



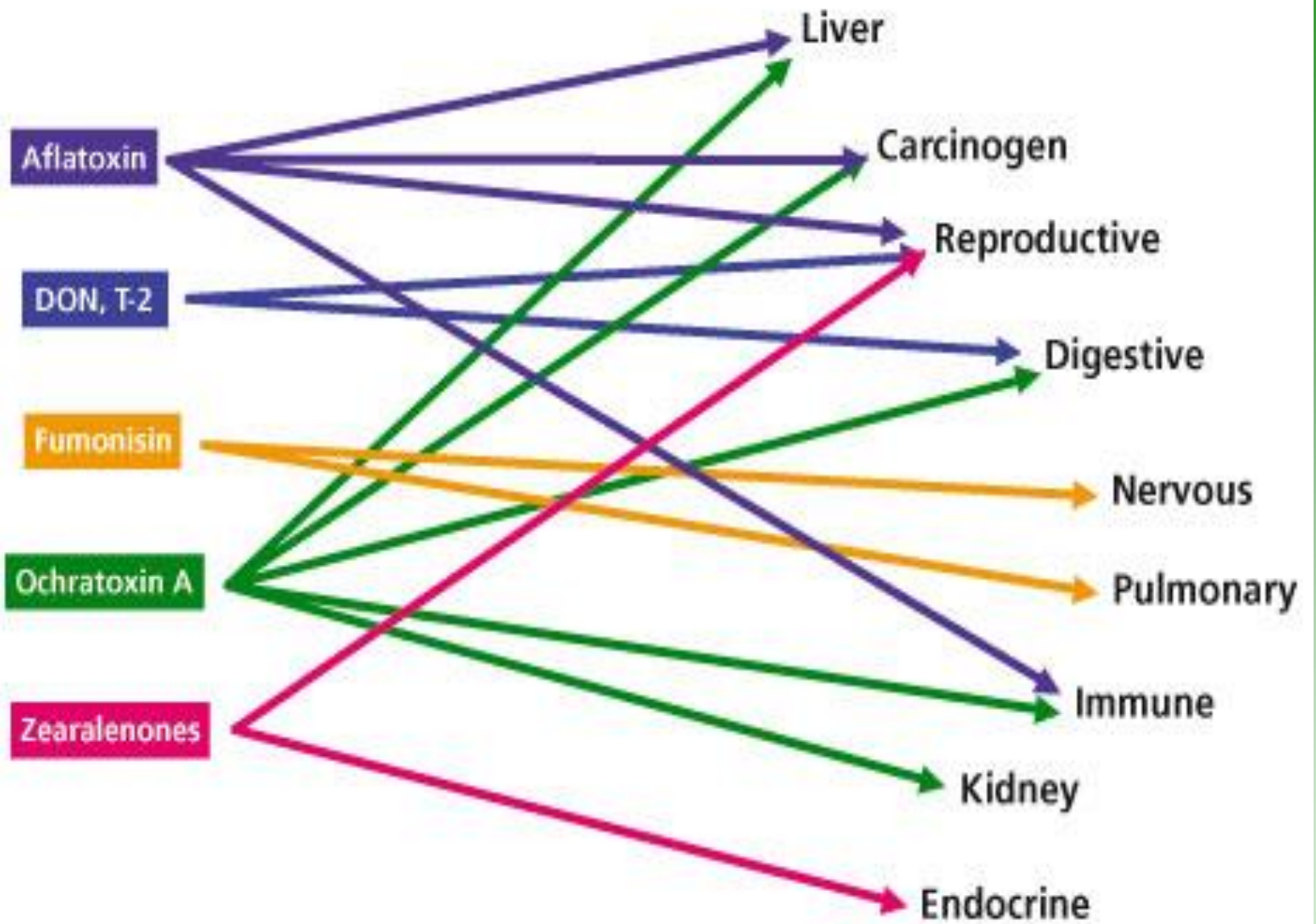
**MİKOTOKSİNLER ve
MİKOTOKSİN ZEHİRLENMELERİ**
Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ



Tablo. Mikotoksinler ve farklı hayvan türlerinde etkileri.

