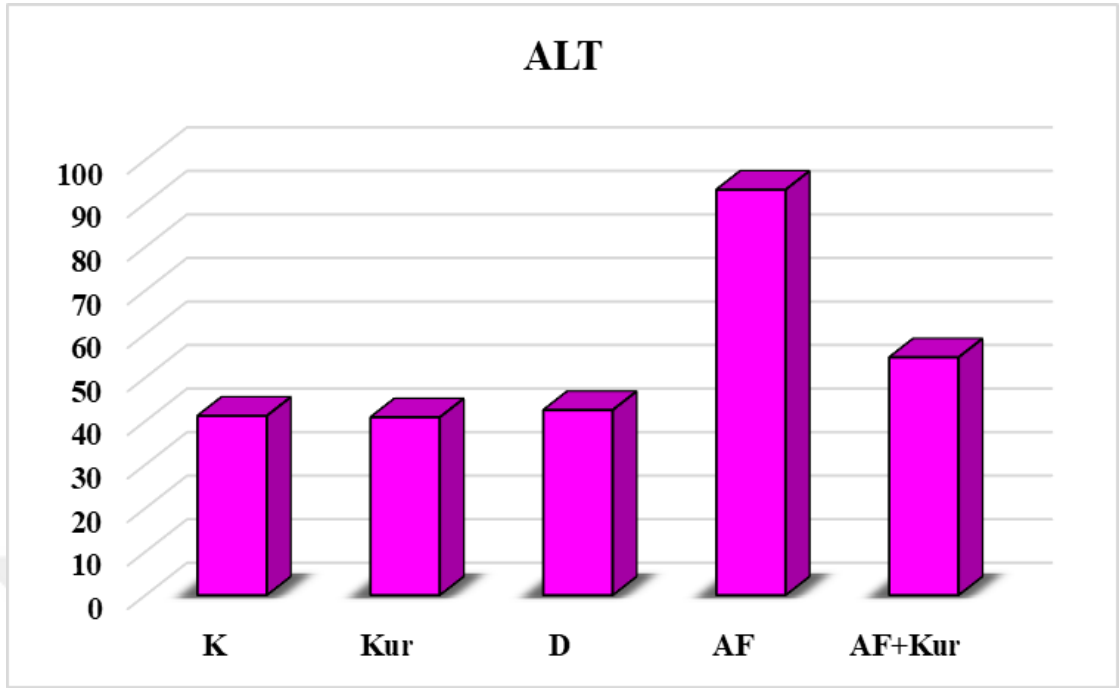
Çizelge 3.4. Oral olarak Aflatoksin B₁ uygulanan ratlarda kurkuminin karaciğer enzimleri üzerine etkisi ($X \pm SEM$)

Gruplar	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
K (n=6)	83,50±3,96 ^c	41,17±4,37 ^c	96,50±4,85 ^c	5,11±0,46 ^b
Kur (n=6)	79,33±3,88 ^c	40,83±3,84 ^c	93,83±5,19 ^c	4,94±0,64 ^b
D (n=6)	82,67±3,18 ^c	42,50±3,41 ^c	98,17±3,00 ^c	5,32±0,63 ^b
AF (n=10)	131,60±5,12 ^a	93,10±3,17 ^a	150,30±5,12 ^a	13,95±0,89 ^a
AF+Kur (n=10)	104,20±4,04 ^b	54,60±2,72 ^b	123,70±6,42 ^b	7,41±0,73 ^b

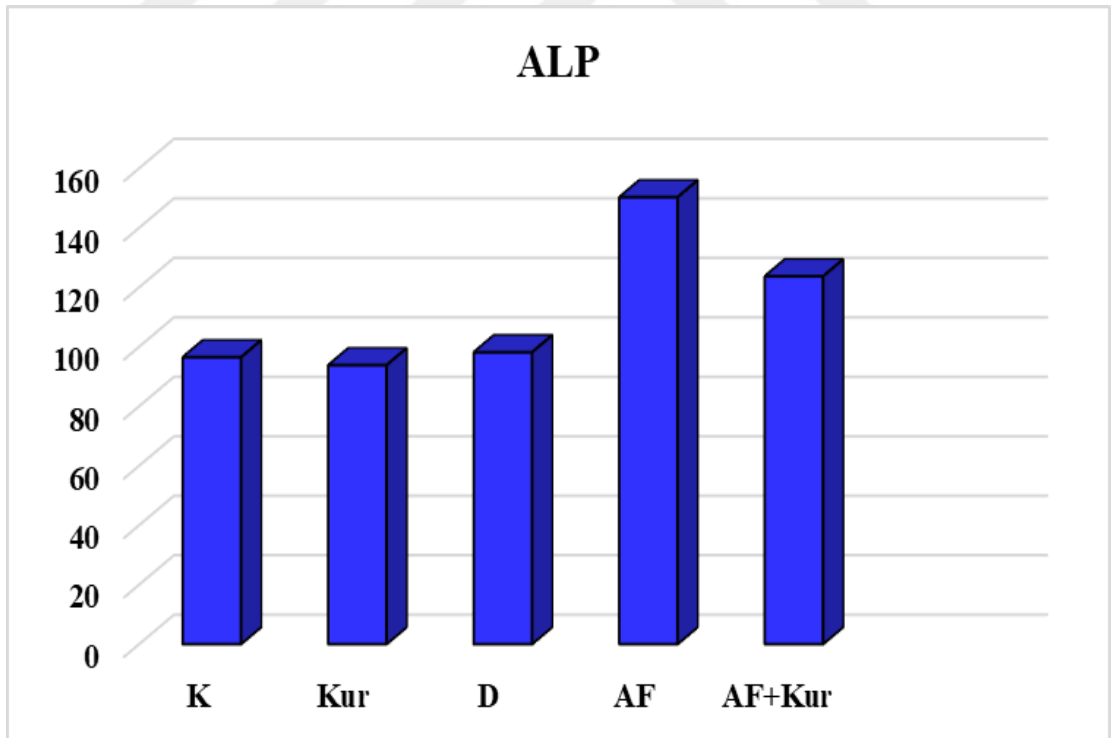
a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0,05$). **K**: Kontrol grubu, **Kur**: Kurkumin grubu, **D**: DMSO grubu **AF**: Aflatoksin grubu, **AF+Kur**: Aflatoksin ve Kurkumin grubu



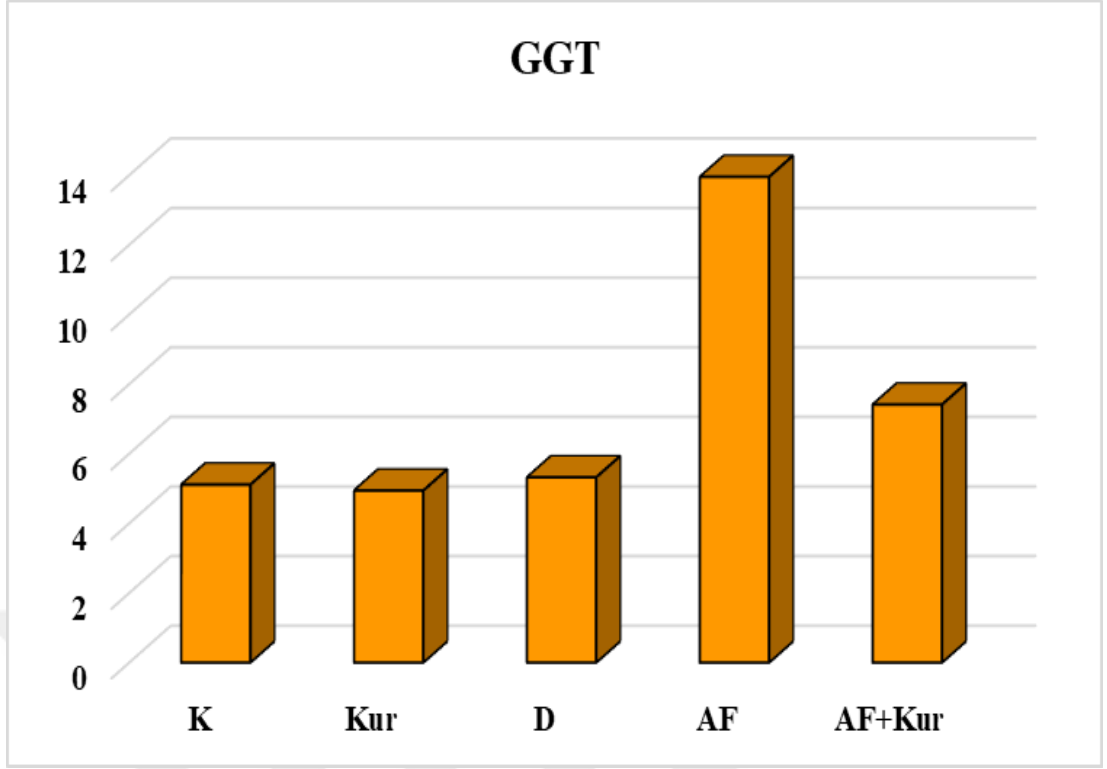
Grafik 3.7. Gruplara göre AST düzeyleri (U/L).



Grafik 3.8. Gruplara göre ALT düzeyleri (U/L).



Grafik 3.9. Gruplara göre ALP düzeyleri (U/L)



Grafik 3.10. Gruplara göre GGT düzeyleri (U/L)

Araştırmada karaciğer enzimleri açısından elde edilen bulgular incelendiğinde AF grubunda serum AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri diğer gruplarla (K, Kur, D, AF+Kur) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Afla+Kur grubu serum AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri ise AF grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kur ve DMSO gruplarından elde edilen veriler K grubu ile karşılaştırıldığında bakılan enzim düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$), (Çizelge 3.4, Grafik 3.7, 3.8, 3.9, 3.10).

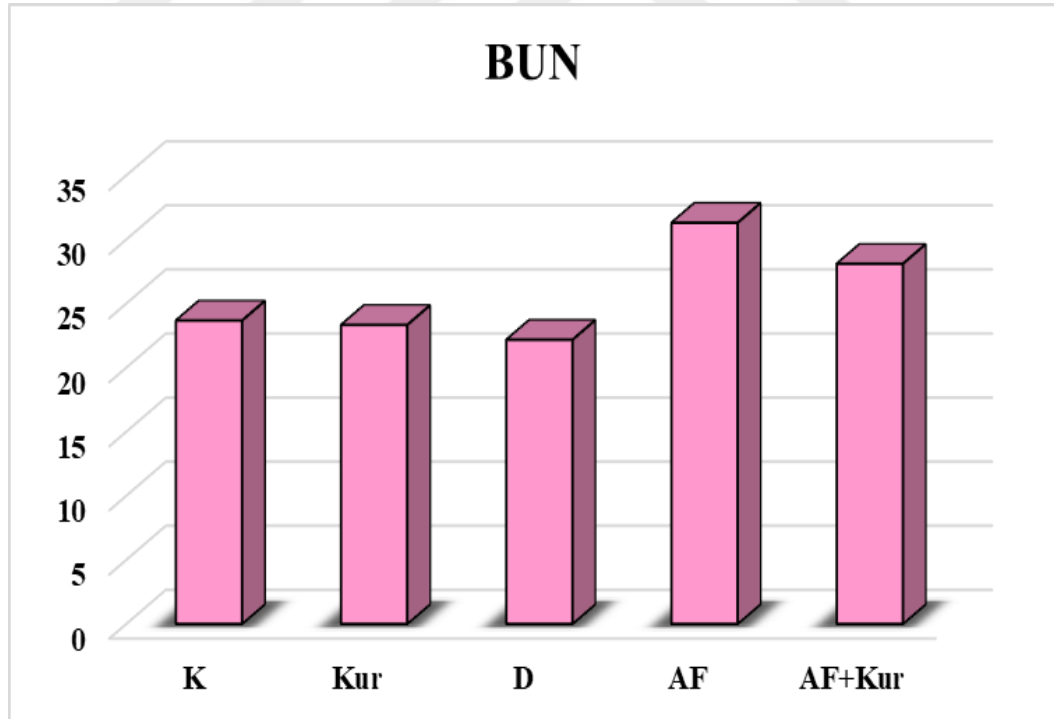
3.5. Böbrek Fonksiyon Test Bulgularının Karşılaştırılması

Tüm gruplardan elde edilen BUN, ürik asit ve kreatinin parametre düzeylerine ait değerler Çizelge 3.5 ve grafik 3.11 – 3.13 ‘te gösterilmiştir

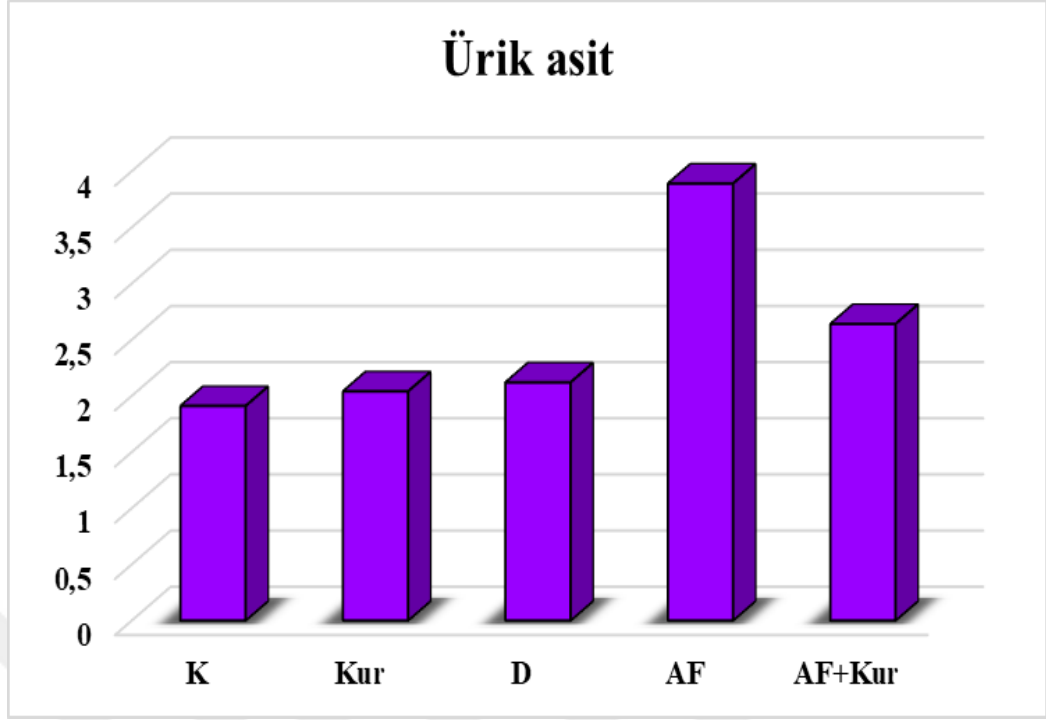
Çizelge 3.5: Oral olarak Aflatoksin B₁ uygulanan ratlarda kurkuminin böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisi ($\bar{X} \pm \text{SEM}$).

Gruplar	BUN (mg/dl)	Ürik asit (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
K (n=6)	23,67 $\pm$ 2,06 ^b	1,91 $\pm$ 0,28 ^b	0,57 $\pm$ 0,04 ^b
Kur (n=6)	23,33 $\pm$ 1,80 ^b	2,04 $\pm$ 0,21 ^b	0,54 $\pm$ 0,05 ^b
D (n=6)	22,17 $\pm$ 1,78 ^b	2,12 $\pm$ 0,21 ^b	0,61 $\pm$ 0,05 ^b
AF (n=10)	31,30 $\pm$ 1,87 ^a	3,89 $\pm$ 0,19 ^a	1,19 $\pm$ 0,13 ^a
AF+Kur (n=10)	28,10 $\pm$ 1,64 ^{ab}	2,64 $\pm$ 0,24 ^b	1,08 $\pm$ 0,19 ^a

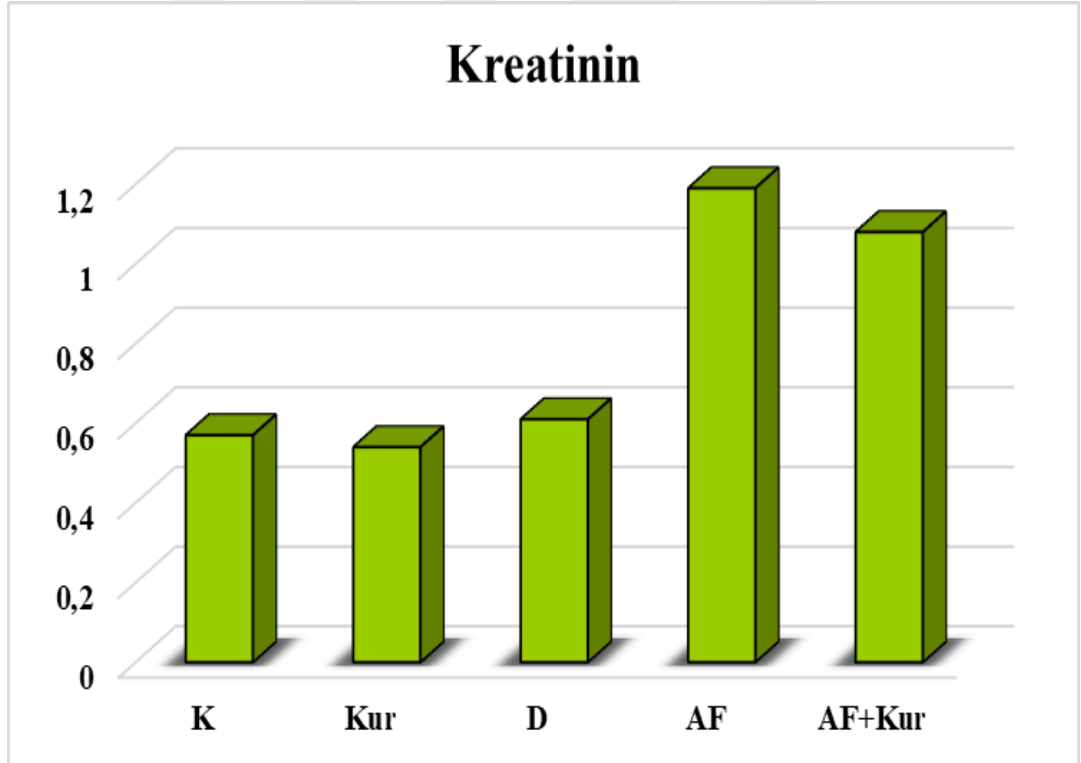
a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0,05$). **K:** Kontrol grubu, **Kur:** Kurkumin grubu, **D:** DMSO grubu **AF:** Aflatoksin grubu, **AF+Kur:** Aflatoksin ve Kurkumin grubu



Grafik 3.11. Gruplara göre BUN düzeyleri (mg/dl)



Grafik 3.12 Gruplara göre ürik asit düzeyleri (mg/dl)



Grafik 3.13 Gruplara göre kreatinin düzeyleri (mg/dl)

Çalışmada, AF grubundan elde edilen veriler incelendiğinde, BUN, Ürik asit ve Kreatinin düzeylerinin K, Kur ve D gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek

olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Yine AF+Kur grubu ile karşılaştırıldığında, AF+Kur grubundan elde edilen verilerin AF grubuna göre Kreatinin düzeyinde herhangi bir fark gözlemlenmezken ($p>0.05$) , BUN düzeyinde düşme eğilimi, ürik asit düzeyinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Kur ve D gruplarından elde edilen veriler ise K ile benzerdi. (Çizelge 3.5, Grafik 3.11, 3.12, 3.13).



