



MİKOTOKSİNLER ve MİKOTOKSİN ZEHİRLENMELERİ



Mantarlar (Küfler)

- Çevrede yaygın organizmalardır
- Gıdalarda ve yemlerde bulunan filamentli (ipliksi) mantarlar (küfler) ve bunların ürettikleri mikotoksinler olumsuz etkilere neden olurlar.



Mantar üremesinin olumsuzlukları

1. Üründe mevcut yağ, protein veya karbonhidratı tüketerek gıda kalitesini düşürürler.
2. İnsan ve hayvan sağlığını olumsuz etkileyen mikotoksinleri üretirler.

Sonuç her yıl dünya tahıl varlığının en az %25'i etkilenmektedir.



Hayvanlarda ekonomik yönden önemli olan mantar türleri ve mikotoksinler

Mantar türleri	Mikotoksinler
<i>Aspergillus flavus</i> ve <i>A. parasiticus</i>	Aflatoksinler
<i>A. ochraceus</i> , <i>Penicillium viridicatum</i> ve <i>P. cyclopium</i>	Okratoksin A
<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. graminearum</i> ve <i>F. sporotrichoides</i>	Deoksinivalenol Zearalenon
<i>F. sporotrichoides</i> ve <i>F. poae</i>	T-2 toksin
<i>F. sporotrichoides</i> , <i>F. graminearum</i> ve <i>F. poae</i>	Diasetoksiskirpenol
<i>F. proliferatum</i> , <i>F. verticillioides</i>	Fumonisinler
<i>Epichloe coenophialum</i>	Ergovalin



Mikotoksikozisler

- **Myco** + **Toksin**
(*Mantar*) + (*Zehir*)
- Tahıl, ot, saman veya herhangi bir yemde değişik şekillerde üreyen, saprofitik veya fitopatojenik mantarlar (küfler) tarafından üretilen toksinlerin yenilmesi veya herhangi bir şekilde temas edilmesi sonucunda canlılarda akut veya kronik olarak ortaya çıkan zehirlenmelerdir.



Mikotoksin zehirlenmelerini diğer zehirlenmelerden ayırt eden özellikler

- 1) Sorun hemen ayırt edilemeyebilir;
- 2) Bir hayvandan ötekine bulaşma söz konusu değildir;
- 3) İlaç veya antibiyotikle tedavi hastalığın seyrini çok az etkiler;
- 4) Mantar üremesi ve toksin oluşumu belli iklim şartlarında olduğundan, zehirlenmeler genellikle mevsimseldir;
- 5) Özel olarak belli bir yemle olan ilişkisini saptamak için ayrı bir çalışma gerekebilir ve
- 6) Yem hammaddelerinin analizinde çok sayıda mantarın görülmesine gerek yoktur, çünkü mantar sayısı az olsa bile toksin bulunabilir.



Eskiden, mantarların gıda maddesinin sadece görünüşünde estetik bakımdan bir değişiklik yaptığı kabul edilir ve küflü kısımların atılması sonucu kalan kısımların tüketilmesinin sağlık üzerinde önemli bir sakıncaya yol açmayacağı kabul edilirdi.

(1960'lardan sonra bu görüş değiştii)