Mikotoksinler	Duyarlı türler	Etkileri
Aflatoksinler	Tüm evcil hayvanlar ve kanatlılar	Hepatotoksik
Zearelenon	Başlıca domuzlar ve süt veren hayvanlar	Bağıışıklık sistemini baskılar
Vomitoksin (DON)	Başlıca domuzlar ve süt veren hayvanlar	Dermatotoksik, yemi reddetme
Okratoksinler	Başlıca domuzlar ve kanatlı	Nefrotoksik, gut
T-2 toksin	Başlıca domuzlar ve kanatlı	Ağız lezyonları, iştahsızlık
Fumonisinler	Başlıca domuzlar ve atlar	Sinirsel bozukluklar, karaciğer hasarı





AFLATOKSİNLER

Aflatoksinler, **fıstık**, **soya fasulyesi**, **mısır** ve öteki tahıllarda üreyen toksijenik mantarlar tarafından üretilirler. Bu mantarlar genellikle gündüz ve gece ısısının arasındaki fark $>20^{\circ}\text{C}$ olduğu durumlarda üreyebilirler.

Üretici mantarlar: Başlıca *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*

A.flavus Aflatoksin B₁ ve B₂,

A.parasiticus AFB₁, AFB₂, AFG₁ ve AFG₂

Aflatoksin terimi B₁, B₂, G₁, G₂, M₁ ve M₂ diye bilinen 6 ana bileşiği karşılar.



AFLATOKSİNLER

Adlandırılmada UV ışık altında yaydıkları floresans ve sütle çıkarılma durumu esas alınmıştır.

B serisi mavi (Blue)

G serisi yeşil (Green) floresans yayarlar

M serisi sütle (Milk) atılırlar.

AFB₁ sütle → AFM₁

AFB₂ sütle → AFM₂

AFM₁ bazen fıstık, mısır gibi ürünlerde de bulunabilir (AFB₁'in metabolitidir)

AFLATOKSİNLER

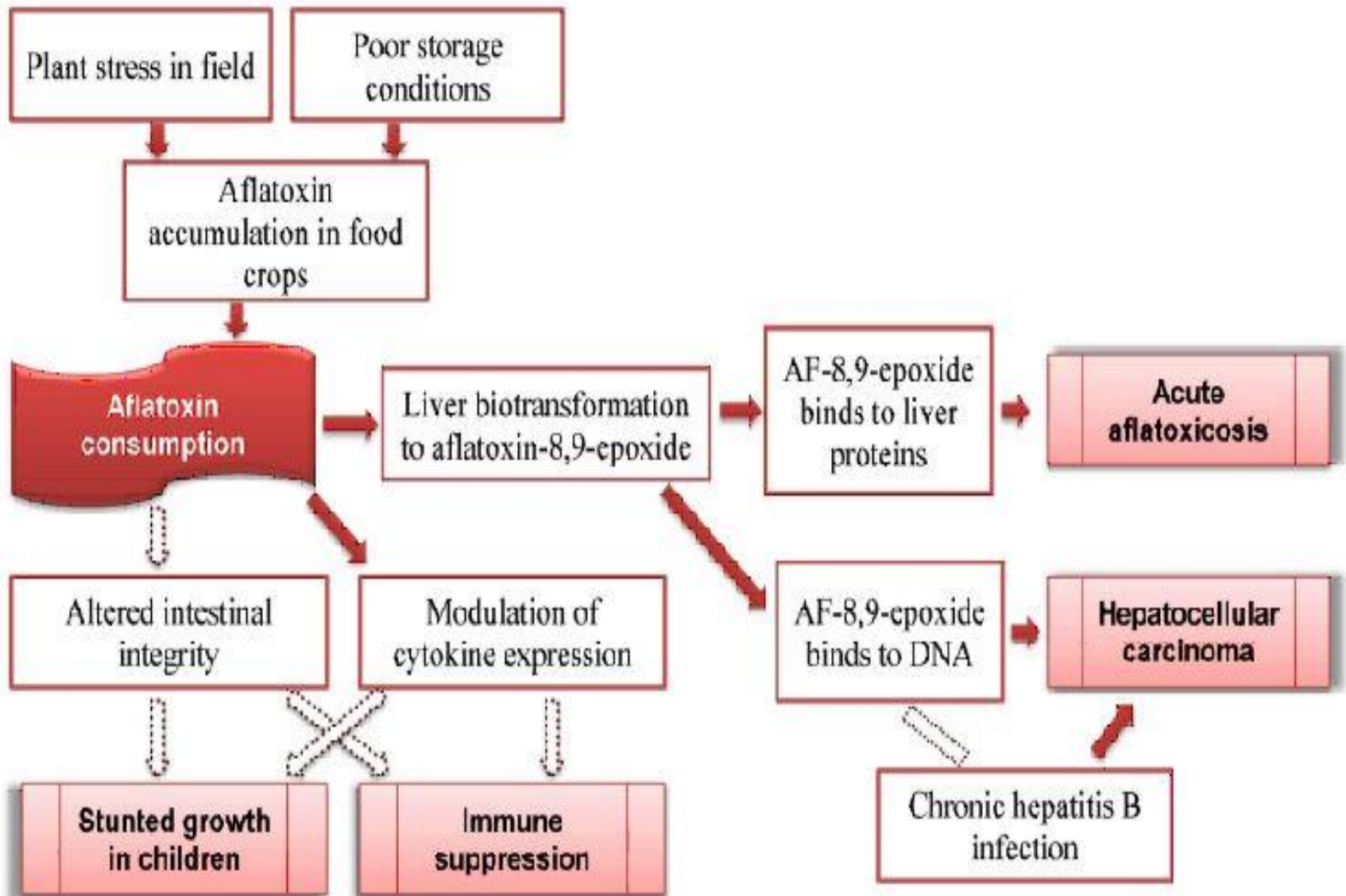
Sindirim kanalından pasif difüzyonla emilirler ve başlıca bağırsaklardan karaciğerin portal dolaşıma girerler. Az miktarda aflatoksin lenfatik sisteme de girebilir. Emilme genç hayvanlarda yaşlı hayvanlardan daha iyidir.