4. TARTIŞMA

Aflatoksinler tüm dünyada insan sağılığını etkilemesinin yanı sıra çiftlik ve kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde akut-subakut ve kronik toksikasyonlara bağılı önemli düzeyde ekonomik kayıplara yol açan mikotoksinlerdir (Rai ve Varma 2009). Aflatoksikoziste hedef organ karaciğerdir ve bunu böbrekler takip eder. Karaciğerde hemoraji, siroz ve yağ dejenerasyonun yanı sıra pankreas, safra kesesi, akciğer ve bağırsak da etkilenmektedir (Brase ve ark 2013). Aflatoksinler oral olarak alındığında, bağırsaktan emilerek karaciğere taşınmaktadır. Bunun yanı sıra organizmada düşük dozlarda uzun süre oral olarak maruz kalındığında da tümör ve metastaz oluşumuna neden olmaktadır (Lilly 1965). Aflatoksinler, organizmada addükt oluşumu ile DNA, RNA ve protein biyosentezini inhibe ederek mutajenik etki göstermektedirler (Brase ve ark 2013). Aflatoksinlerin biyotransformasyon aşamalarını geçirdiğı karaciğerde, lipid metabolizmasını bozarak yağlanmaya, protein sentezini baskılayarak büyümenin gerilemesine ve farklı organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açtığı bilinmektedir (Tejada-Castañeda ve ark 2008, Siloto ve ark 2013). Ayrıca antioksidan enzimlerin ve antiinflamatuvar sitokinlerin aktivitesinin inhibisyonu, lipid peroksidasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin uyarılması ve hepatositlerin programlı hücre ölümüne yol açtığı bildirilmektedir (Ma ve ark 2009, Yarru ve ark 2009, Wang ve ark 2019). Aflatoksinin neden olduğu hücre ve DNA hasarı, ROS'ların artışına neden olarak, hücre zarı lipidlerinde hasara ve sonuç olarak hücre zarında akışkanlık ve geçirgenlik değişimi sonucu oksitadif hasara yol açmaktadır (Naaz ve ark 2014).

Aflatoksinle kontamine olmuş gıdalardan aflatoksinin uzaklaştırılması önemli bir problemdir. Bu yüzden aflatoksinli besinler insan ve hayvan beslenmesi için hala önemli bir problem olarak karşımıza çıkmakta ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Son yıllarda bu yönde oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla aflatoksini bağlayan ve aflatoksinin sindirim kanalından emilimini engelleyen silikatlar, zeolitler ve klinoptilolit gibi maddelerin yanı sıra glukomannan gibi biyolojik ajanlar kullanılarak detoksifikasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. Son zamanlarda doğal olarak rahatlıkla bulunabilen, kolay ulaşılabilir, minumum yan etkilere sahip ve ucuz bir terapotik ajan olan ve aynı zamanda baharat olarak yaygın kullanıma sahip zerdeçaldan elde edilen kurkumin karşımıza çıkmaktadır. Kurkumin etkin antiinflamatuvar, antioksidan, antikanserojenik, antimutajenik, antikoagülan,

antibakteriyel, antiviral ve sinir sistemini koruyucu özellikleri bulunmaktadır (El-Bahr 2015, El-Mekkawy ve ark 2020). Bu özelliklerinden dolayı bu çalışmada aflatoksinin organizmada meydana getirdiği olumsuz etkileri gidermek amacıyla kurkumin kullanımı tercih edilmiştir.

Kurkumin, aflatoksine karşı karaciğer koruyucu etkisinin antioksidan özelliklerden kaynaklandığı bildirilmektedir (García-Niño ve Pedraza-Chaverri 2014). Kurkuminin, AFB₁ kaynaklı toksikasyonunda antioksidan kapasiteyi artırarak toksikasyona karşı direnç oluşturduğu ileri sürülmektedir (El-Agamy 2010, El-Bahr 2015).

Araştırmada insan ve hayvanlarda mutajenik (Salhab ve Canelo 2011), teratojenik (Coppock ve ark 2012), karsinojenik (Kew 2013) ve hepatotoksik (Long ve ark 2018) gibi etkilerin yanı sıra immun sistem ve metabolizmada fonksiyonel bozukluklara yol açtığı bilinen (Jiang ve ark 2008) aflatoksin, ratlara oral olarak verilerek kronik aflatoksikozis oluşturuldu. Meydana gelen aflatoksikozise karşı antioksidan (Arezzini ve ark 2004, Ferrari ve ark 2009), antiinflamatuvar (Panahi ve ark 2019), antiparaziter, antifungal, antimikrobiyal (Moghadamtousi ve ark 2014), antikanserojen (Akram ve ark 2010) gibi özelliklere sahip olan kurkuminin uygulamasının etkileri belirlendi.

Araştırmada deneklere uygulanan 250 µg/kg AFB₁ (Tang ve ark 2007) ve 300 mg/kg kurkumin dozları bu konuda yapılan önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak en uygun doz ve verilme yolu belirlenmiştir (Chen ve ark 2019, Huang ve ark 2019).

Çalışma sonunda elde edilen verilen doğrultusunda AF grubunun 60. gün ortalama canlı ağırlık ortalamasının diğer deneme gruplarına (K, Kur, D ve AF+Kur) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. AF+Kur grubundan elde edilen ortalama canlı ağırlık verileri ise AF grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu gözlenirken, diğer gruplara göre hala düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Çizelge 3.1)

AFB₁'in, IL-6 ve kortizol seviyesinin artmasına yol açarak (Barber ve ark 2004) enerji dengesini ve vücut ağırlığı artışını doğrudan etkileyen leptin seviyesini azaltarak kilo kaybına neden olabileceği düşünülmektedir (Abdel-Wahhab ve Aly 2003, Monalisa 2015). Bunun yanı sıra AFB₁'in özellikle büyümeyi teşvik edici gen olan insülin benzeri büyüme faktörü-1'in aşağı regülasyonuna yol açarak canlı ağırlık üzerine gözlenen negatif etkiye yol açabileceği de düşünülmektedir (Huff ve ark 1988). Nitekim elde ettiğimiz bulgular AFB₁'in canlı ağırlık üzerine etkisini gösteren daha önce yapılan çalışmalarla uyum içerisindedir (Gowda ve ark. 2008, Devreese ve ark 2013, Muhammad ve ark 2017).

Çalışma sonunda elde edilen veriler incelendiğinde AF grubunun serum MDA düzeyinin diğer deneme gruplarına (K, Kur, D ve AF+Kur) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). AF+Kur grubundaki MDA düzeyi AF grubuna göre önemli düzeyde azalış gösterirken ($p<0.05$) hala diğer gruplara göre (K, Kur, D) yüksekti ($p<0.05$). AF grubundan elde edilen GSH ve SOD düzeyleri ise diğer deneme gruplarının tamamından anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. ($p<0.05$) AF+Kur grubundan elde edilen GSH ve SOD düzeylerinin ise AF grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli düzeyde yükseldiği gözlenirken, diğer gruplara göre hala düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Çizelge 3.2, Grafik 3.2, 3.3, 3.4).

Brahmi ve ark (2011), yapmış oldukları çalışmada 15 ve 30 gün boyunca 250 µg/kg vücut ağırlığında AFB₁ verdikleri farelerde MDA düzeyinin kontrol grubuna göre özellikle 30. gün de önemli derecede yükseldiğini bildirmektedirler. Nili-Ahmadabadi ve ark (2011), farelere 2mg/kg AFB₁ intraperitoneal olarak uygulamış ve karaciğer MDA seviyesini kontrol grubuna göre yüksek, GSH düzeyini ise düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Kanbur ve ark (2011), yaptıkları çalışmada 1250 µg/kg vücut ağırlığında oral AFB₁ uyguladıkları farelerde karaciğer, akciğer, böbrek, kalp ve dalakta MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, SOD ve GSH düzeylerinin ise önemli derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Dönmez ve Keskin (2008), 70 boyunca 125 ppb AFB₁ ile kontamine yemle beslenen tavşanlarda plazma MDA düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek

düzeyde olduğunu, GSH ve SOD düzeylerinin ise kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyede olduğunu belirtmişlerdir.

Karabacak ve ark (2015), günlük 400 mg/kg vücut ağırlığında 28 gün boyunca sadece AFB₁ uyguladıkları ratlarda kontrol grubuna göre plazma MDA düzeyinde önemli bir artış saptamışlardır. Abdel-Wahhab ve ark (2020), ratlarda 80 µg/kg AFB₁ uygulayarak yaptıkları çalışmada karaciğer ve böbrek MDA düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, SOD düzeylerinin ise karaciğerde düşük düzeyde olduğunu göstermişlerdir.

Abdel-Wahhab ve ark (2020), yaptıkları başka bir çalışmada oral olarak 80 µg/kg vücut ağırlığında AFB₁ verdikleri ratlarda karaciğer ve böbrek MDA düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, her iki organda da SOD düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aleissa ve ark (2020), 50 µg/kg intraperitoneal AFB₁ uygulanan ratlarda karaciğer MDA düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, GSH ve SOD düzeylerinin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Deng ve ark (2020), 6 gün boyunca 2 mg/kg intraperitoneal AFB₁ uyguladıkları ratlarda serum MDA düzeyinin kontrol grubuna göre önemli derecede arttığını, karaciğer SOD ve GSH düzeylerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Ji ve ark (2020), 21 gün boyunca 200 mg/kg vücut ağırlığında intraperitoneal AFB₁ uyguladıkları ratlarda serum MDA düzeyinin kontrol grubuna kıyasla AFB₁ grubunda daha yüksek olduğunu, GSH ve SOD düzeylerinin ise daha düşük düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir.

Lipid peroksidasyonun en önemli göstergesi olan MDA düzeyinin aflatoksikozis oluşturulan grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde artması aflatoksikozisin oksidatif strese yol açması bakımından beklenen bir durumdur. Nitekim çalışmadan elde edilen bu bulgu bu konuda yapılan birçok araştırmayı destekler niteliktedir (Dönmez ve Keskin 2008, Brahmi ve ark 2011, Kanbur ve ark 2011, Nili-Ahmadabadi ve ark 2011, Karabacak ve ark 2015, Abdel-Wahhab ve ark 2020, Abdel-Wahhab ve ark 2020, Aleissa ve ark 2020, Deng ve ark 2020, Ji ve ark 2020). AFB₁ toksisitesi ve pro-oksidan potansiyeli arasındaki ilişki, karaciğer enzim sistemleri aracılığıyla AFB₁ metabolizması sırasında •OH, süperoksit anyonu (O₂⁻) ve H₂O₂ gibi ROS oluşumundan kaynaklanmaktadır (Shen ve ark 1995). AFB₁ 'in,

dolaylı olarak oksidatif membran fosfolipidlerine saldırarak farklı mutajenik aldehitler salan ROS üretimi yoluyla meydana gelen oksidatif stres ile DNA hasarını indüklediği bildirilmektedir (Benkerroum 2020). Yapılan çalışmalar ayrıca AFB₁ 'e maruz kalma sonucu aldehitlerin hücresel mikrozomlar, çekirdek ve mitokondrilerde biriktiğini ve onlara zarar verdiğini göstermektedir (Shen ve ark 1994). Bu çalışmada da aflatoksikozis oluşturulan grupta MDA düzeyindeki yükselmenin antioksidan savunma sistemi tarafından tolare edilemeyen serbest radikal oluşumundan kaynaklabileceğini akla getirmektedir. Nitekim MDA düzeyindeki artış antioksidan savunma sisteminde meydana gelen yetersizlik veya serbest radikal artışından kaynaklanan lipid peroksidasyonun bir kanıtı sayılabilir (Choi ve ark 2010).

GSH ve GSH ile ilişkili enzimatik sistemler detoksifikasyon süresince hücrelerin kullandığı (tükettiği) en etkin antioksidanlardan birisidir (Rauhala ve ark 2005, Aquilano ve ark 2014). Hücresel GSH'ın mevcudiyetine ve GST alt sınıflarının aktivasyonuna bağlı olarak GSH konjugasyon mekanizması, memelilerin karaciğerinde AFB₁ inaktivasyonunun önde gelen yolağıdır ve AFB₁'in detoksifikasyonunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (Eaton ve Gallagher 1994). AFB₁ 'i vücuttan uzaklaştırmak için konjuge olan ve bu toksik maddenin neden olduğu reaktif oksijen türlerini ortadan kaldıran GSH'ın vücutta azalması sonucu hücrelerde miktarı önemli derecede artan reaktif oksijen türleri afkatoksinin neden olduğu hasarı daha da şiddetlendirdiği ileri sürülmektedir (Verma 2004, Gross-Steinmeyer ve Eaton 2012).

AFB₁ maruziyeti üzerine yapılan çalışmalar, SOD'un bu mikotoksinin reaktif ve toksik metabolitlerinin detoksifikasyonunda önemli bir rol oynadığını ve kronik maruziyetin bu antioksidanın seviyesinde azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir (Abdel-Wahhab ve ark 2006, Mary ve ark 2012, Abbès ve ark 2016).

AFB₁ kaynaklı toksisite, karaciğerde bu mikotoksinin CYP450 tarafından metabolik olarak işlenmesi sırasında süperoksit anyonu, •OH ve H₂O₂ gibi hücre içi reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle ortaya çıkabilir (Towner ve ark 2003). Süperoksit radikalleri önce SOD ile H₂O₂'ye daha sonra CAT ve GPx ile H₂O'ya dönüştürülür ve uzun süre AFB₁ 'e maruz kalma sonucu meydana gelen reaktif türleri ortadan kaldırmak için SOD miktarı azalttığı ileri sürülmektedir (Rastogi ve ark 2001, Yang ve ark 2012). Çalışmada elde ettiğimiz bulguların bu konuda yapılan çalışmalar

ile karşılaştırıldığında uyum içerisinde olduğu belirlendi (Abdel-Wahhab ve ark 2020, Deng ve ark 2020, Ji ve ark 2020). Bu bulgular, aflatoksinin organizmada meydana getirdiği sitotoksosite üzerinde reaktif oksijen türlerinin etkin kullanımdan kaynaklandığını düşündürmektedir.

AFB₁'in CYP450 enzimleri aracılığıyla metabolik işlenmesi sırasında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, lipid peroksit ve hidroksil radikalini içeren aşırı ROS üretilir ve hücrel redoks dengesi bozularak başta karaciğer olmak üzere birçok organda oksidatif stres kaynaklı hasara yol açtığı ileri sürülmektedir (Li ve ark 2021). Hedef organ olan karaciğerde bu toksik maddeye karşı GST gibi faz II enzimler, AFB₁'i GSH ile konjugasyonunu tetikleyerek vücuttan idrar ve safra yoluyla toksik olmayan AFB₁-merkapturik asit şeklinde atılmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle, AFB₁ kaynaklı ROS'un ortadan kaldırılması için, bu faz II detoksifiye edici enzimlerin indüksiyonunun AFB₁ kaynaklı toksisiteye karşı güçlü bir hedef olduğuna inanılmaktadır (Yener ve ark 2009, Sun ve ark 2016).

Bu konuda çalışan araştırmacılar, AFB₁'e maruz kalma sonucu antioksidan savunma sistemi tarafından tolare edilemeyen MDA yükselmesini, serbest radikal oluşumuna bağlamaktadırlar (Choi ve ark 2010). Kurkuminin, antioksidan etkisini serbest radikal süpürücü aktivite aracılığıyla gerçekleştirdiği bilinmektedir (Deogade ve Ghatge 2015). Kurkumin hidroksil radikalleri ve nitrojen dioksit radikalleri de (Aslanturk ve Uzunhisarcikli 2020) dahil olmak üzere çeşitli reaktif oksijen türlerinin güçlü bir temizleyicisi olduğu ve farklı hayvan modellerinde hücre hasarı ve hücre ölümüne yol açan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Fakhri ve ark 2020).

Jangra ve ark (2016), oral olarak 7 gün boyunca farklı dozlarda kurkumin verdikleri ratlarda lipopolisakkarit'in neden olduğu MDA ve GSH seviyelerindeki artışı önlediğini bildirirlerken, Hosseinzadeh ve ark (2013) da yaptıkları çalışmada 8 hafta boyunca 300 mg/kg kurkumin uygulamasının ratlarda kurşun zehirlenmesine karşı plazma ve hipokampus MDA düzeylerini azalttığı ve plazmada total antioksidan kapasiteyi artırdığını ortaya koymuşlardır.