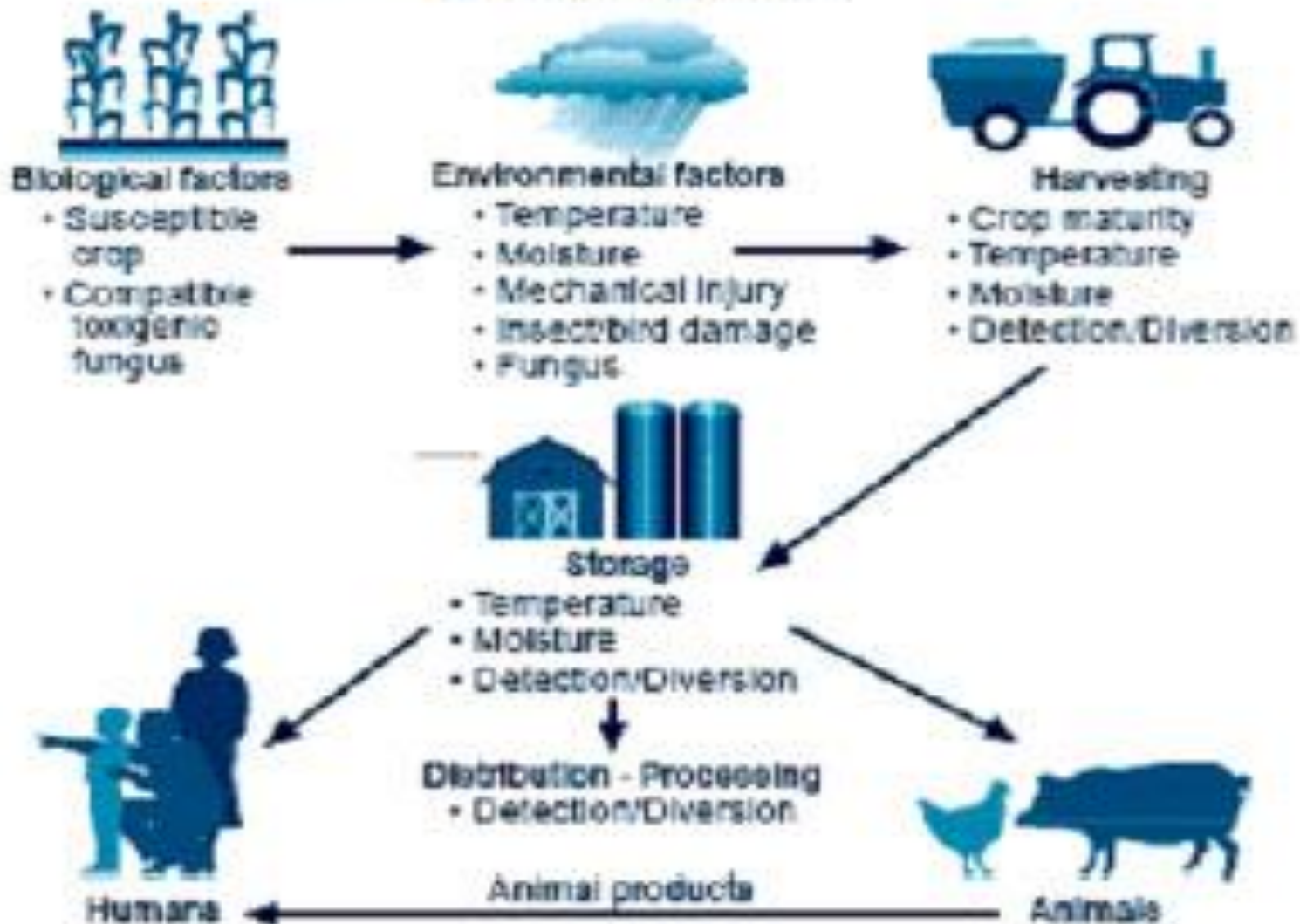
MANTARLARIN GELİŞMESİ VE MİKOTOKSİN SENTEZİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