AFLATOKSİNLER

Biyotransformasyon (BT) aflatoksinlerin toksikolojisinde önemlidir. BT için en önemli organ karaciğerdir, ayrıca böbreklerde ve bağırsak kanalında da olur. **AFB1-8,9-epoksit** hariç, diğer BT ürünleri AFB1'den daha az zehirlidir. **AFB1-8,9-epoksitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanırlar.**

AFLATOKSİNLER

- Aflatoksinler süt, yumurta, idrar, sperma, safra ve dışkıyla atılırlar.
- AFB1 alan köpeklerin idrarında AFM1 ve AFP1 belirlenmiştir; uygulamadan sonra 12 saat içinde AFM1'in %90'ının atıldığı belirtilmiştir.
- AFM1 ve aflatoksikol'ün tavuklarda oluştuğu ve yumurtaya transfer olduğu da belirlenmiştir.



AFLATOKSİNLER

Etki şekilleri: Doğrudan etkili değildirler; AFB1, sitokrom P450 enzimleriyle AFB1-8,9-epoksida metabolize olur. AFB1-8,9-epoksidin makromoleküllere ilgisi azalan sırayla DNA>RNA>protein şeklinde olur. Sitokrom P450 sisteminin etkinliğinin artışı aflatoksinlerin zehirliliğini arttırır.

AFLATOKSİNLER

Aflatoksinlere tür duyarlılığının en önemli nedeni detoksifikasyon hızının türler arasındaki farklılığından ileri gelir.

AFB1-8,9-epoksid başlıca Faz II sentetik reaksiyonlarla detoksifiye edilir. Glutathione S-transferaza (GST) bağımlı konjugasyon, AFB1 için en önemli detoksifikasyon yolağıdır.

Türler arasında GST'nin etkinliğindeki farklılıklar tür duyarlılığındaki farklılığı açıklar.

AFLATOKSİNLER

Zehirlilikleri: Hayvanın türü, cinsiyeti, ırkı, yaşı, alınan toksinin çeşidi ve miktarı, maruz kalma süresi vb pek çok faktörden etkilenir. Zehirlilikleri ayrıca riboflavin ve ışığa maruz kalmakla, vitamin B₁₂, karoten ve protein noksanlığında artar.

Erkekler dişilerden daha duyarlıdır.

Kanatlılar içinde en duyarlıları azalan sırayla

Ördek ve hindi palazları>kaz>sülün>tavuk>beç tavuğu



AFLATOKSİNLER

Zehirlilik bakımından en güçlüden zayıfa

$AFB_1 = AFM_1 > AFG_1 > AFB_2 = AFM_2 > AFG_2$

AFB_2 'nin etki gücü AFB_1 'in ancak %1-10'u kadardır; bu durum alınan AFB_2 'nin vücutta önce AFB_1 'e ve sonra da etkin metabolitlere dönüştürülmesiyle ilgilidir.



Tablo . Aflatoksin B1'in akut oral LD50 değerlerinin karşılaştırılması

Tür	LD50 (mg/kg)
Tavřan	0.3-0.5
Ördek palazı (yavrular)	0.3-0.6
Kedi	0.55
Domuz	0.62
Köpek	1
Kobay	1.4-2
Koyun	2
Buzaęı	1.5
Maymun (Cynomolgus), Erkek	2.2
Maymun, Macaque, Diři	8
Tavuk	6.5-16
Tavuk, 21 günlük	18
Hindi, 15 günlük	3.2
Fare	9
Yenidoęan fare	1.5
Sütten kesilmiř fare	7.3
Hamster	10
Hamster, 42 günlük, Diři	5.9
Hamster, 30 günlük, Erkek	12.8
Sıçan	5.5-18
Yayın balığı	11.5



AFLATOKSİNLER

- Genellikle tolere edilebilen yemdeki aflatoksin düzeyleri (ppb olarak)

Genç kanatlılarda ≤ 50 ,

Yetişkin kanatlılarda ≤ 100 ,

Danalarda < 100 ve

Sığırlarda < 300 'dür.