Muhammad ve ark (2018), aflatoksin ve kurkumin uygulaması yaptıkları broylerlerde karaciğer MDA seviyesinin sadece AFB₁ uygulanan grupta arttığını, hem AFB₁ hem de kurkumin verilen grupta ise MDA düzeyinin AFB₁ grubundan daha

düşük olduğunu bildirmektedirler. Aynı çalışmada AFB₁ grubunun GSH ve SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düştüğünü, fakat AFB₁+Kur grubunun GSH ve SOD düzeylerinin ise AFB₁ grubundan daha yüksek olduğunu ifade etmektedirler.

Zhang ve ark (2016) da boylerlerde yaptıkları araştırmada yeme 100 µg /kg AFB₁ uygulanan grupta karaciğer MDA düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu, AFB₁ ile birlikte verilen 150 mg /kg kurkumin uygulamasının ise AFB₁ 'in neden olduğu bu artışı engellediğini ve kontrol grubuyla oldukça yakın düzeyde olduğunu bildirmektedirler. Aynı çalışmada AFB₁ grubunun karaciğer SOD ve GSH düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğu ve AFB₁ ile birlikte verilen 150 mg /kg kurkuminin ise karaciğer SOD ve GSH düzeylerini artırdığını bildirmişlerdir.

Wang ve ark (2019), 5 mg/kg AFB₁ ilave edile broylerlerde 150, 300 ve 450 mg/kg dozlarda kurkumin uygulamasının karaciğer antioksidan düzeylerini belirlemeye çalıştıkları araştırmada sadece AFB₁ ilave edilen rasyonla beslenen tavuklarda MDA seviyesini önemli derecede artmış olarak bulurken, kurkumin ilavesinin MDA seviyesini doza bağlı olarak iyileştirdiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada araştırmacılar AFB₁ grubunda GSH ve SOD düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düştüğünü, AFB₁ ile birlikte uygulanan kurkuminin ise doza bağlı olarak bu parameterlerin düzeylerini AFB₁ grubuna kıyasla istatistiksel olarak artırdığını ifade etmektedirler.

Ghada ve ark (2012), altı hafta boyunca aflatoksikozis oluşturdukları ratlara 1000 mg/kg canlı ağırlığında kurkumin tedavisinin aflatoksinli grupta MDA düzeyinde azalmaya yol açtığını tespit etmişlerdir. Verma ve Mathuria (2008), 45 gün boyunca 750 ve 1500 µg/kg vücut ağırlığında oral olarak AFB₁ uygulanan ratlarda oral 2mg/kg kurkumin tedavisinin karaciğer ve böbrek MDA düzeyi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, aflatoksikozisin neden olduğu MDA düzeyindeki artışın, oral kurkumin uygulaması sonrası kurkuminin hücrelerin antioksidatif etkisini artırarak neden olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca yine aynı çalışmada aflatoksikozisli grupta SOD ve GSH düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu fakat oral kurkumin uygulamasının bu iki parametre düzeylerini önemli derecede artırdığını ileri sürmektedirler.

Jagatha ve ark (2008), iyi bir antioksidan olarak bilinen kurkuminin, hücreleri GSH tükenmesi kaynaklı oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyona karşı koruduğu ve artmış gamma-glutamilsistein sentetaz (γ -GCL) transkripsiyonu yoluyla GSH sentezini indüklediğini bildirmişlerdir. Ayrıca Zheng ve ark (2007), kurkumin'in antioksidan kabiliyetinin esas olarak γ -GCL alt birimlerinin gen ekspresyonunu indükleyerek γ -GCL aktivitesini uyardığını ve GSH'nin de novo sentezinden kaynaklabileceğini belirtmişlerdir.

Liu ve Wang (2016), AFB₁ ile indüklenen hepatotoksisitenin primer broyler hepatositlerinde Nrf2-sinyal düzensizliği ile ilişkili olduğu bildirirlerken, ilginç bir şekilde, kurkumin'in koruyucu etkilerinin, faz II detoksifiye edici ve antioksidan enzimleri Nrf2 aktivasyonu yoluyla indüklenmesi dahil olmak üzere çoklu moleküler mekanizmalar yoluyla gerçekleştirdiğini bildirmektedirler.

Bu çalışmadan elde edilen veriler bu konuda yapılmış olan yukarıdaki çalışmaları destekler niteliktedir. Daha önce yapılan çalışmalar ile mevcut çalışmadan elde edilen bulgulardan yola çıkarak, AFB₁ 'e maruz kalma sonucu antioksidan savunma sisteminin önemli bir yapı taşı olan GSH ve SOD seviyesinin azalması veya artan tüketimini tekrar fizyolojik sınırlara döndürülmesi için hem iyi bir antioksidan olan hem de çeşitli moleküler yollar aracılığı ile GSH ile ilgili enzimlerin ekspresyonunu indükleyen kurkuminin kullanılması aflatoksinin neden olduğu lipid peroksidasyondaki artışın hücrelerde meydana getirdiği hasarı hücresel düzeyde korumada terapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir. (Çizelge 3.2, Tablo 3.1, 3.2, 3.3)

Doku hasarına erken yanıtta inflamasyon ve immün yanıt oldukça önemlidir ve bu yüzden serum sitokinlerinin ölçümü, rutin toksisite çalışmalarında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Kerns ve ark 2005, Lacour ve ark 2005). Çalışma sonunda elde edilen veriler incelendiğinde, AF grubunun plazma IL-1 β , TNF- α ve IL-6 seviyesi diğer deneme gruplarına (K, Kur, D) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. Kontrol grupları (K, Kur, D) IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark belirlenmedi. ($p>0.05$). AF+Kur grubundaki IL-1 β düzeyi AF grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma göstermediği tespit edildi ($p>0.05$) . AF+Kur grubundaki TNF- α düzeyi AF grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma gösterirken ($p<0.05$), diğer deneme

grupları (K, Kur, D) ile benzer seviyelerdeydi. ($p>0.05$). AF+Kur grubu IL-6 seviyesi AF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak belirlenirken ($p<0.05$), diğer deneme gruplarına göre (K, Kur, D) yüksekti ($p<0.05$) (Çizelge 3.3) (Grafik 3.4, 3.5, 3.6).

Abbès ve ark (2008), 15 gün boyunca AFB₁ ile kontamine olmuş yemle (2.5 mg/kg) beslenen ratlarda yapmış oldukları çalışmada serum IL-1 β düzeyinin kontrol gurubuna göre yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Akinrinmade ve ark (2016), intraperitoneal olarak AFB₁ uygulanan ratlarda aflatoksin grubunda IL-1 β düzeyinde kontrol gurubuna göre anlamlı bir artış olduğunu belirtmektedirler. Chen ve ark (2019), yaptıkları çalışmada ise, gavaj yoluyla sekiz hafta 300 μ g/kg AFB₁ verdikleri ratlarda serum IL-1 β düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmektedirler. Yine Huang ve ark (2019)'nın yapmış oldukları çalışmada 300 μ g/kg AFB₁ uygulanan grupta IL-1 β düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirilmektedir.

Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar aflatoksikozis oluşturulan grupta IL-1 β seviyesinde ki bu artış daha önce yapılan çalışmalarla benzerdi (Abbès ve ark 2008, Akinrinmade ve ark 2016, Chen ve ark 2019, Huang ve ark 2019). Bu durum, AFB₁'in inflamatuvar yanıtları indüklediğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Li ve ark 2014, Qian ve ark 2014). AF grubunda pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β seviyesinde AFB₁ uygulamasına bağlı meydana gelen bu artış bir dereceye kadar sistemik inflamasyonun ortaya çıktığını açıkça göstermektedir (Safieh-Garabedian ve ark 1995). Ayrıca, AFB₁ 'in hepatik inflamasyonu başlattığı bilinmektedir ve buna bağlı olarak hem memelilerde hem de kümes hayvanlarında pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklediği bildirilmektedir (Meissonnier ve ark 2008, Yarru ve ark 2009, He ve ark 2014, Qian ve ark 2014).

Fakat Marin ve ark. (2002), 140 μ g/kg ve 280 μ g/kg AFB₁ ile kontamine yemle beslenen domuz yavrularında IL-1 β düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmektedirler. Bunun nedeni olarak, T hücreleri ve makrofajlarda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu baskılayan IL-10'un artan düzeyinin IL-1 β üretimini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir (Marin ve ark 2002, Hamidullah ve ark 2012).

Anti-enflamatuar potansiyeli bilinen kurkuminin çeşitli enflamatör durumlarda biyoaktif etkilerini değerlendirmek için birçok araştırma yapılmıştır. Muhammad ve ark. (2018), AFB₁ ile beslenen broyler tavuklarda yapmış oldukları çalışmada sırasıyla 150, 300 ve 450 mg/kg dozlarda yeme kurkumin ilave etmişler ve AFB₁ ile beslenen grupta IL-1 β ve IL-6 mRNA ekspresyon seviyesini kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükselttiği, TNF- α ve IL-10 mRNA seviyesini ise önemli derecede azalttığını bildirmektedirler. Yine aynı çalışmada araştırmacılar kurkumin tedavisinin AFB₁ ile indüklenen bu değişiklikleri önemli derecede tersine çevirdiği ifade etmektedirler (Muhammad ve ark 2018). Mahfouz (2015), AFB₁ ile kontamine yemle beslenen balıklarda, yeme kurkumin ilavesinin IL-1 β seviyesini çok az olarak değiştirdiğini gözlemlemiştir.

Mevcut yapmış olduğumuz çalışmada, AF+Kur grubunki IL-1 β düzeyi AF ile karşılaştırıldığında azalma eğilimindeydi (Çizelge 3.3, Tablo 3.4, 3.5, 3.6). Kurkuminin bu etkisi, akut ve kronik inflamasyonu baskılama yeteneği ile ilgili olabileceğini akla getirmektedir. Kurkumin, COX-2, lipooksijenaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerinin aktivitesini, mitojenle etkileşen protein kinazları (MAPK) aşağı regüle ederek ve ayrıca TNF- α , IL -1, 2, 6, 8 ve 12, MCP-1 ve miğrayon inhibitör proteinin üretimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı düzenlemektedir (Surh 2002, Gao ve ark 2004, Goel ve ark 2008). Bu bulgular, kurkuminin IL-1 β seviyesinde düşüşe yol açtığı ve bu nedenle AFB₁ 'in immünodisregülasyon ve immünotoksisitesine karşı önemli bir terapötik ajan olabileceğini göstermektedir.

IL-6, plazma hücresi tümörleri ve nöronal hücrelerin büyümesi potansiyeli ile güçlü bir B hücresi proliferasyon indükleyicisidir. Diğer iki ana pro-enflamatör sitokin olan IL-1 β ve TNF- α 'nın stimülasyonu IL-6 üretimini indükleyebilir (Barr ve ark 2012, Oppenheim 2020). Huang ve ark (2019), farelerde yapmış oldukları çalışmada 300 μ g/kg AFB₁ uygulanan grupta meydana gelen serum IL-6 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine Chen ve ark (2019) da yaptıkları çalışmada, sekiz hafta süresince 300 μ g/kg AFB₁ verdikleri ratlarda serum IL-6 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmektedirler. Li ve ark (2014), broiler tavuklarda üç hafta süren çalışmalarında, kontamine AFB₁ yemle beslenen hayvanlarda serum IL-6 düzeyini kontrol grubuna

göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Fakat Bakheet ve ark (2016), 6 haftalık farelerde yedi gün boyunca her gün 1250 µg/kg oral AFB₁ uygulamasının sonucunda AFB₁ grubunun dalak IL-6 seviyesinin kontrol grubuna göre önemli derecede azaldığını bildirmektedirler. Bunun nedenin ise doz, tür ve uygulama günü sayısından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler.

Bizim çalışmamızda da IL-6 seviyesi AFB₁ grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Çizelge 3.3, Grafik 3.6). Elde edilen sonucular daha önce yapılan çalışmalarla uyum içerisindedir (Barr ve ark 2012, Li ve ark 2014, Chen ve ark 2019, Huang ve ark 2019). Nitekim IL-6 düzeyinin hemen hemen tüm patofizyolojik durumlarda yükseldiği bildirilmektedir (Kaur ve ark 2020).

İyi bir anti-enflamatör olarak bilinen kurkuminin, IL-6 ve IL-6R üretimini baskıladığı, IL-6 ve IL-6R'nin neden olduğu transkripsiyon 3'ün sinyal transdüseri ve aktivatörü (STAT3) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların (ERK) fosforilasyonunu bloke ettiği (Park ve ark 2008) ve p38 ve JNK-MAPK yolunu düzenlediği bildirimler arasındadır (Topcu-Tarlacalisir ve ark 2013). Yarru ve ark. (2009), AFB₁ ile kontamine yemle beslenen broilerlerde karaciğer IL-6 gen ekspresyonunda meydana gelen artışın kurkumin ile hafiflediğini bildirmektedirler. Abdelrazek ve ark (2018), farelere 4 hafta boyunca uygulanan 5µg/kg AFB₁'in serum IL-6 seviyesini artırdığını, yeme ile edilen %2'lik kurkumin ilavesinin ise böbrek ve karaciğerdeki AFB₁ etkilerini ve serum IL-6 seviyesini önemli derecede iyileştirdiğini ifade etmektedirler. Yine Helmy ve ark da (2018) aflatoksikozis oluşturulan farelerde serum IL-6 düzeyinin yükseldiğini belirtirken, kurkuminin bu pro-inflamatuar sitokin düzeyini aflatoksikozis grubunda önemli derecede iyileştirdiğini bildirmektedirler. Pauletto ve ark (2020) sığır fetal hepatosit türevi hücre hattında (BFH12) kurkuminin, AFB₁'maruziyeti üzerine yaptıkları çalışmada ise AFB₁ ile indüklenen BFH12 hücrelerinin kurkumin tedavisi sonrası IL-6 mRNA seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışma sonucu elde ettiğimiz verilere göre AF+Kur grubunda IL-6 seviyesi AF grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) (Çizelge 3.2Grafik 3.6). Elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir (Yarru ve ark 2009, Abdelrazek ve ark 2018, Pauletto ve ark 2020).

Li ve ark (2019), broiler tavuklarda yapmış oldukları çalışmada AFB₁ grubundaki hayvanlarda TNF- α düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmektedirler. Liu ve ark (2014), da farelerde yapmış oldukları çalışmada aflatoksikozisli grupta alveolar eptiel hücrelerinde TNF- α düzeyinin arttığını gözlemlemişlerdir. Yine Chen ve ark (2019) ile Mossad ve ark (2006)'nın yapmış oldukları çalışmada da TNF- α düzeyi aflatoksikozisli grupta oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada da elde edilen veriler doğrultusunda TNF- α düzeyinin AFB₁ grubunda diğer gruplara göre önemli düzeyde arttığı belirlendi ($p < 0.05$). (Çizelge 3.3, Grafik 3.5). Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular daha önce ki yapılan çalışmaları destekler nitelikteydi (Liu ve ark 2002, Abdel-Wahhab ve ark 2006, Li ve ark 2014, Chen ve ark 2019). Nitekim TNF- α düzeyindeki bu artış inflamatuvar uyarıcılara yanıt olarak üretilip salınmasından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir (Laskin ve Laskin 2001, Simeonova ve ark 2001).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların aksine Jakab ve ark (1994), yapmış oldukları çalışmada aerosol yol ile verdikleri AFB₁'in TNF- α düzeyinde düşüşe yol açtığını bildirmektedirler. Yine Dugyala ve Sharma'nın (1996) 30, 145 ve 700 $\mu\text{g/kg}$ oral AFB₁ uyguladıkları ratlarda TNF- α düzeyinin 700 $\mu\text{g/kg}$ AFB₁ uygulanan grupta diğer gruplara göre önemli düzeyde azaldığını tespit etmişlerdir. Bunun nedeni olarak aflatoksinlerin fagositik, kemotaktik, mikrobisidal ve aderans aktivitesi gibi makrofaj fonksiyonlarını inhibe ettiğini, sonuç olarak fonksiyonu bozulan makrojanların gastrointestinal sistemden emilen albümine bağlı AFB₁ 'e karşı duyarlılıklarının farklı olabileceği ve sitokin düzeyini etkilemesinden kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler (Dugyala ve Sharma 1996). Marin ve ark (2002) da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde (Jakab ve ark 1994, Dugyala ve Sharma 1996). Aflatoksikozise maruz kalan domuz yavrularında TNF-a düzeyinin kontrole göre azalma eğiliminde olduğunu bildirmektedirler. Bunun nedeni ise, artan IL-10 düzeyinin TNF- α üretimini azaltabileceğinden kaynaklanabileceğini ifade etmektedirler (Marin ve ark 2002).

Yapılan çalışmalar da kurkumin, AFB₁'in yol açtığı immun sistem toksisitesinin bir sonucu olan pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyesini azaltarak etki gösterdiği ve özellikle AFB₁'in neden olduğu hepatotoksisite

ve karsinojeniteye karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. (Grandjean-Laquerriere ve ark 2002, Leclercq ve ark 2004, Shishodia ve ark 2005). Nitekim bu araştırmada elde edilen bulgular incelendiğinde AF+Kur grubunda TNF- α düzeyinin AF grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu fakat diğer üç grupta (K, Kur, D) anlamlı bir fark belirlenmedi ($p < 0.05$) (Çizelge 3.3, Grafik 3.5).

Serum ALT, AST, ALP ve GGT 'nin artan aktiviteleri, karaciğer hasarının tanı göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatik parankimal hücre hasarı (ALT ve AST) veya safra kanalında meydana gelen değişimleri (ALP) akla getirmektedir. Çünkü normalde sitoplazmada bulunan AST ve ALT, sadece hepatik yapısal bütünlük etkilendiğinde kan sistemine salınmaktadır (Salem ve ark 2018).