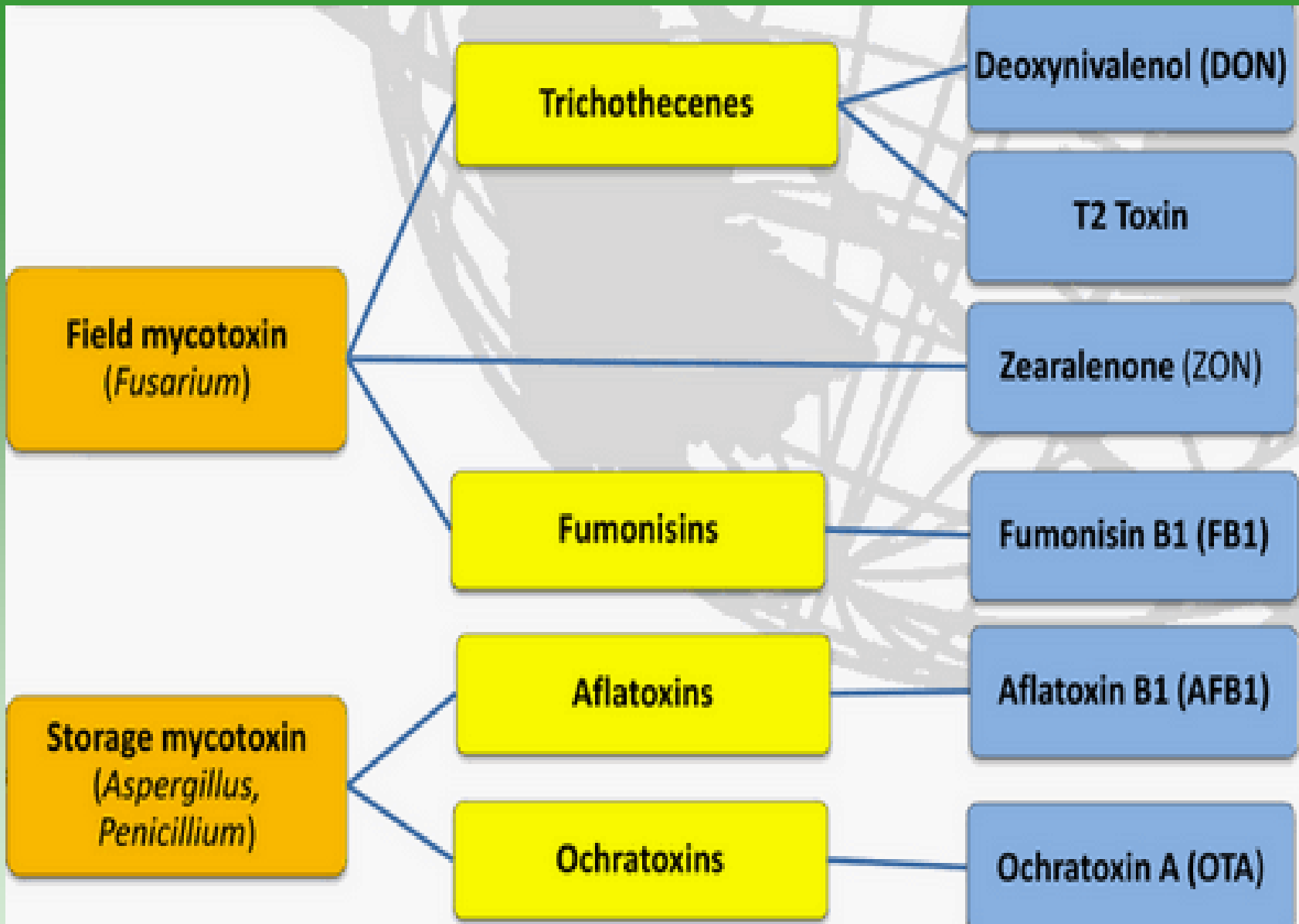
Mantarların gelişmesi ve mikotoksin sentezlemeleri için ortam ile yemlerde aşağıdaki şartlar önem taşır;

1. Rutubet içeriği (% 9 ve yukarısı)
2. Sıcaklık (20-30 °C çok iyi ürerler)
3. Havalandırma (Oksijen şarttır)
4. Tane yemlerde mekanik hasar
5. pH (2-7.5 arasında iyi ürerler)
6. Süre (şartlar uygun olduğunda 2-4 gün)
7. Birden fazla parazit veya mantarın bulunması