Aflatoksinlerin yemdeki düzeyi 10-20 ppb kadar düşük olduğunda bile sütle atılan metabolitleri (M1 ve M2) ölçülebilir niteliktedir; bu nedenle aflatoksin içeren yem hammaddeleri süt sığırlarına (Maksimum kabul edilebilir yasal limit 5 ppb) yedirilmemelidir. .



Zehirlilikleri

- Özellikle nükleik asit ve nükleoproteinler gibi makromoleküllere bağlanırlar. Tosisiteleri;
- Mutajenezis (DNA'nın alkilasyonu nedeniyle),
- Kanserojenezis,
- Teratojenezis,
- Protein sentezinin azalması
- Bağışıklık sisteminin baskılanması (kronik)
- Hepatosellüler nekroz (kronik)
- Büyüme hızında düşme (kronik)
- Karaciğerin büyümesi (kronik)



Aflatoksikoziste klinik bulgular

- Akut olaylarda kısa bir iştahsızlığı takiben ölüm oluşur.
- Subakut olaylar daha yaygındır ve dengesizlik, zayıflık, iştahsızlık ve ani ölüm oluşabilir.
- Genellikle yemdeki aflatoksin konsantrasyonu >1.000 ppb (> 1 ppm) olduğunda akut aflatoksikozis görülür.
- Daha çok yaygın kullanılan kemoterapötiklere yanıt vermeyen solunum yolları hastalıkları gibi infeksiyöz hastalıklarla birlikte seyreder.

Aflatoksin Dozu ve Maruziyet Süresiyle ilgili Sığırlarda Görülen Klinik Belirtiler

Tür	Maruziyet Süresi	Aflatoksin Dozu ($\mu\text{g}/\text{kg}$, C.A.)	%3'lük yem eşdeğeri ^a	Sonuç
Düve	140 gün	12	300 ^b	Yem tüketimi, ortalama günlük ağırlık kazancı, yem etkinliği, östrus siklusu etkilenmez (Yüksek dozlarda SGOT artar)
Laktasyondaki inek	14 gün	15	500	Yem tüketimi ve verim etkilenmez
Dana	133 gün	16	533	Yem tüketimi azalır
Laktasyondaki inek	13 ay	20	667	Yem tüketimi veya süt veriminde azalma olmaz;
Dana, 5 aylık	6 hafta	40	1333	Safrada hiperplazi
Dana, 5 aylık	6 hafta	60	2000	Yem tüketimi değişmez, ağırlık kazancı azalır
Dana, 5 aylık	6 hafta	80	2667	1 haftada yem tüketimi azalır
Yetişkin inek	5 gün	110	3667	12 saat içinde yem tüketimi azalır; dereceli olarak 14 günden sonra düzelme olur
Yetişkin inek	5 gün	330	11,000	Ani iştahsızlık, yavaş düzelme

a. Hayvan vücut ağırlığının %3'ü yem tüketirse yemdeki aflatoksin konsantrasyonuna eşdeğer

b. Bu durumda gerçek hayvan dozu ve yem konsantrasyonu

LEZYONLAR

- Akut: Hedef organ karaciğerdir-yaygın hemorajiler ve sarılık. Mikroskopik olarak yağlı dejenerasyon, kitlesel sentrilobular nekrozlar ve hemorajiler

- Subakut: Hepatik değişimler fazla göze çarpmaz, ama karaciğer normalden biraz daha büyük ve donuktur (matlaşmıştır). Safra kesesi ödemlidir.

Mikroskopik olarak safra kanallarında fibroz ve proliferasyon, hepatositler ve çekirdekleri büyümüştür (megalositoz). Mide bağırsak mukozasında glandular atrofi ve buna bağlı yangı gözlenebilir. Böbreklerde tubuler dejenerasyon veya rejenerasyon oluşabilir.

LEZYONLAR

- Aflatoksinlerin düşük konsantrasyonlarda uzun süre alınması (kronik vakalar) yaygın karaciğer fibrozisi (siroz) ile karaciğer ve safra kanallarının kanseriyle sonuçlanır.