Abdel-Wahhab ve ark (2016), AFB₁ ile indüklenen ratlarda ALT ve AST seviyelerini kontrol grubundan daha yüksek düzeyde olduğunu ve kurkumin tedavisinin bu enzimlerin seviyelerini AFB₁ grubuna göre azalttığını bildirmektedirler. Yine El-Agamy (2010) ve EL-Bahr (2015), yapmış oldukları çalışmalarda aflatoksikozis gözlenen ratlarda ALT, AST ve GGT düzeylerinin önemli düzeyde yükseldiğini ($p < 0.05$), bu hayvanlara uygulanan oral kurkumin tedavisinin ise bu enzimler açısından berliğin iyileşmeye neden olduğunu bildirmektedirler.

Mevcut bu araştırmada da AF grubunda elde edilen AST, ALT, ALP ve GGT düzeylerinin kontrol grupları (K, Kur, D) ile karşılaştırıldığında verilerin diğer kontrol gruplarına (K, Kur, D) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ($p < 0.05$), AF+Kur grubunda ise önemli düzeyde iyileşme sağlandığı belirlendi ($p < 0.05$) (Çizelge 3.4, Tablo 3.7, 3.8, 3.9, 3.10). Elde ettiğimiz bu bulgular daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir (El-Agamy 2010, El-Bahr 2015, Abdel-Wahhab ve ark 2016).

Çalışma sonucu elde ettiğimiz bulgulara göre AF grubunda hepatositlerin yapısal bütünlüğünü kaybetmesinin bir sonucu olarak AST ve ALT'nin kanda yükselmiş seviyeleri, belirli bir karaciğer hasarının meydana geldiğini göstermektedir. Karaciğer ALP aktivitesindeki artış, AFB₁ gibi toksik maddelere maruz kaldıktan sonra GGT aktivitesindeki paralel artışla beraber obstrüktif durum veya kolestatik etkiden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Adedara ve ark 2010). Aflatoksine maruz kalmanın hem kronik hem de akut hepatoselüler hasara neden olduğu bilindiği için karaciğer enzimlerinde meydana gelen bu artış, hepatik parankimal hücre hasarı

(ALT ve AST) veya safra yolu değişikliklerinin (ALP ve GGT) bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Fakat bazı aflatoksin çalışmalarında özellikle plazma ALT düzeyinin AST'de düzeyindeki artışa eşlik etmediği (Adav ve Govindwar 1997), hatta düştüğü (Madheswaran ve ark 2004, Tedesco ve ark 2004), ile ilgili farklı bulgular bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak ise araştırıcılar, AFB₁ 'in hepatotoksik etkisinden kaynaklı olabileceği ileri sürmektedirler (Valdivia ve ark 2001).

Kandaki non-protein azot (NPN) fraksiyonlarından üre, ürik asit, ve kreatinin klinikte böbrek fonksiyonlarını izlemek için kullanılmaktadır (Gounden ve ark 2020). Aflatoxine bağlı meydana gelen oksidatif stresin renal vazokonstriksiyona neden olduğu veya glomerüler kılcal ultrafiltrasyon katsayısını azaltarak böylece glomerüler filtrasyon hızını azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonunu doğrudan etkileyebilecek çeşitli vazoaktif mediatörlerin oluşumuna yol açtığı bildirimler arasındadır (Garcia-Cohen ve ark 2000).

Mevcut araştırmada AF grubundan elde edilen BUN, ürik asit ve kreatinin düzeylerinin kontrol gruplarına göre (K, Kur, D) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). AF+Kur grubundaki BUN düzeyinin AF grubuna göre azalma eğiliminde olduğu, bu gruptaki değerin kontrol grupları (K, Kur, D) ile kıyaslandığında ise herhangi bir istatistiksel fark olmamasına karşın daha yüksek olduğu belirlendi. (Çizelge 3.5, Grafik 3.11, 3.12, 3.13). AF+Kur grubundaki ürik asit düzeyi ise AF grubuna göre belirgin düzeyde ($p<0.05$) düşük olduğu gözlemlendi. Yine kreatinin düzeyinin ise AF+Kur grubundaki değeri AF ile karşılaştırıldığında herhangi anlamlı bir fark gözlemlenmezken diğer gruplarda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Çizelge 3.5, Grafik 3.11, 3.12, 3.13).

AFB₁'in böbrekte birikmesi sonucu böbrek hasarına neden olarak böbrek yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir (Grosman ve ark 1983, Karabacak ve ark 2015). Oksidatif stres, AFB₁ kaynaklı nefrotoksisitenin önemli bir risk faktörüdür. AFB₁ maruziyeti, ROS varlığını artırarak böbreklerde antioksidan savunma sisteminin bozulmasına ve oksidatif hasara yol açmaktadır. (Naaz ve ark 2014, Abdel-Hamid ve Firgany 2015). Ayrıca AFB₁, böbreğin bağlı ağırlılığında artışa (Quezada ve ark 2000), tübüler sinüzoid tıkanıklılığına ve tübüler epitelin dejenerasyona (Asplin ve Carnaghan 1961), glomeruler bazal membranın kalınlaşmasına (Valdivia ve ark 2001), epitel

glomerüler yapıların yetersiz gelişimine ve proksimal tübül hücrelerinde dejeneratif değişikliklere (Mollenhauer ve ark 1989) yol açarak böbreğin yapısal ve işlevsel olarak zarar görmesine neden olmaktadır. Nitekim Yu ve ark (2018), AFB₁ verilen farelerde BUN ve serum kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmektedirler. Nada ve ark (2010) da AFB₁ verilen ratlarda BUN ve serum kreatinin düzeyini kontrol grubuna göre artmış olduğunu belirtmektedirler. Yine Eraslan ve ark. (2017), 500 µg/kg vücut ağırlığında AFB₁ verilen ratlarda BUN, ürik asit ve kreatinin düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Nada ve ark 2010, Eraslan ve ark 2017, Yu ve ark 2018). Bu sonuçlara göre böbrek toksisitesinin ve böbrek hasarının bir göstergesi olan yüksek serum kreatinin seviyesi, AFB₁ 'in neden olduğu toksik etkiden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Andretta ve ark 2012, Chen ve ark 2014). Yüksek plazma üre konsantrasyonlarının nedeninin AFB₁ 'e bağlı nefrotoksisite ile ilişkili olduğu bildirimler arasındadır (Kubena ve ark 1991). Yapılan bir araştırmada 3 mg / kg AFB₁ ile kontamine yemle beslenen 2-6 haftalık broylerlerde artan üre ve kreatinin düzeylerinin, renal tübüllerde inflamatuvar ve distrofik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek üre ve kreatinin seviyeleri, toplama tübüllerinin epitel hücrelerinin bozulmuş taşıma işlevini ve proksimal tübüllerin işlevinin yaygın bozulmasının göstergesi olabileceği ifade edilmektedir. (Gowda ve Ledoux 2008). Ayrıca üre ve kreatinin düzeylerindeki değişikliklerin böbrek parankiminde meydana gelen nekrotik değişikliklerle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Fung ve Clark 2004). Bu sonuçlar, AFB₁ maruziyetinin böbrek dokusu üzerinde zararlı ve dejeneratif değişikliklere yol açarak bu organın fonksiyonunda azalmaya yol açabileceğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Kurkumin doğal toksinler (aflatoksin ve LPS gibi) ve kimyasal toksinler (asetaminofen, sisplatin, akrilamid, gentamisin, kadmiyum) gibi maddelere karşı böbrekleri koruyucu etkilere sahip olduğu bilinmektedir (García-Niño ve Pedraza-Chaverri 2014). Kurkumin önemli ölçüde ve doza bağlı olarak kreatinin ve üre klerensini iyileştirerek serum kreatinin ve BUN düzeylerini düşürdüğü bildirilmektedir (Hosseini ve Hosseinzadeh 2018). Khorsandi ve Orazizadeh (2008),

farelere kurkumin ekstresi (400, 800 ve 1000 mg / kg) uyguladıkları çalışmada, analjezik ve antipiretik ilaç olarak kullanılan, aşırı dozu hastaların yaklaşık %1-2'sinde böbrek toksisitesine neden olan asetaminofen'e karşı kreatinin, BUN ve ürik asit ve lipid peroksidasyon seviyelerini düşürerek nefroprotektif etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir. Kurkumin bu etkisinin, asetaminofen metabolitlerine bağlanma ve hücrel GSH'ye olan afinitesinin azalması ile ilgili olabileceğini ileri sürmektedirler (Khoursandi ve Ourazizadeh 2008).

Kemoterapötik ilaç olarak kullanılan sisplatin, farklı tümörlerin tedavisi için uygulanır ve önemli yan etki nefrotoksisitedir (Hosseini ve Hosseinzadeh 2018). El-Rahman (2014), böbrek fonksiyonlarını bozan ve üre ve kreatinin düzeylerini yükselten sisplatin'e karşı ratlara 30 ve 60 mg/kg'lık dozlarda uygulanan kurkuminin serum üre, kreatinin düzeylerini azalttığını bildirmektedir. Kurkuminin, sisplatine karşı nefroprotektif etkisini antioksidan fonksiyonu ile gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca başka bir çalışmada 100 mg/kg'lık dozdaki kurkumin, sisplatin enjeksiyonunun takiben sıçanlarda MDA, serum ürik asit ve kreatinin düzeylerini düşürerek böbrek hasarını azalttığı da belirtilmiştir (Ugur ve ark 2015).

El-Bahr ve ark (2015), beş hafta boyunca i.p yolla 3mg/kg AFB₁ verilen ratlarda kreatinin düzeylerinin yükseldiği, oral yolla 15mg/kg kurkumin+3mg/kg AFB₁ verilen ratlarda ise kreatinin düzeyinin sadece AFB₁ uygulanan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir. El-Mahalaway (2015), dört hafta boyunca haftada beş kez oral 250 µg/kg vücut ağırlığında AFB₁ verilen ratlarda serum üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğunu, AFB₁ ile birlikte oral 200mg/kg vücut ağırlığında kurkumin uygulamasının ise bu parametrelerin düzeylerini iyileştirdiğini bildirmektedir.

Bizim çalışmamızda elde edilen veriler, kurkuminin aflatoksine veya diğer toksik maddelere maruz kalma sonucu meydana gelen böbrek hasarını iyileştirdiğini gösteren önceki çalışmalar ile uyum içerisindedir (El-Zawahry ve Abu El Kheir 2007, Khorsandi ve Orazizadeh 2008, Azab ve ark 2014, El-Rahman 2014, El-Bahr ve ark 2015, El-Mahalaway 2015, He ve ark 2015, Ugur ve ark 2015).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ratlarda AFB₁'in neden olduğu aflatoksikozise karşı iyi bir anti-oksidan ve anti-inflamatuar olarak bilinen kurkuminin bazı karaciğer enzimleri, sitokinler ile böbrek fonksiyon testleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada, karaciğer ve safra sisteminin patofizyolojik değerlendirilmesinde kullanılan ve AFB₁'in neden olduğu karaciğer hasarı sonucu kanda seviyeleri yükselen enzimlerin (ALT, AST, ALP, GGT), eş zamanlı kurkumin uygulaması ile istatistiksel olarak düştüğü ortaya kondu. Aynı zamanda AFB₁'in böbrek hasarına yol açarak böbrek fonksiyon test parametrelerinde (BUN, üre, kreatinin) artışa yol açtığı gözlemlendi. Bu parametrelerden ürik asit düzeyinin eş zamanlı kurkumin uygulaması sonucu anlamlı düzeyde azaldığı, BUN düzeyinin ise düşme eğilimi gösterdiği belirlendi. AFB₁ uygulamasının IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokin düzeylerini artırdığı gözlemlenen bu çalışmada eş zamanlı olarak uygulanan kurkuminin anti-inflamatuar etkisi sayesinde bu sitokinlerin düzeyinde iyileşmeye yol açtığı ortaya kondu. Ayrıca AFB₁'in lipit peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeyini anlamlı bir şekilde artırdığı, GSH ve SOD düzeyini istatistiksel olarak düşürdüğü tespit edilirken etkin bir antioksidan olarak bilinen kurkuminin bu parametrelerin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileştirdiği dikkate değer görülmektedir.

Çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda kronik toksikasyonlarda serbest radikallerin ve lipit peroksitlerin üretimini indüklenebileceği ve bunların hücre hasarına neden olabileceği bilindiği için karaciğer ve böbrek hasarını iyileştirmek, inflamasyonu kontrol altına almak, oksidatif stresi azaltmak ve antioksidan savunma sistemini desteklemek amacıyla iyi bir antioksidan ve anti-inflamatuar olarak bilinen kurkuminin AFB₁ toksisitesinin zararlı etkilerini önlemede veya hafifletmede oldukça faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

AFB₁ maruziyetine bağlı olarak artan pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin ve lipit peroksidasyon ürünlerinin azaltılmasında immunomodülatör ve anti-oksidan etkinliğinden faydalanan kurkuminin beşeri ve veteriner hekimlikte kullanılması önerilebilir.

Kurkuminin biyo-yararlanımını artıran yeni yöntemler ve stratejilerin geliştirilmesi aflatoksinin neden olduğu karaciğer hasarına karşı daha fazla koruma sağlayabilir. Yine de aflatoksine maruz kalmanın bir sonucu olarak oksidatif hasara bağı karaciğer hasarına karşı potansiyel bir terapötik ajan olarak önermek için, karaciğerin korunmasında yer alan fizyolojik, hücrel ve moleküler mekanizmalar hakkında ek araştırmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKÇA

- Abbès S, Ben Salah-Abbès J, Jebali R, Younes RB, Oueslati R, 2016. Interaction of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in mice causes immunotoxicity and oxidative stress: Possible protective role using lactic acid bacteria. *Journal of Immunotoxicology*, 13, 1, 46-54.
- Abbès S, Salah-Abbès JB, Hetta MM, Ibrahim M, Abdel-Wahhab MA, Bacha H, Oueslati R, 2008. Efficacy of Tunisian montmorillonite for in vitro aflatoxin binding and in vivo amelioration of physiological alterations. *Applied Clay Science*, 42, 1, 151-7.
- Abdel-Daim MM, Abdeen A, Jalouli M, Abdelkader A, Megahed A, Alkahtane A, Almeer R, Alhoshani NM, Al-Johani NS, Alkahtani S, Aleya L, 2021. Fucoidan supplementation modulates hepato-renal oxidative stress and DNA damage induced by aflatoxin B1 intoxication in rats. *Sci. Total Environ.*, 768, 144781.
- Abdel-Hamid AAM, Firgany AE-DL, 2015. Vitamin E supplementation ameliorates aflatoxin B1-induced nephrotoxicity in rats. *Acta Histochemica*, 117, 8, 767-79.
- Abdel-Wahhab MA, Ahmed H, H., Hagazi MM, 2006. Prevention of aflatoxin B1-initiated hepatotoxicity in rat by marine algae extracts. *Journal of Applied Toxicology*, 26, 3, 229-38.
- Abdel-Wahhab MA, Aly SE, 2003. Antioxidants and radical scavenging properties of vegetable extracts in rats fed aflatoxin-contaminated diet. *J. Agric. Food Chem.*, 51, 8, 2409-14.
- Abdel-Wahhab MA, El-Nekeety AA, Hathout AS, Salman AS, Abdel-Aziem SH, Hassan NS, Abdel-Aziz MS, 2020. Secondary metabolites from *Bacillus* sp. MERN97 extract attenuates the oxidative stress, genotoxicity and cytotoxicity of aflatoxin B1 in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 141, 111399.
- Abdel-Wahhab MA, El-Nekeety AA, Hathout AS, Salman AS, Abdel-Aziem SH, Sabry BA, Hassan NS, Abdel-Aziz MS, Aly SE, Jaswir I, 2020. Bioactive compounds from *aspergillus niger* extract enhance the antioxidant activity and prevent the genotoxicity in aflatoxin b1-treated rats. *Toxicol.*, 181, 57-68.
- Abdel-Wahhab MA, Salman AS, Ibrahim MIM, El-Kady AA, Abdel-Aziem SH, Hassan NS, Waly AI, 2016. Curcumin nanoparticles loaded hydrogels protects against aflatoxin B1-induced genotoxicity in rat liver. *Food Chem. Toxicol.*, 94, 159-71.
- Abdelrazek H, Zeidan DW, Soliman MT, Khodry AKA, 2018. Effect of Dietary Curcumin on Hepatorenal Alfa-Toxicosis in Mice. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, F. Toxicology & Pest Control*, 10, 2, 99-110.
- Abou Asa S, EL-Shaymaa E-N, Moselhy WA, Hassan NE-HY, Hassan AA, 2018. Aflatoxin induced renal toxicity in Albino rats and the ameliorative effect of green tea aqueous extract: Histological, Morphometric and Immuno-histochemical Study. *Journal of Experimental and Applied Animal Sciences*, 2, 3, 273-85.
- Adav S, Govindwar S, 1997. Effects of aflatoxin B1 on liver microsomal enzymes in different strains of chickens. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 118, 2, 185-9.
- Adebo O, Njobeh P, Gbashi S, Nwinyi O, Mavumengwana V, 2017. Review on microbial degradation of aflatoxins. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57, 15, 3208-17.
- Adedara IA, Owumi SE, Uwaifo AO, Farombi EO, 2010. Aflatoxin B1 and ethanol co-exposure induces hepatic oxidative damage in mice. *Toxicology and Industrial Health*, 26, 10, 717-24.
- Afolabi CG, Bandyopadhyay R, Leshe JF, Ekpo EJA, 2006. Effect of Sorting on Incidence and Occurrence of Fumonisin and *Fusarium verticillioides* on Maize from Nigeria. *Journal of Food Protection*, 69, 8, 2019-23.

- Afsharmanesh H, Perez-Garcia A, Zeriuoh H, Ahmadzadeh M, Romero D, 2018. Aflatoxin degradation by *Bacillus subtilis* UTB1 is based on production of an oxidoreductase involved in bacilysin biosynthesis. *Food Control*, 94, 48-55.
- Aggarwal BB, Harikumar KB, 2009. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41, 1, 40-59.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H, 2007. Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in experimental medicine and biology*, 595, 1-75.
- Agrawal R, Sandhu SK, Sharma I, Kaur IP, 2015. Development and evaluation of curcumin-loaded elastic vesicles as an effective topical anti-inflammatory formulation. *AAPS PharmSciTech*, 16, 2, 364-74.
- Ak T, Gülçin İ, 2008. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, 174, 1, 27-37.
- Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R, 2014. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sciences*, 116, 1, 1-7.
- Akinrinmade FJ, Akinrinde AS, Amid A, 2016. Changes in serum cytokine levels, hepatic and intestinal morphology in aflatoxin B1-induced injury: modulatory roles of melatonin and flavonoid-rich fractions from *Chromola odorata*. *Mycotoxin Research*, 32, 2, 53-60.
- Akira S, Taga T, Kishimoto T, 1993. Interleukin-6 in Biology and Medicine. In: *Advances in Immunology*. Eds: Dixon FJ: Academic Press, p. 1-78.
- Akram M, Shahab-Uddin AA, Usmanghani K, Hannan A, Mohiuddin E, Asif M, 2010. Curcuma longa and curcumin: a review article. *Rom J Biol Plant Biol*, 55, 2, 65-70.
- Aldars-García L, Berman M, Ortiz J, Ramos AJ, Marín S, 2018. Probability models for growth and aflatoxin B1 production as affected by intraspecies variability in *Aspergillus flavus*. *Food Microbiol.*, 72, 166-75.
- Aleissa MS, Alkahtani S, Abd Eldaim MA, Ahmed AM, Bungău SG, Almutairi B, Bin-Jumah M, AlKahtane AA, Alyousif MS, Abdel-Daim MM, 2020. Fucoidan Ameliorates Oxidative Stress, Inflammation, DNA Damage, and Hepatorenal Injuries in Diabetic Rats Intoxicated with Aflatoxin B1. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020, 9316751.
- Amézqueta S, González-Peñas E, Lizarraaga T, Murillo-Arbizu M, Cerain ALD, 2008. A Simple Chemical Method Reduces Ochratoxin A in Contaminated Cocoa Shells. *Journal of Food Protection*, 71, 7, 1422-6.
- Ammann HM, 2003. Is indoor mold contamination a threat to health? Part two. *J. Environ. Health*, 66, 2.
- Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB, 2008. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Lett.*, 267, 1, 133-64.
- Andretta I, Kipper M, Lehnen C, Lovatto P, 2012. Meta-analysis of the relationship of mycotoxins with biochemical and hematological parameters in broilers. *Poultry science*, 91, 2, 376-82.
- Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR, 2014. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol*, 5, 196.
- Arezzini B, Ferrali M, Ferrari E, Grandi R, Monti S, Saladini M, 2004. Glycosyl-Curcuminoids as Potential New Chelating Agents in Iron Overload Chelation Therapy. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2004, 3, 646-52.
- Aslanturk A, Uzunhisarcikli M, 2020. Protective potential of curcumin or taurine on nephrotoxicity caused by bisphenol A. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 19, 23994-4003.
- Asplin F, Carnaghan R, 1961. The toxicity of certain groundnut meals for poultry with special reference to their effect on ducklings and chickens. *Vet. Rec.*, 73, 1215-9.

- Azab EA, Fetouh FA, Albasha MO, 2014. Nephro-protective effects of curcumin, rosemary and propolis against gentamicin induced toxicity in guinea pigs: morphological and biochemical study. *Am J Clin Exp Med*, 2, 2, 28-35.
- Aziz N, Youssef B, 2002. Inactivation of naturally occurring of mycotoxins in some egyptian foods and agricultural commodities by gamma irradiation. *Egyptian Journal of Food Science (Egypt)*.
- Bakheet SA, Attia SM, Alwetaid MY, Ansari MA, Zoheir KM, Nadeem A, Al-Shabanah OA, Al-Harbi MM, Ahmad SF, 2016. β -1, 3-Glucan reverses aflatoxin B1-mediated suppression of immune responses in mice. *Life Sci.*, 152, 1-13.
- Bao W, Li K, Rong S, Yao P, Hao L, Ying C, Zhang X, Nussler A, Liu L, 2010. Curcumin alleviates ethanol-induced hepatocytes oxidative damage involving heme oxygenase-1 induction. *J. Ethnopharmacol.*, 128, 2, 549-53.
- Barber M, McMillan D, Wallace A, Ross J, Preston T, Fearon K, 2004. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 90, 6, 1129-32.
- Barclay LRC, Vinqvist MR, Mukai K, Goto H, Hashimoto Y, Tokunaga A, Uno H, 2000. On the Antioxidant Mechanism of Curcumin: Classical Methods Are Needed To Determine Antioxidant Mechanism and Activity. *Organic Letters*, 2, 18, 2841-3.
- Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, Fan B, O'Connor RA, Anderton SM, Bar-Or A, Fillatreau S, Gray D, 2012. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 209, 5, 1001-10.
- Basmacioglu H, Oguz H, Ergul M, Col R, Birdane Y, 2005. Effect of dietary esterified glucomannan on performance, serum biochemistry and haematology in broilers exposed to aflatoxin. *Czech Journal of Animal Science*, 50, 1, 31-9.
- Basnet P, Skalko-Basnet N, 2011. Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules*, 16, 6, 4567-98.
- Bedard LL, Massey TE, 2006. Aflatoxin B1-induced DNA damage and its repair. *Cancer Lett.*, 241, 2, 174-83.
- Benkerroum N, 2020. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *Int J Environ Res Public Health*, 17, 2.
- Bennett J, 2003. KlichM. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 3, 497-516.
- Bernabé-Pineda M, Ramírez-Silva MT, Romero-Romo MA, González-Vergara E, Rojas-Hernández A, 2004. Spectrophotometric and electrochemical determination of the formation constants of the complexes Curcumin-Fe(III)-water and Curcumin-Fe(II)-water. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60, 5, 1105-13.
- Blount W, 1961. Turkey "x" disease. *J. Br. Turkey Fed.*, 9, 52-4.
- Bock CH, Mackey B, Cotty PJ, 2004. Population dynamics of *Aspergillus flavus* in the air of an intensively cultivated region of south-west Arizona. *Plant Pathology*, 53, 4, 422-33.
- Bodine A, Mertens D, 1983. Toxicology, metabolism, and physiological effects of aflatoxin in the bovine.
- Brahmi D, Bouaziz C, Ayed Y, Ben Mansour H, Zourgui L, Bacha H, 2011. Chemopreventive effect of cactus *Opuntia ficus indica* on oxidative stress and genotoxicity of aflatoxin B1. *Nutrition & Metabolism*, 8, 1, 73.
- Brase S, Glaser F, Kramer C, Lindner S, Linsenmeier A, Masters K, Meister A, Ruff B, Zhong S, (2013). The chemistry of mycotoxins, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Volume 97], Springer.

- Burgos-Hernández A, Price RL, Jorgensen-Kornman K, López-García R, Njapau H, Park DL, 2002. Decontamination of aflatoxin B1-contaminated corn by ammonium persulphate during fermentation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 82, 5, 546-52.
- Calabrese V, Bates TE, Mancuso C, Cornelius C, Ventimiglia B, Cambria MT, Di Renzo L, De Lorenzo A, Dinkova-Kostova AT, 2008. Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases. *Molecular nutrition & food research*, 52, 9, 1062-73.
- Carta S, Penco F, Lavieri R, Martini A, Dinarello CA, Gattorno M, Rubartelli A, 2015. Cell stress increases ATP release in NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory diseases, resulting in cytokine imbalance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, 9, 2835-40.
- Carvajal-Moreno M, 2015. Metabolic changes of aflatoxin B1 to become an active carcinogen and the control of this toxin. *Immunome Res.*, 11, 2, 1.
- Chalaris A, Garbers C, Rabe B, Rose-John S, Scheller J, 2011. The soluble Interleukin 6 receptor: Generation and role in inflammation and cancer. *European Journal of Cell Biology*, 90, 6, 484-94.
- Chen J, Chen K, Yuan S, Peng X, Fang J, Wang F, Cui H, Chen Z, Yuan J, Geng Y, 2016. Effects of aflatoxin B1 on oxidative stress markers and apoptosis of spleens in broilers. *Toxicol. Ind. Health*, 32, 2, 278-84.
- Chen T, Heflich RH, Moore MM, Mei N, 2010. Differential mutagenicity of aflatoxin B1 in the liver of neonatal and adult mice. *Environ. Mol. Mutagen.*, 51, 2, 156-63.
- Chen X, Horn N, Cotter P, Applegate T, 2014. Growth, serum biochemistry, complement activity, and liver gene expression responses of Pekin ducklings to graded levels of cultured aflatoxin B1. *Poultry science*, 93, 8, 2028-36.
- Chen Y, Li R, Chang Q, Dong Z, Yang H, Xu C, 2019. *Lactobacillus bulgaricus* or *Lactobacillus rhamnosus* Suppresses NF- κ B Signaling Pathway and Protects against AFB1-Induced Hepatitis: A Novel Potential Preventive Strategy for Aflatoxicosis? *Toxins*, 11, 1, 17.
- Choi K-C, Chung W-T, Kwon J-K, Yu J-Y, Jang Y-S, Park S-M, Lee S-Y, Lee J-C, 2010. Inhibitory effects of quercetin on aflatoxin B1-induced hepatic damage in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 48, 10, 2747-53.
- Clark IA, Vissel B, 2014. Inflammation-sleep interface in brain disease: TNF, insulin, orexin. *J. Neuroinflammation*, 11, 51.
- Clark J, Vagenas P, Panesar M, Cope AP, 2005. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, suppl 4, iv70-iv6.
- Companjen AR, van der Velden VH, Vooy's A, Debets R, Benner R, Prens EP, 2000. Human keratinocytes are major producers of IL-18: predominant expression of the unprocessed form. *Eur. Cytokine Netw.*, 11, 3, 383-90.
- Cook W, Richard J, Osweiler G, Trampel D, 1986. Clinical and pathologic changes in acute bovine aflatoxicosis: Rumen motility and tissue and fluid concentrations of anatoxins Bj and Mj. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 8, 1817-25.
- Coppock RW, Christian RRG, Jacobsen BJ, 2012. Chapter 88 - Aflatoxins. In: *Veterinary Toxicology* (Second Edition). Eds: Gupta RC. Boston: Academic Press, p. 1181-99.
- Córdoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei AT, 1998. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. *Hepatology*, 28, 6, 1724-5.
- Coulombe RA, 1994. Nonhepatic disposition and effects of aflatoxin B 1. In: *The Toxicology of Aflatoxins*. Eds: Elsevier, p. 89-101.
- Creppy EE, 2002. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett*, 127, 1-3, 19-28.

- Danić M, Mikov M, 2020. Biotransformation of Xenobiotics in Living Systems—Metabolism of Drugs: Partnership of Liver and Gut Microflora. *Pharmaceutical Biocatalysis: Drugs, Genetic Diseases, and Epigenetics*, 129.
- de Freitas Souza C, Baldissera MD, Baldisserotto B, Petrolli TG, da Glória EM, Zanette RA, Da Silva AS, 2020. Dietary vegetable choline improves hepatic health of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fed aflatoxin-contaminated diet. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 227, 108614.
- Derosa G, Maffioli P, 2017. Traditional markers in liver disease. *Biomarkers in Liver Disease, Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Springer Science Business Media, Dordrecht, 1-22.
- Dei Cas M, Ghidoni R, 2019. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*, 11, 9, 2147.
- Deleve LD, Kaplowitz N. Importance and regulation of hepatic glutathione. *Seminars in liver disease*, 251-66.
- Deng ZJ, Zhao JF, Huang F, Sun GL, Gao W, Lu L, Xiao DQ, 2020. Protective Effect of Procyanidin B2 on Acute Liver Injury Induced by Aflatoxin B1 in Rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 33, 4, 238-47.
- Deogade SC, Ghatge S, 2015. Curcumin: therapeutic applications in systemic and oral health. *Int J Biol Pharma Res*, 6, 281-90.
- Devreese M, De Backer P, Croubels S, 2013. Overview of the most important mycotoxins for the pig and poultry husbandry. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 82, 4, 171-80.
- Dharumadurai D, Shanmugapriya S, Thajuddin N, Annamalai P, 2011. Aflatoxins and Aflatoxicosis in Human and Animals. In. Eds, p.
- Diaz G, Sugahara M, 1995. Individual and combined effects of aflatoxin and gizzerosine in broiler chickens. *Br. Poult. Sci.*, 36, 5, 729-36.
- Dinarello CA, 2018. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, 281, 1, 8-27.
- Dlamini NZ, 2019. Aflatoxin B1 modulates oxidative stress and apoptosis in human embryonic kidney cells.
- Do JH, Choi D-K, 2007. Aflatoxins: detection, toxicity, and biosynthesis. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 12, 6, 585-93.
- Dönmez N, Keskin E, 2008. The effects of aflatoxin and glucomannan on some antioxidants and biochemical parameters in rabbits. *Acta veterinaria*, 58, 4, 307-13.
- Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J, 2005. Peroxide detoxification by brain cells. *J. Neurosci. Res.*, 79, 1-2, 157-65.
- Dugyala RR, Sharma RP, 1996. The effect of aflatoxin B1 on cytokine mRNA and corresponding protein levels in peritoneal macrophages and splenic lymphocytes. *International journal of immunopharmacology*, 18, 10, 599-608.
- Eaton DL, Gallagher EP, 1994. Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 34, 135-72.
- Egner PA, Wang J-B, Zhu Y-R, Zhang B-C, Wu Y, Zhang Q-N, Qian G-S, Kuang S-Y, Gange SJ, Jacobson LP, 2001. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin–DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 25, 14601-6.
- El-Agamy DS, 2010. Comparative effects of curcumin and resveratrol on aflatoxin B1-induced liver injury in rats. *Archives of Toxicology*, 84, 5, 389-96.

- El-Bahr S, Embaby M, Al-Azraqi A, Abdelghany A, Hussein Y, Hizab FA, Althnaian T, 2015. Effect of curcumin on aflatoxin B1-induced toxicity in rats: a biochemical and histopathological study. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 5, 1, 63.
- El-Bahr SM, 2015. Effect of Curcumin on Hepatic Antioxidant Enzymes Activities and Gene Expressions in Rats Intoxicated with Aflatoxin B1. *Phytother. Res.*, 29, 1, 134-40.
- El-Mahalaway AM, 2015. Protective effect of curcumin against experimentally induced aflatoxicosis on the renal cortex of adult male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol*, 8, 6, 6019-30.
- El-Rahman S, 2014. Protection of Curcumin and Curcumin Nanoparticles against Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Male Rats. *Sch Acad J Biosci*, 2.
- El-Zawahry BH, Abu El Kheir EM, 2007. The protective effect of curcumin against gentamicin-induced renal dysfunction and oxidative stress in male albino rats. *The Egyptian journal of hospital medicine*, 29, 1, 546-56.
- El-Bahr S, 2015. Effect of curcumin on hepatic antioxidant enzymes activities and gene expressions in rats intoxicated with aflatoxin B1. *Phytother. Res.*, 29, 1, 134-40.
- El-Mekawy HI, Al-Kahtani MA, Shati AA, Alshehri MA, Al-Doaiss AA, Elmansy AA, Ahmed AE, 2020. Black tea and curcumin synergistically mitigate the hepatotoxicity and nephropathic changes induced by chronic exposure to aflatoxin-B1 in Sprague–Dawley rats. *J. Food Biochem.*, 44, 9, e13346.
- Elias-Orozco R, Castellanos-Nava A, Gaytán-Martínez M, Figueroa-Cárdenas JD, Loarca-Piña G, 2002. Comparison of nixtamalization and extrusion processes for a reduction in aflatoxin content. *Food Additives & Contaminants*, 19, 9, 878-85.
- Elwahab HA, 2017. The role of the glutathione system in regulating the levels of ROS neutralisation in the endothelial cells of the blood-brain barrier.
- Eraslan G, Sarica ZS, Bayram LÇ, Tekeli MY, Kanbur M, Karabacak M, 2017. The effects of diosmin on aflatoxin-induced liver and kidney damage. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 36, 27931-41.
- Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, Chin D, Wagner AE, Rimbach G, 2012. Curcumin--from molecule to biological function. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 51, 22, 5308-32.
- Esterbauer H, 1993. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *The American journal of clinical nutrition*, 57, 5, 779S-86S.
- Fakhri S, Shakeryan S, Alizadeh A, Shahryari A, 2020. Effect of 6 weeks of high intensity interval training with nano curcumin supplement on antioxidant defense and lipid peroxidation in overweight girls-clinical trial. *Iranian journal of diabetes and obesity*.
- Farzaneh M, Shi ZQ, Ghassempour A, Sedaghat N, Ahmadzadeh M, Mirabolfathy M, Javan-Nikkhah M, 2012. Aflatoxin B1 degradation by *Bacillus subtilis* UTBSP1 isolated from pistachio nuts of Iran. *Food Control*, 23, 1, 100-6.
- Ferk F, Huber WW, Grasl-Kraupp B, Speer K, Buchmann S, Bohacek R, Mišík M, Edelbauer L, Knasmüller S, 2014. Protective effects of coffee against induction of DNA damage and pre-neoplastic foci by aflatoxin B 1. *Mol. Nutr. Food Res.*, 58, 2, 229-38.
- Ferrão J, Bell V, Chabite I, Fernandes T, 2017. Mycotoxins, food and health mycotoxins, food and health. *Journal of Nutritional Health & Food Science*, 5, 7, 1-10.
- Ferrari E, Arezzini B, Ferrali M, Lazzari S, Pignedoli F, Spagnolo F, Saladini M, 2009. Synthesis and characterization of glucosyl-curcuminoids as Fe³⁺ suppliers in the treatment of iron deficiency. *BioMetals*, 22, 5, 701-10.
- Fink-Gremmels J, 2008. The role of mycotoxins in the health and performance of dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176, 1, 84-92.

- Fischbach FT, Dunning MB, 2009. A manual of laboratory and diagnostic tests, Lippincott Williams & Wilkins, p.
- Fiseha T, Mengesha T, Girma R, Kebede E, Gebreweld A, 2019. Estimation of renal function in adult outpatients with normal serum creatinine. *BMC Res. Notes*, 12, 1, 462-.
- Fonger GC, Hakkinen P, Jordan S, Publicker S, 2014. The National Library of Medicine's (NLM) Hazardous Substances Data Bank (HSDB): background, recent enhancements and future plans. *Toxicology*, 325, 209-16.
- Fridovich I, 1997. Superoxide anion radical ($O_2^{\cdot -}$), superoxide dismutases, and related matters. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 30, 18515-7.
- Fung F, Clark RF, 2004. Health effects of mycotoxins: a toxicological overview. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42, 2, 217-34.
- Gabay C, 2006. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 2, S3.
- Gao X, Kuo J, Jiang H, Deeb D, Liu Y, Divine G, Chapman RA, Dulchavsky SA, Gautam SC, 2004. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. *Biochemical Pharmacology*, 68, 1, 51-61.
- Garcia-Cohen EC, Marin J, Diez-Picazo LD, Baena AB, Salaices M, Rodriguez-Martinez MA, 2000. Oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide causes vasoconstriction in the aorta from hypertensive and aged rats: role of cyclooxygenase-2 isoform. *J Pharmacol Exp Ther*, 293, 1, 75-81.
- García-Niño WR, Pedraza-Chaverri J, 2014. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food Chem. Toxicol.*, 69, 182-201.
- Gęgotek A, Skrzydlewska E, 2019. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. *Chem. Phys. Lipids*, 221, 46-52.
- Ghada S, Hashem A, Arafa M, 2012. Protective effect of *Curcuma longa* or *Nigella sativa* on aflatoxin B1-induced hepato-toxicity in rats in relation to food safety on public health. *The Medical Journal of Cairo University*, 80, 2.
- Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A, 2015. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Disease Markers*, 2015, 382918.
- Giorgio M, Trinei M, Migliaccio E, Pelicci PG, 2007. Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nature reviews Molecular cell biology*, 8, 9, 722-8.
- Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R, 2009. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 46, 5-6, 241-81.
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB, 2008. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75, 4, 787-809.
- Gounden V, Bhatt H, Jialal I, 2020. Renal Function Tests, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 27-29
- Gowda N, Ledoux D, 2008. Use of antioxidants in amelioration of mycotoxin toxicity: A review. *Animal Nutrition and Feed Technology*, 8, 1, 1-11.
- Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AAK, Vernekar SN, 2010. Markers of renal function tests. *N. Am. J. Med. Sci.*, 2, 4, 170-3.
- Grandjean-Laquerriere A, Gangloff SC, Le Naour R, Trentesaux C, Hornebeck W, Guenounou M, 2002. Relative Contribution Of Nf-Kb And Ap-1 In The Modulation By Curcumin And Pyrrolidine Dithiocarbamate Of The Uvb-Induced Cytokine Expression By Keratinocytes, 18, 3, 168-77.
- Grenier B, Loureiro-Bracarense A-P, Leslie JF, Oswald IP, 2014. Physical and chemical methods for mycotoxin decontamination in maize. *Mycotoxin Reduct. Grain Chains*, 116-29.

- Grosman ME, Elías MM, Comin EJ, Rodriguez Garay EA, 1983. Alterations in renal function induced by aflatoxin B1 in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69, 3, 319-25.
- Gross-Steinmeyer K, Eaton DL, 2012. Dietary modulation of the biotransformation and genotoxicity of aflatoxin B(1). *Toxicology*, 299, 2-3, 69-79.
- Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia SC, Pomblum VJ, Rocha JBT, Farina M, 2009. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova*, 32, 1, 169-74.
- Gupta RC, 2012. *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*, Academic press, p. 119-44
- Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB, 2013. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *Aaps j*, 15, 1, 195-218.
- Guthrie L, Bedell D. Effects of aflatoxin in corn on production and reproduction in dairy cattle. *Proc. Annu. Meet. U. S. Anim. Health Assoc.*, 202-4.
- Halliwell BB, Poulsen HE, 2006. Oxidative stress. In: *Cigarette smoke and oxidative stress*. Eds: Springer, p. 1-4.
- Hamid AS, Tesfamariam IG, Zhang Y, Zhang ZG, 2013. Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention. *Oncol. Lett.*, 5, 4, 1087-92.
- Hamidullah, Changkija B, Konwar R, 2012. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 133, 1, 11-21.
- Harms CA, Ottinger CA, Kennedy-Stoskopf S, 2000. Correlation of Transforming Growth Factor- β Messenger RNA (TGF- β mRNA) Expression with Cellular Immunoassays in Triamcinolone-Treated Captive Hybrid Striped Bass. *Journal of Aquatic Animal Health*, 12, 1, 9-17.
- Harriet A, 2003. Is indoor mold contamination a threat to health. *J. Environ. Health*, 62, 2, 0022-892.
- He L, Peng X, Zhu J, Liu G, Chen X, Tang C, Liu H, Liu F, Peng Y, 2015. Protective effects of curcumin on acute gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93, 4, 275-82.
- He Y, Fang J, Peng X, Cui H, Zuo Z, Deng J, Chen Z, Lai W, Shu G, Tang L, 2014. Effects of sodium selenite on aflatoxin B1-induced decrease of ileac T cell and the mRNA contents of IL-2, IL-6, and TNF-alpha in broilers. *Biol Trace Elem Res*, 159, 1-3, 167-73.
- Helmy SA, Eltamany DA, Abdelrazek HMA, Alashrey RH, 2018. Immunomodulatory Effect of Dietary Turmeric against Aflatoxins in Mice: Histological and Immunohistochemical Study. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, D. Histology & Histochemistry*, 10, 1, 79-90.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel A-M, Favier A, Briançon S, 2004. The SU.VI.MAX Study: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch. Intern. Med.*, 164, 21, 2335-42.
- Herzallah S, Alshawabkeh K, Fataftah AA, 2008. Aflatoxin Decontamination of Artificially Contaminated Feeds by Sunlight, γ -Radiation, and Microwave Heating. *The Journal of Applied Poultry Research*, 17, 4, 515-21.
- Hewlings SJ, Kalman DS, 2017. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*, 6, 10, 92.
- Higgins C, 2016. Urea and the clinical value of measuring blood urea concentration. *Acutecaretesting.Org*, 1-6.
- Himesh S, Sharan PS, Mishra K, Govind N, Singhai A, 2011. Qualitative and quantitative profile of curcumin from ethanolic extract of *Curcuma longa*. *Int Res J Pharm*, 2, 4, 180-4.

- Hinton DM, Myers MJ, Raybourne RA, Francke-Carroll S, Sotomayor RE, Shaddock J, Warbritton A, Chou MW, 2003. Immunotoxicity of aflatoxin B1 in rats: effects on lymphocytes and the inflammatory response in a chronic intermittent dosing study. *Toxicol. Sci.*, 73, 2, 362-77.
- Hoehle SI, Pfeiffer E, Sólyom AM, Metzler M, 2006. Metabolism of Curcuminoids in Tissue Slices and Subcellular Fractions from Rat Liver. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 3, 756-64.
- Hosseini A, Hosseinzadeh H, 2018. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 411-21.
- Hosseinzadeh S, Roshan VD, Mahjoub S, 2013. Continuous exercise training and curcumin attenuate changes in brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead acetate in the hippocampus of male rats. *Pharmaceutical Biology*, 51, 2, 240-5.
- Hsieh DP, Wong JJ, 1994. Pharmacokinetics and excretion of aflatoxins. *The Toxicology of Aflatoxins: Human health, veterinary, and agricultural significance*, 73-88.
- Huang L, Zhao Z, Duan C, Wang C, Zhao Y, Yang G, Gao L, Niu C, Xu J, Li S, 2019. *Lactobacillus plantarum* C88 protects against aflatoxin B1-induced liver injury in mice via inhibition of NF- κ B-mediated inflammatory responses and excessive apoptosis. *BMC Microbiology*, 19, 1, 170.
- Huang Y, Han D, Zhu X, Yang Y, Jin J, Chen Y, Xie S, 2011. Response and recovery of gibel carp from subchronic oral administration of aflatoxin B1. *Aquaculture*, 319, 1-2, 89-97.
- Huff WE, Harvey RB, Kubena LF, Rottinghaus GE, 1988. Toxic Synergism Between Aflatoxin and T-2 Toxin in Broiler Chickens. *Poult. Sci.*, 67, 10, 1418-23.
- Hussain Z, Khan MZ, Hassan Z, 2008. Production of aflatoxins from *Aspergillus flavus* and acute aflatoxicosis in young broiler chicks. *Pak. J. Agri. Sci*, 45, 1, 95-102.
- Hussein HS, Brasel JM, 2001. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, 167, 2, 101-34.
- Ighodaro O, Akinloye O, 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54, 4, 287-93.
- Inan F, Pala M, Doymaz I, 2007. Use of ozone in detoxification of aflatoxin B1 in red pepper. *Journal of Stored Products Research*, 43, 4, 425-9.
- Itokawa H, Shi Q, Akiyama T, Morris-Natschke SL, Lee K-H, 2008. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*, 3, 1, 11.
- Jagatha B, Mythri RB, Vali S, Bharath MMS, 2008. Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: Therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. *Free Radical Biology and Medicine*, 44, 5, 907-17.
- Jager AV, Ramalho FS, Zambelli LN, Oliveira CAF, 2011. Biomarkers of aflatoxin exposure and its relationship with the hepatocellular carcinoma. *Aflatoxins: biochemistry and molecular biology*. Rijeka: Intech-Open Access Publisher, 107-26.
- Jakab GJ, Hmielecki RR, Zarba A, Hemenway DR, Groopman JD, 1994. Respiratory aflatoxicosis: suppression of pulmonary and systemic host defenses in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 125, 2, 198-205.
- Jalili M, Jinap S, Son R, 2011. The effect of chemical treatment on reduction of aflatoxins and ochratoxin A in black and white pepper during washing. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 28, 4, 485-93.
- Jangra A, Kwatra M, Singh T, Pant R, Kushwah P, Sharma Y, Saroha B, Datusalia AK, Bezbaruah BK, 2016. Piperine Augments the Protective Effect of Curcumin Against Lipopolysaccharide-Induced Neurobehavioral and Neurochemical Deficits in Mice. *Inflammation*, 39, 3, 1025-38.

- Ji Y, Nyamagoud SB, SreeHarsha N, Mishra A, Gubbiyappa SK, Singh Y, 2020. Sitagliptin protects liver against aflatoxin B1-induced hepatotoxicity through upregulating Nrf2/ARE/HO-1 pathway. *BioFactors*, 46, 1, 76-82.
- Jiang Y, Jolly PE, Preko P, Wang JS, Ellis WO, Phillips TD, Williams JH, 2008. Aflatoxin-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus disease. *Clin Dev Immunol*, 2008, 790309.
- Jiao Y, Wilkinson J, Christine Pietsch E, Buss JL, Wang W, Planalp R, Torti FM, Torti SV, 2006. Iron chelation in the biological activity of curcumin. *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 7, 1152-60.
- Johnson RJ, Feehally J, Floege J, 2014. *Comprehensive clinical nephrology E-Book*, Elsevier Health Sciences, 3, 70-71
- Johnson RJ, Lanaspas MA, Gaucher EA, 2011. Uric Acid: A Danger Signal From the RNA World That May Have a Role in the Epidemic of Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiorenal Disease: Evolutionary Considerations. *Seminars in Nephrology*, 31, 5, 394-9.
- Jones SA, Scheller J, Rose-John S, 2011. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, 121, 9, 3375-83.
- Kabak B, Dobson ADW, Var I, 2006. Strategies to Prevent Mycotoxin Contamination of Food and Animal Feed: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, 8, 593-619.
- Kanbur M, Eraslan G, Sarica ZS, Aslan Ö, 2011. The effects of evening primrose oil on lipid peroxidation induced by subacute aflatoxin exposure in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 9, 1960-4.
- Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong M, Lai R, 2016. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*, 123, 73-80.
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, 2019. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*, 50, 4, 1007-23.
- Karabacak M, Eraslan G, Kanbur M, Sarica ZS, 2015. Effects of *Tarantula cubensis* D6 on aflatoxin-induced injury in biochemical parameters in rats. *Homeopathy*, 104, 03, 205-10.
- Karaman M, Basmacioglu H, Ortatli M, Oguz H, 2005. Evaluation of the detoxifying effect of yeast glucomannan on aflatoxicosis in broilers as assessed by gross examination and histopathology. *Br. Poult. Sci.*, 46, 3, 394-400.
- Kashani K, Rosner MH, Ostermann M, 2020. Creatinine: From physiology to clinical application. *European Journal of Internal Medicine*, 72, 9-14.
- Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G, 2020. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 28, 5, 115327.
- Kawai T, Akira S, 2010. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 11, 5, 373-84.
- Kaya S, Baydan E, Yarsan E, Özdemir M, Çelik S, 2000. Etlik piliçlerde sulu sodyum kalsiyum alüminyum silikat'ın B-Vitamin A ve C'yi bağlama kapasitesi. *Çiftlik Derg*, 196, 7-74.
- Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, 2007. *Veteriner Farmakoloji*, cilt: 2; baskı: 4. Medisan Yayın evi, Ankara, 329-488.
- Kazory A, 2010. Emergence of Blood Urea Nitrogen as a Biomarker of Neurohormonal Activation in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 106, 5, 694-700.
- Kensler TW, Egner PA, Davidson NE, Roebuck BD, Pikul A, Groopman JD, 1986. Modulation of Aflatoxin Metabolism, Aflatoxin-N7-guanine Formation, and Hepatic Tumorigenesis in Rats Fed Ethoxyquin: Role of Induction of Glutathione S-Transferases. *Cancer Research*, 46, 8, 3924-31.

- Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD, 2011. Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol. Sci.*, 120, 28-S48.
- Kerns W, Schwartz L, Blanchard K, Burchiel S, Essayan D, Fung E, Johnson R, Lawton M, Loudon C, MacGregor J, Miller F, Nagarkatti P, Robertson D, Snyder P, Thomas H, Wagner B, Ward A, Zhang J, 2005. Drug-induced vascular injury--a quest for biomarkers. *Toxicol Appl Pharmacol*, 203, 1, 62-87.
- Kew MC, 2013. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*, 22, 3, 305-10.
- Khataylou YJ, Ahmadiashar S, Rezaei R, Parsamanesh S, Hosseini G, 2020. Curcumin ameliorate diabetes type 1 complications through decreasing pro-inflammatory cytokines in C57BL/6 Mice. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 19, S1, 55-62.
- Khorsandi L, Orazizadeh M, 2008. Protective effect of Curcuma longa extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. *Daru*, 16, 3, 155-9.
- Kim KS, Lim H-J, Lim JS, Son JY, Lee J, Lee BM, Chang S-C, Kim HS, 2018. Curcumin ameliorates cadmium-induced nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats. *Food Chem. Toxicol.*, 114, 34-40.
- Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC, 2008. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*, 47, 4, 1363-70.
- Kishimoto T, Tanaka T, 2015. Interleukin 6. In: *Encyclopedia of Inflammatory Diseases*. Eds: Parnham M. Basel: Springer Basel, p. 1-8.
- Klein PJ, Van Vleet TR, Hall JO, Coulombe Jr RA, 2003. Effects of dietary butylated hydroxytoluene on aflatoxin B1-relevant metabolic enzymes in turkeys. *Food Chem. Toxicol.*, 41, 5, 671-8.
- Klich MA, 2002. Biogeography of *Aspergillus* species in soil and litter. *Mycologia*, 94, 1, 21-7.
- Klich MA, 2007. *Aspergillus flavus*: the major producer of aflatoxin. *Molecular plant pathology*, 8, 6, 713-22.
- Klich MA, 2007. Environmental and developmental factors influencing aflatoxin production by *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Mycoscience*, 48, 2, 71-80.
- Kollias G, Kontoyiannis D, 2002. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 13, 4, 315-21.
- Koop HS, de Freitas RA, de Souza MM, Savi-Jr R, Silveira JLM, 2015. Topical curcumin-loaded hydrogels obtained using galactomannan from *Schizolobium parahybae* and xanthan. *Carbohydrate Polymers*, 116, 229-36.
- Krige J, Beckingham I, 2001. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: liver abscesses and hydatid disease. *BMJ: British Medical Journal*, 322, 7285, 537.
- Kubena L, Huff W, Harvey R, Yersin A, Elissalde M, Witzel D, Giroir L, Phillips T, Petersen H, 1991. Effects of a hydrated sodium calcium aluminosilicate on growing turkey poults during aflatoxicosis. *Poultry Science*, 70, 8, 1823-30.
- Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG, 2017. Aflatoxins: a global concern for food safety, human health and their management. *Front. Microbiol.*, 7, 2170.
- Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S, 2014. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clinical interventions in aging*, 9, 451-8.
- Kurup VP, Barrios CS, Raju R, Johnson BD, Levy MB, Fink JN, 2007. Immune response modulation by curcumin in a latex allergy model. *Clin. Mol. Allergy*, 5, 1, 1.
- Lacour S, Gautier J-C, Pallardy M, Roberts R, 2005. Cytokines as potential biomarkers of liver toxicity. *Cancer Biomarkers*, 1, 29-39.

- Lakkawar AW, Chattopadhyay SK, Johri TS, 2004. Experimental aflatoxin B1 toxicosis in young rabbits-a clinical and patho-anatomical study. *Slovenian Veterinary Research*, 41, 2, 73-81.
- Lancaster M, Jenkins F, Philp JM, 1961. Toxicity associated with certain samples of groundnuts. *Nature*, 192, 4807, 1095.
- Larsson P, Busk L, Tjälve H, 1994. Hepatic and extrahepatic bioactivation and GSH conjugation of aflatoxin B1 in sheep. *Carcinogenesis*, 15, 5, 947-55.
- Laskin DL, Laskin JD, 2001. Role of macrophages and inflammatory mediators in chemically induced toxicity. *Toxicology*, 160, 1, 111-8.
- Leclercq IA, Farrell GC, Sempoux C, Peña Ad, Horsmans Y, 2004. Curcumin inhibits NF- κ B activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice. *Journal of Hepatology*, 41, 6, 926-34.
- Lee L, Dunn J, DeLucca A, Ciegler A, 1981. Role of lactone ring of aflatoxin B 1 in toxicity and mutagenicity. *Experientia*, 37, 1, 16-7.
- Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ, 2012. Evaluation of Elevated Liver Enzymes. *Clin. Liver Dis.*, 16, 2, 183-98.
- Lee W-H, Loo C-Y, Bebawy M, Luk F, Mason RS, Rohanizadeh R, 2013. Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *Current neuropharmacology*, 11, 4, 338-78.
- Lestari ML, Indrayanto G, 2014. Curcumin. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology, 39, 113-204.
- Li S, Liu R, Wei G, Guo G, Yu H, Zhang Y, Ishfaq M, Fazilani SA, Zhang X, 2021. Curcumin protects against Aflatoxin B1-induced liver injury in broilers via the modulation of long non-coding RNA expression. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 208, 111725.
- Li S, Muhammad I, Yu H, Sun X, Zhang X, 2019. Detection of Aflatoxin adducts as potential markers and the role of curcumin in alleviating AFB1-induced liver damage in chickens. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 176, 137-45.
- Li Y, Ma Q-G, Zhao L-H, Wei H, Duan G-X, Zhang J-Y, Ji C, 2014. Effects of Lipoic Acid on Immune Function, the Antioxidant Defense System, and Inflammation-Related Genes Expression of Broiler Chickens Fed Aflatoxin Contaminated Diets. *Int. J. Mol. Sci.*, 15, 4, 5649-62.
- Lilly LJ, 1965. Induction of chromosome aberrations by aflatoxin. *Nature*, 207, 995, 433-4.
- Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN, Kamat AA, Spannuth WA, Gershenson DM, Lutgendorf SK, Aggarwal BB, Sood AK, 2007. Curcumin Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Ovarian Carcinoma by Targeting the Nuclear Factor- κ B Pathway. *Clinical Cancer Research*, 13, 11, 3423-30.
- Liochev SI, 2013. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic. Biol. Med.*, 60, 1-4.
- Liu B-H, Yu F-Y, Chan M-H, Yang Y-L, 2002. The effects of mycotoxins, fumonisin B1 and aflatoxin B1, on primary swine alveolar macrophages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 180, 3, 197-204.
- Liu X, Kumar Mishra S, Wang T, Xu Z, Zhao X, Wang Y, Yin H, Fan X, Zeng B, Yang M, Yang D, Ni Q, Li Y, Zhang M, Zhu Q, Chen F, Li D, 2020. AFB1 Induced Transcriptional Regulation Related to Apoptosis and Lipid Metabolism in Liver of Chicken. *Toxins (Basel)*, 12, 5, 290.
- Liu Y, Chang C-CH, Marsh GM, Wu F, 2012. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 48, 14, 2125-36.
- Liu Y, Wang W, 2016. Aflatoxin B1 impairs mitochondrial functions, activates ROS generation, induces apoptosis and involves Nrf2 signal pathway in primary broiler hepatocytes. *Animal Science Journal*, 87, 12, 1490-500.

- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N, 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.*, 4, 8, 118.
- Long X, Deng Y, Huang X-Y, Yao J-G, Su Q-Y, Wu X-M, Wang J, Xu Q-Q, Zhu X-Y, Wang C, 2018. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma related to aflatoxins: an update. *Liver Research and Clinical Management*, 1, 113-36.
- Lu SC, 2009. Regulation of glutathione synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, 30, 1, 42-59.
- Ma C, Marlowe JL, Puga A, 2009. The aryl hydrocarbon receptor at the crossroads of multiple signaling pathways. *Exs*, 99, 231-57.
- Ma D, Jin S, Li E, Doi Y, Parajuli B, Noda M, Sonobe Y, Mizuno T, Suzumura A, 2013. The neurotoxic effect of astrocytes activated with toll-like receptor ligands. *J. Neuroimmunol.*, 254, 1-2, 10-8.
- Madheswaran R, Balachandran C, Manohar BM, 2004. Influence of dietary culture material containing aflatoxin and T2 toxin on certain serum biochemical constituents in Japanese quail. *Mycopathologia*, 158, 3, 337-41.
- Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ, 2002. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res*, 22, 6c, 4179-81.
- Mahfouz M, 2015. Ameliorative effect of curcumin on aflatoxin B1-induced changes in liver gene expression of *Oreochromis niloticus*. *Molecular Biology*, 49, 2, 275-86.
- Malvandi AM, Mehrzad J, Saleh-moghaddam M, 2013. Biologically relevant doses of mixed aflatoxins B and G up-regulate MyD88, TLR2, TLR4 and CD14 transcripts in human PBMCs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 35, 4, 528-32.
- Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R, 2004. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36, 10, 1967-80.
- Marchiani A, Rozzo C, Fadda A, Delogu G, Ruzza P, 2014. Curcumin and Curcumin-like Molecules: From Spice to Drugs. *Curr. Med. Chem.*, 21, 2, 204-22.
- Marin D, Taranu I, Bunaciu R, Pascale F, Tudor D, Avram N, Sarca M, Cureu I, Criste R, Suta V, 2002. Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. *J. Anim. Sci.*, 80, 5, 1250-7.
- Marin DE, Taranu I, 2012. Overview on aflatoxins and oxidative stress. *Toxin Reviews*, 31, 3-4, 32-43.
- Marroquín-Cardona AG, Johnson NM, Phillips TD, Hayes AW, 2014. Mycotoxins in a changing global environment – A review. *Food and Chemical Toxicology*, 69, 220-30.
- Mary VS, Theumer MG, Arias SL, Rubinstein HR, 2012. Reactive oxygen species sources and biomolecular oxidative damage induced by aflatoxin B1 and fumonisin B1 in rat spleen mononuclear cells. *Toxicology*, 302, 2, 299-307.
- Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE, 2010. Gamma-Glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk BioMarker. *Preventive cardiology*, 13, 1, 36-41.
- Matejova I, Svobodova Z, Vakula J, Mares J, Modra H, 2017. Impact of mycotoxins on aquaculture fish species: A review. *J. World. Aquac. Soc.*, 48, 2, 186-200.
- Mathuria N, Verma RJ, 2008. Ameliorative effect of curcumin on aflatoxin-induced toxicity in serum of mice. *Acta Pol. Pharm*, 65, 3, 339-43.
- Mayanglambam A, Dangelmaier CA, Thomas D, Damodar Reddy C, Daniel JL, Kunapuli SP, 2010. Curcumin inhibits GPVI-mediated platelet activation by interfering with the kinase activity of Syk and the subsequent activation of PLC γ 2. *Platelets*, 21, 3, 211-20.
- Mazzolani F, Togni S, 2013. Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: a 12-month follow-up study. *Clinical ophthalmology*, 7, 939-45.

- McCord JM, Fridovich I, 1969. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*, 244, 22, 6049-55.
- McLean M, Dutton MF, 1995. Cellular interactions and metabolism of aflatoxin: An update. *Pharmacology & Therapeutics*, 65, 2, 163-92.
- Mehrzad J, Malvandi AM, Alipour M, Hosseinkhani S, 2017. Environmentally relevant level of aflatoxin B1 elicits toxic pro-inflammatory response in murine CNS-derived cells. *Toxicol. Lett.*, 279, 96-106.
- Meissonnier GM, Pinton P, Laffitte J, Cossalter A-M, Gong YY, Wild CP, Bertin G, Galtier P, Oswald IP, 2008. Immunotoxicity of aflatoxin B1: Impairment of the cell-mediated response to vaccine antigen and modulation of cytokine expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 231, 2, 142-9.
- Meister A, Anderson ME, 1983. Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 1, 711-60.
- Méndez-Albores A, Del Río-García JC, Moreno-Martínez E, 2007. Decontamination of aflatoxin duckling feed with aqueous citric acid treatment. *Animal Feed Science and Technology*, 135, 3, 249-62.
- Méndez-Albores A, Martínez-Bustos F, Gaytán-Martínez M, Moreno-Martínez E, 2008. Effect of lactic and citric acid on the stability of B-aflatoxins in extrusion-cooked sorghum. *Letters in Applied Microbiology*, 47, 1, 1-7.
- Menon VP, Sudheer AR, 2007. Antioxidant And Anti-Inflammatory Properties Of Curcumin. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Eds: Aggarwal BB, Surh Y-J, Shishodia S. Boston, MA: Springer US, p. 105-25.
- Miraglia M, Marvin HJP, Kleter GA, Battilani P, Brera C, Coni E, Cubadda F, Croci L, De Santis B, Dekkers S, Filippi L, Hutjes RWA, Noordam MY, Pisante M, Piva G, Prandini A, Toti L, van den Born GJ, Vespermann A, 2009. Climate change and food safety: An emerging issue with special focus on Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 5, 1009-21.
- Mishra HN, Das C, 2003. A Review on Biological Control and Metabolism of Aflatoxin. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 43, 3, 245-64.
- Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K, 2014. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int*, 2014, 18.
- Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Karimian H, Fadaeinasab M, Firoozinia M, Abdulla MA, Kadir HA, 2015. The chemopotential effect of *Annona muricata* leaves against azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats and the apoptotic effect of acetogenin annomuricin E in HT-29 cells: a bioassay-guided approach. *PLoS One*, 10, 4, 228.
- Mohajeri M, Behnam B, Cicero AFG, Sahebkar A, 2018. Protective effects of curcumin against aflatoxicosis: A comprehensive review. *J. Cell. Physiol.*, 233, 4, 3552-77.
- Mohamed AM, Metvally NS, 2009. Antiaflatoxicogenic Activities of Some Plant Aqueous Extracts Against Aflatoxin-B1 Induced Renal and Cardiac Damage. *Journal of pharmacology and toxicology*, 4, 1, 1-16.
- Mohammed ES, El-Beih NM, El-Hussieny EA, El-Ahwany E, Hassan M, Zoheiry M, 2021. Effects of free and nanoparticulate curcumin on chemically induced liver carcinoma in an animal model. *Arch. Med. Sci.*, 17, 1, 218-27.
- Mollenhauer HH, Corrier DE, Huff WE, Kubena LF, Harvey RB, Droleskey RE, 1989. Ultrastructure of hepatic and renal lesions in chickens fed aflatoxin. *Am J Vet Res*, 50, 5, 771-7.
- Monalisa R, 2015. Role of leptin in obesity. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 8, 8, 1073-6.
- Moretti S, Bellocchio S, Bonifazi P, Bozza S, Zelante T, Bistoni F, Romani L, 2008. The contribution of PARs to inflammation and immunity to fungi. *Mucosal Immunol.*, 1, 2, 156-68.

- Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ, 2000. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 28, 8, 1303-12.
- Muhammad I, Wang X, Li S, Li R, Zhang X, 2018. Curcumin confers hepatoprotection against AFB1-induced toxicity via activating autophagy and ameliorating inflammation involving Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, 45, 6, 1775-85.
- Muhammad I, Sun X, Wang H, Li W, Wang X, Cheng P, Li S, Zhang X, Hamid S, 2017. Curcumin Successfully Inhibited the Computationally Identified CYP2A6 Enzyme-Mediated Bioactivation of Aflatoxin B1 in Arbor Acres broiler. *Front. Pharmacol.*, 8, 143.
- Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H, 2007. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic. Biol. Med.*, 43, 4, 477-503.
- Naaz F, Abidin M, Javed S, 2014. Protective effect of esculin against prooxidant aflatoxin B 1-induced nephrotoxicity in mice. *Mycotoxin research*, 30, 1, 25-32.
- Nada S, Amra H, Deabes M, Omara E, 2010. *Saccharomyces cerevisiae* and probiotic bacteria potentially inhibit aflatoxins production in vitro and in vivo studies. *Int. J. Toxicol*, 8, 1, 32.
- Naik SR, Thakare VN, Patil SR, 2011. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: Evidence of its antioxidant property. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63, 5, 419-31.
- Neal G, Nielsch U, Judah D, Hulbert P, 1987. Conjugation of model substrates or microsomally-activated aflatoxin B1 with reduced glutathione, catalysed by cytosolic glutathione-S-transferases in livers of rats, mice and guinea pigs. *Biochemical pharmacology*, 36, 24, 4269-76.
- Nesbitt BF, O'Kelly J, Sargeant K, Sheridan A, 1962. Toxic metabolites of *Aspergillus flavus*. *Nature*, London, 195, 4846.
- Netea MG, Ferwerda G, van der Graaf CA, Van der Meer JW, Kullberg BJ, 2006. Recognition of fungal pathogens by toll-like receptors. *Curr. Pharm. Des.*, 12, 32, 4195-201.
- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P, 1997. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*, 43, 7, 1209-14.
- Niki E, 1993. Antioxidant Defenses In Eukariotic Cells: An Overview. In: *Free Radicals: from Basic Science to Medicine*. Eds: Poli G, Albano E, Dianzani MU. Basel: Birkhäuser Basel, p. 365-73.
- Nili-Ahmadabadi A, Tavakoli F, Hasanzadeh G, Rahimi H, Sabzevari O, 2011. Protective effect of pretreatment with thymoquinone against Aflatoxin B1 induced liver toxicity in mice. *Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 19, 4, 282.
- Obrian GR, Georgianna DR, Wilkinson JR, Yu J, Abbas HK, Bhatnagar D, Cleveland TE, Niernan W, Payne GA, 2007. The effect of elevated temperature on gene transcription and aflatoxin biosynthesis. *Mycologia*, 99, 2, 232-9.
- Odhav B, Adam JK, Bhoola KD, 2008. Modulating effects of fumonisin B1 and ochratoxin A on leukocytes and messenger cytokines of the human immune system. *International immunopharmacology*, 8, 6, 799-809.
- Oğuz H, 2017. Mikotoksinler ve Önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 3, 2, 113-9.
- Oğuz H, Kurtoglu F, Kurtoglu V, Birdane Y, 2002. Evaluation of biochemical characters of broiler chickens during dietary aflatoxin (50 and 100 ppb) and clinoptilolite exposure. *Res. Vet. Sci.*, 73, 1, 101-3.
- Oğuzkan S, 2014. Pankreas Kanseri Hastalarda CRP, IL-6 ve IL 10 Düzeyleri ile CRP Polimorfizminin Araştırılması (Tez). *Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Doktora Tezi*

- Opava CH, Björk M, 2015. Towards evidence-based hand exercises in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 385, 9966, 396-8.
- Oppenheim JJ, 2020. Chapter 15 - Cytokines, Their Receptors and Signals. In: *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)*. Eds: Rose NR, Mackay IR: Academic Press, p. 275-89.
- Panahi Y, Fazlollahzadeh O, Atkin SL, Majeed M, Butler AE, Johnston TP, Sahebkar A, 2019. Evidence of curcumin and curcumin analogue effects in skin diseases: A narrative review. *Journal of Cellular Physiology*, 234, 2, 1165-78.
- Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendia LE, Majeed M, Sahebkar A, 2016. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 82, 578-82.
- Pankaj SK, Shi H, Keener KM, 2018. A review of novel physical and chemical decontamination technologies for aflatoxin in food. *Trends in Food Science & Technology*, 71, 73-83.
- Paolicchi A, Emdin M, Passino C, Lorenzini E, Titta F, Marchi S, Malvaldi G, Pompella A, 2006. β -Lipoprotein-and LDL-associated serum γ -glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 186, 1, 80-5.
- Park J, Ayyappan V, Bae E-K, Lee C, Kim B-S, Kim BK, Lee Y-Y, Ahn K-S, Yoon S-S, 2008. Curcumin in combination with bortezomib synergistically induced apoptosis in human multiple myeloma U266 cells. *Molecular Oncology*, 2, 4, 317-26.
- Patel VB, Preedy VR, 2017. *Biomarkers in Liver Disease*, Springer, 50-53
- Paterson RRM, Lima N, 2011. Further mycotoxin effects from climate change. *Food Research International*, 44, 9, 2555-66.
- Pauletto M, Giantin M, Tolosi R, Bassan I, Barbarossa A, Zaghini A, Dacasto M, 2020. Curcumin Mitigates AFB1-Induced Hepatic Toxicity by Triggering Cattle Antioxidant and Anti-inflammatory Pathways: A Whole Transcriptomic In Vitro Study. *Antioxidants*, 9, 11, 1059.
- Payros D, Alassane-Kpembi I, Pierron A, Loiseau N, Pinton P, Oswald IP, 2016. Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms. *Archives of Toxicology*, 90, 12, 2931-57.
- Piccirillo CA, Shevach EM, 2001. Cutting Edge: Control of CD8⁺ T Cell Activation by CD4⁺CD25⁺ Immunoregulatory Cells. *The Journal of Immunology*, 167, 3, 1137-40.
- Pinton P, Oswald IP, 2014. Effect of Deoxynivalenol and Other Type B Trichothecenes on the Intestine: A Review. *Toxins*, 6, 5, 1615.
- Pittet A, 1998. Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds: An update review. *Revue de Medecine Veterinaire (France)*.
- Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB, 2014. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 46, 1, 2.
- Priyadarsini KI, Maity DK, Naik GH, Kumar MS, Unnikrishnan MK, Satav JG, Mohan H, 2003. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radical Biology and Medicine*, 35, 5, 475-84.
- Qian G, Tang L, Guo X, Wang F, Massey ME, Su J, Guo TL, Williams JH, Phillips TD, Wang J-S, 2014. Aflatoxin B1 modulates the expression of phenotypic markers and cytokines by splenic lymphocytes of male F344 rats. *J Appl Toxicol*, 34, 3, 241-9.
- Quezada T, Cuéllar H, Jaramillo-Juárez F, Valdivia AG, Reyes JL, 2000. Effects of aflatoxin B1 on the liver and kidney of broiler chickens during development. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 125, 3, 265-72.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD, 2006. *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, Elsevier Health Sciences, 650-56

- Rai M, Varma A, 2009. Mycotoxins in food, feed and bioweapons, Springer Science & Business Media, 243-47
- Raisbeck M, Rottinghaus G, Kendall J, 1991. Effects of naturally occurring mycotoxins on ruminants. Mycotoxins and animal foods, 241, 647-77.
- Rastogi R, Srivastava AK, Rastogi AK, 2001. Long term effect of aflatoxin B1 on lipid peroxidation in rat liver and kidney: effect of picroliv and silymarin. Phytotherapy Research, 15, 4, 307-10.
- Ratcliff J, 2002. The role of mycotoxins in food and feed safety. Presented at AFMA (Animal Feed Manufacturers Association) on 16th August, 2002.
- Rauhala P, Andoh T, Chiueh CC, 2005. Neuroprotective properties of nitric oxide and S-nitrosoglutathione. Toxicology and applied pharmacology, 207, 2 Suppl, 91-5.
- Ray PD, Huang B-W, Tsuji Y, 2012. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Cell. Signal., 24, 5, 981-90.
- Reddy RC, Vatsala PG, Keshamouni VG, Padmanaban G, Rangarajan PN, 2005. Curcumin for malaria therapy. Biochemical and biophysical research communications, 326, 2, 472-4.
- Romani L, 2011. Immunity to fungal infections. Nature Reviews Immunology, 11, 4, 275-88.
- Rose-John S, 2012. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. International Journal of Biological Sciences, 8, 9, 1237-47.
- Rumbeiha W, 2001. Mycotoxicosis in pets. Michigan State University DCPAH Newsletter, 18.
- Ryu S, Chang Y, Kim D-I, Kim WS, Suh B-S, 2007. γ -Glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. Clinical chemistry, 53, 1, 71-7.
- Sabuncuoğlu SA, Baydar T, Giray B, Şahin G, 2008. Mikotoksinler: toksik etkileri, degradasyonları, oluşumlarının önlenmesi ve zararlı etkilerinin azaltılması. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 1, 63-92.
- Safieh-Garabedian B, Poole S, Allchorne A, Winter J, Woolf CJ, 1995. Contribution of interleukin-1 beta to the inflammation-induced increase in nerve growth factor levels and inflammatory hyperalgesia. Br J Pharmacol, 115, 7, 1265-75.
- Saini SS, Kaur A, 2012. Aflatoxin B1: Toxicity, characteristics and analysis: Mini review. Global Advanced Research Journal of Chemistry and Material Science, 1, 4, 063-70.
- Salem R, El-Habashi N, Fadl SE, Sakr OA, Elbialy ZI, 2018. Effect of probiotic supplement on aflatoxicosis and gene expression in the liver of broiler chicken. Environmental Toxicology and Pharmacology, 60, 118-27.
- Salhab M, Canelo R, 2011. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J. Cancer Res. Ther., 7, 4, 463.
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, 2005. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. Kidney International, 67, 1, 237-47.
- Saperstein S, Chen L, Oakes D, Pryhuber G, Finkelstein J, 2009. IL-1beta augments TNF-alpha-mediated inflammatory responses from lung epithelial cells. J. Interferon Cytokine Res., 29, 5, 273-84.
- Sargeant K, Sheridan A, O'Kelly J, Carnaghan R, 1961. Toxicity associated with certain samples of groundnuts. Nature, 192, 4807, 1096.
- Sarlak Z, Rouhi M, Mohammadi R, Khaksar R, Mortazavian AM, Sohrabvandi S, Garavand F, 2017. Probiotic biological strategies to decontaminate aflatoxin M1 in a traditional Iranian fermented milk drink (Doogh). Food Control, 71, 152-9.
- Sasikumar B, 2005. Genetic resources of Curcuma: diversity, characterization and utilization. Plant Genetic Resources, 3, 2, 230-51.

- Scartezzini P, Speroni E, 2000. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 71, 1, 23-43.
- Sharma V, Sharma C, Paliwal R, Pracheta SS, Sharma S, 2011. Ameliorative effects of *Curcuma longa* and curcumin on aflatoxin B1 induced serological and biochemical changes in kidney of male mice. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 1, 2, 338-51.
- Shaw CA, Taylor EL, Megson IL, Rossi AG, 2005. Nitric oxide and the resolution of inflammation: implications for atherosclerosis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100, 67-71.
- Shen H-M, Ong C-N, Shi C-Y, 1995. Involvement of reactive oxygen species in aflatoxin B1-induced cell injury in cultured rat hepatocytes. *Toxicology*, 99, 1, 115-23.
- Shen H-M, Shi C-Y, Shen Y, Ong C-N, 1996. Detection of elevated reactive oxygen species level in cultured rat hepatocytes treated with aflatoxin B1. *Free Radical Biology and Medicine*, 21, 2, 139-46.
- Shen HM, Shi CY, Lee HP, Ong CN, 1994. Aflatoxin B1-Induced Lipid Peroxidation in Rat Liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 127, 1, 145-50.
- Sherman KE, 1991. Alanine aminotransferase in clinical practice: a review. *Archives of internal medicine*, 151, 2, 260-5.
- Shi S, Chen W, Zhou Q, Lu L, Wu H, Da X, Bi Y. A study of the stability of AflatoxinB1 to several solutions through fluorescence spectral experiment. 2006 International Symposium on Biophotonics, Nanophotonics and Metamaterials, 210-3, 16-18 Oct. 2006.
- Shin S-G, Kim JY, Chung HY, Jeong J-C, 2005. Zingerone as an Antioxidant against Peroxynitrite. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 19, 7617-22.
- Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB, 2005. Curcumin: getting back to the roots. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1056, 1, 206-17.
- Siloto E, Oliveira E, Sartori JR, Fascina V, Martins B, Ledoux D, Rottinghaus G, Sartori D, 2013. Lipid metabolism of commercial layers fed diets containing aflatoxin, fumonisin, and a binder. *Poultry science*, 92, 8, 2077-83.
- Simeonova PP, Gallucci RM, Hulderman T, Wilson R, Kommineni C, Rao M, Luster MI, 2001. The Role of Tumor Necrosis Factor- α in Liver Toxicity, Inflammation, and Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 177, 2, 112-20.
- Singh KB, Maurya BK, Trigun SK, 2015. Activation of oxidative stress and inflammatory factors could account for histopathological progression of aflatoxin-B1 induced hepatocarcinogenesis in rat. *Mol. Cell. Biochem.*, 401, 1, 185-96.
- Singh N, Jand S, Baxi K, 2003. Chemical detoxification of aflatoxins in contaminated poultry feed. *Indian Journal of Animal Sciences (India)*.
- Sitia R, Rubartelli A, 2018. The unconventional secretion of IL-1 β : Handling a dangerous weapon to optimize inflammatory responses. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 83, 12-21.
- Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK-H, Kwan T-H, 2006. Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level. *American Journal of Kidney Diseases*, 47, 1, 51-9.
- Siwela AH, Siwela M, Matindi G, Dube S, Nziramasanga N, 2005. Decontamination of aflatoxin-contaminated maize by dehulling. *J. Sci. Food Agric.*, 85, 15, 2535-8.
- Sohocki MM, Sullivan LS, Harrison WR, Sodergren EJ, Elder FF, Weinstock G, Tanase S, Daiger SP, 1997. Human glutamate pyruvate transaminase (GPT): localization to 8q24. 3, cDNA and genomic sequences, and polymorphic sites. *Genomics*, 40, 2, 247-52.
- Soula M, Weber RA, Zilka O, Alwaseem H, La K, Yen F, Molina H, Garcia-Bermudez J, Pratt DA, Birsoy K, 2020. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat. Chem. Biol.*, 16, 12, 1351-60.

- Sousa EL, Martinho FC, Leite FR, Nascimento GG, Gomes BP, 2014. Macrophage cell activation with acute apical abscess contents determined by interleukin-1 Beta and tumor necrosis factor alpha production. *J. Endod.*, 40, 11, 1752-7.
- Sun L-H, Zhang N-Y, Zhu M-K, Zhao L, Zhou J-C, Qi D-S, 2016. Prevention of Aflatoxin B1 Hepatotoxicity by Dietary Selenium Is Associated with Inhibition of Cytochrome P450 Isozymes and Up-Regulation of 6 Selenoprotein Genes in Chick Liver. *The Journal of Nutrition*, 146, 4, 655-61.
- Surh Y-J, 2002. Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities: a short review. *Food and Chemical Toxicology*, 40, 8, 1091-7.
- Tang, L., Guan, H., Ding, X., & Wang, J.-S. (2007). Modulation of aflatoxin toxicity and biomarkers by lycopene in F344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219(1), 10-17.
- Tedesco D, Steidler S, Galletti S, Tameni M, Sonzogni O, Ravarotto L, 2004. Efficacy of silymarin-phospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks. *Poult. Sci.*, 83, 11, 1839-43.
- Tejada-Castañeda Z, Avila-Gonzalez E, Casaubon-Huguenin M, Cervantes-Olivares R, Vásquez-Peláez C, Hernández-Baumgarten E, Moreno-Martínez E, 2008. Biotransformation of aflatoxin-contaminated chick feed. *Poultry science*, 87, 8, 1569-76.
- Tola M, Kebede B, 2016. Occurrence, importance and control of mycotoxins: A review. *Cogent Food & Agriculture*, 2, 1, 1191103.
- Toney MD, 2005. Reaction specificity in pyridoxal phosphate enzymes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 433, 1, 279-87.
- Topal RŞ, 2003. Türkiye'nin tarımsal ürün ve bölgelerine göre dominant mikoflora dağılımları ve mikotoksin profilleri. *Orlab On-line Mikrobiyoloji Dergisi*, 1, 7-21.
- Topcu-Tarlacalisir Y, Akpolat M, Uz YH, Kizilay G, Sapmaz-Metin M, Cerkezayabekir A, Omurlu IK, 2013. Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis: the roles of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Med Food*, 16, 4, 296-305.
- Towner RA, Qian SY, Kadiiska MB, Mason RP, 2003. In vivo identification of aflatoxin-induced free radicals in rat bile. *Free Radic Biol Med*, 35, 10, 1330-40.
- Tripathi S, Mishra H, 2009. Studies on the efficacy of physical, chemical and biological aflatoxin B1 detoxification approaches in red chilli powder. *International Journal of Food Safety, Nutrition and Public Health*, 2, 1, 69-77.
- Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijon E, Anderica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverri J, 2013. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox biology*, 1, 448-56.
- Tuzcu M, 2010. Effects of aflatoxin on the proportions of peripheral blood leukocytes and alpha-naphthyl acetate esterase (ANAE) positive lymphocytes in the mouse. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16, 2.
- Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K, 2015. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS One*, 10, 3, e0121313.
- Uetsuka K, 2011. Mechanisms of mycotoxin-induced neurotoxicity through oxidative stress-associated pathways. *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 8, 5213-37.
- Ugur S, Ulu R, Dogukan A, Gurel A, Yigit IP, Gozel N, Aygen B, Ilhan N, 2015. The renoprotective effect of curcumin in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Renal Failure*, 37, 2, 332-6.
- Valdivia AG, Martínez A, Damián F, Quezada T, Ortiz R, Martínez C, Llamas J, Rodríguez M, Yamamoto L, Jaramillo F, Reyes J, 2001. Efficacy of N-Acetylcysteine to Reduce the Effects of Aflatoxin B1 Intoxication in Broiler Chickens. *Poultry science*, 80, 727-34.
- Van der Zijden A, Koelensmid WB, Boldixgh J, Barrett C, Ord W, Philp J, 1962. Isolation in crystalline form of a toxin responsible for Turkey X disease. *Nature, London*, 195, 4846.

- Vardon P, McLaughlin C, Nardinelli C, 2003. Potential economic costs of mycotoxins in the United States. Council for Agricultural Science and Technology Task Force Report, 139.
- Vellampatti S, Chandrasekaran G, Mitta SB, Lakshmanan V-K, Park SH, 2018. Metallo-Curcumin-Conjugated DNA Complexes Induces Preferential Prostate Cancer Cells Cytotoxicity and Pause Growth of Bacterial Cells. *Scientific Reports*, 8, 1, 14929.
- Vera-Ramirez L, Perez-Lopez P, Varela-Lopez A, Ramirez-Tortosa M, Battino M, Quiles JL, 2013. Curcumin and liver disease. *BioFactors* (Oxford, England), 39, 1, 88-100.
- Verma RJ, 2004. Aflatoxin Cause DNA Damage. *International Journal of Human Genetics*, 4, 4, 231-6.
- Vidyasagar T, Vyjayanthi V, Sujatiia N, Rao BS, Bhat RV, 1997. Quantitation of aflatoxin B1-N7-guanine adduct in urine by enzyme-linked immunosorbent assay coupled with immunoaffinity chromatography. *J. AOAC Int.*, 80, 5, 1013-22.
- Wang M, Jiang S, Zhou L, Yu F, Ding H, Li P, Zhou M, Wang K, 2019. Potential Mechanisms of Action of Curcumin for Cancer Prevention: Focus on Cellular Signaling Pathways and miRNAs. *Int. J. Biol. Sci.*, 15, 6, 1200-14.
- Wang X-h, Li W, Wang X-h, Han M-y, Muhammad I, Zhang X-y, Sun X-q, Cui X-x, 2019. Water-soluble substances of wheat: a potential preventer of aflatoxin B1-induced liver damage in broilers. *Poult. Sci.*, 98, 1, 136-49.
- Wangikar PB, Dwivedi P, Sinha N, Sharma AK, Telang AG, 2005. Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects. *Toxicology*, 215, 1, 37-47.
- Wei Q-Y, Chen W-F, Zhou B, Yang L, Liu Z-L, 2006. Inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation in rat liver mitochondria by curcumin and its analogues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1760, 1, 70-7.
- Weibrecht K, Dayno M, Darling C, Bird SB, 2010. Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. *Journal of Medical Toxicology*, 6, 3, 294-300.
- Wilson J, Otsuki T, 2002. A Race to the Top? A Case Study of Food Safety Standards and African Exports, p.
- Woloshuk CP, Shim W-B, 2012. Aflatoxins, fumonisins, and trichothecenes: a convergence of knowledge. *FEMS microbiology reviews*, 37, 1, 94-109.
- Wright LE, Frye JB, Gorti B, Timmermann BN, Funk JL, 2013. Bioactivity of turmeric-derived curcuminoids and related metabolites in breast cancer. *Current pharmaceutical design*, 19, 34, 6218-25.
- Wu F, 2015. Global impacts of aflatoxin in maize: trade and human health. *World Mycotoxin Journal*, 8, 2, 137-42.
- Wu F, Khlangwiset P, 2010. Health economic impacts and cost-effectiveness of aflatoxin-reduction strategies in Africa: case studies in biocontrol and post-harvest interventions. *Food Addit. Contam.*, 27, 4, 496-509.
- Wylie T, Morehouse L, (1978). *Mycotoxic fungi, mycotoxins and mycotoxicosis*. Vol. 2, Marcel Dekker, INC, USA.
- Xia X, Zhang Y, Li M, Garba B, Zhang Q, Wang Y, Zhang H, Li P, 2017. Isolation and characterization of a *Bacillus subtilis* strain with aflatoxin B1 biodegradation capability. *Food Control*, 75, 92-8.
- Xu C, Li CY-T, Kong A-NT, 2005. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of pharmacal research*, 28, 3, 249.
- Yan Z, Spaulding HR, 2020. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biology*, 32, 101508.

- Yanai I, Benjamin H, Shmoish M, Chalifa-Caspi V, Shklar M, Ophir R, Bar-Even A, Horn-Saban S, Safran M, Domany E, 2004. Genome-wide midrange transcription profiles reveal expression level relationships in human tissue specification. *Bioinformatics*, 21, 5, 650-9.
- Yang J, Bai F, Zhang K, Bai S, Peng X, Ding X, Li Y, Zhang J, Zhao L, 2012. Effects of feeding corn naturally contaminated with aflatoxin B1 and B2 on hepatic functions of broilers. *Poult Sci*, 91, 11, 2792-801.
- Yang RZ, Park S, Reagan WJ, Goldstein R, Zhong S, Lawton M, Rajamohan F, Qian K, Liu L, Gong DW, 2009. Alanine aminotransferase isoenzymes: molecular cloning and quantitative analysis of tissue expression in rats and serum elevation in liver toxicity. *Hepatology*, 49, 2, 598-607.
- Yarım GF, Kazak F, 2016. Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5, 1, 90-9.
- Yarru L, Settivari R, Gowda N, Antoniou E, Ledoux D, Rottinghaus G, 2009. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on the expression of hepatic genes associated with biotransformation, antioxidant, and immune systems in broiler chicks fed aflatoxin. *Poultry science*, 88, 12, 2620-7.
- Yener Z, Celik I, Ilhan F, Bal R, 2009. Effects of *Urtica dioica* L. seed on lipid peroxidation, antioxidants and liver pathology in aflatoxin-induced tissue injury in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 2, 418-24.
- Yin H, Xu L, Porter NA, 2011. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem. Rev.*, 111, 10, 5944-72.
- Yoshimoto T, Yoshimoto T, 2013. Cytokine frontiers: regulation of immune responses in health and disease, Springer, p.
- Yu K, Zhang J, Cao Z, Ji Q, Han Y, Song M, Shao B, Li Y, 2018. Lycopene attenuates AFB1-induced renal injury with the activation of the Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice. *Food & function*, 9, 12, 6427-34.
- Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, Dong W, 2016. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, 4350965.
- Zhang L-Y, Zhan D-L, Chen Y-Y, Wang W-H, He C-Y, Lin Y, Lin Y-C, Lin Z-N, 2019. Aflatoxin B1 enhances pyroptosis of hepatocytes and activation of Kupffer cells to promote liver inflammatory injury via dephosphorylation of cyclooxygenase-2: an in vitro, ex vivo and in vivo study. *Arch. Toxicol.*, 93, 11, 3305-20.
- Zheng S, Yumei F, Chen A, 2007. De novo synthesis of glutathione is a prerequisite for curcumin to inhibit hepatic stellate cell (HSC) activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 43, 3, 444-53.
- Zimmerman HJ, 1999. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, Lippincott Williams & Wilkins, p.
- Zuckerman SH, Panousis C, Evans G, 2001. TGF- β reduced binding of high-density lipoproteins in murine macrophages and macrophage-derived foam cells. *Atherosclerosis*, 155, 1, 79-85.