Factors affecting Mycotoxin occurrence in the food chain





Çoklu mikotoksin zehirlenmeleri

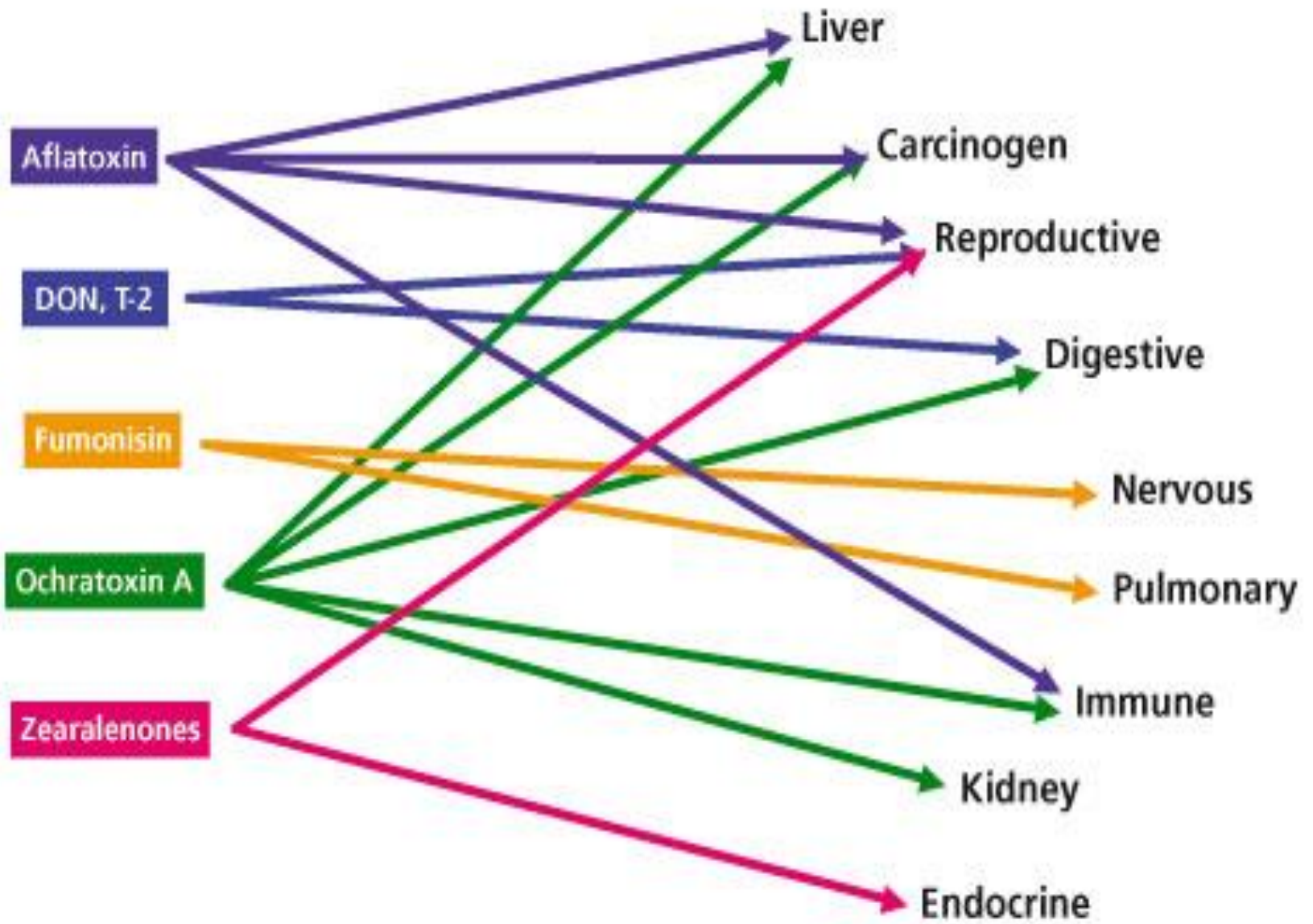
- Hammaddede genellikle tek mikotoksin oluşur. Ama bazen aflatoksinler ve fumonisin B1, Deoksinivalenol veya diğer trikotesenler (biri veya daha fazlası) ve zearelenon sıklıkla aynı tanede birlikte oluşurlar.
- Yemde (birçok hammaddeden oluşur) birden çok mikotoksin
- Sonuç hayvanın birden çok mikotoksine aynı anda maruz kalması



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
Deoksinivalenol (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 $>20^{\circ}$ C olduğu durumlarda üreyebilirler.

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

A.flavus \longrightarrow **Aflatoksin** B₁ ve B₂,

A.parasiticus \longrightarrow AFB₁, AFB₂, AFG₁ ve AFG₂

Toksikolojik açıdan önemli 6 aflatoksin: B₁, B₂, G₁, G₂, M₁ ve M₂
(günümüze kadar 20 tipi biliniyor)



AFLATOKSİNLER

Adlandırılmada UV ışık altında yaydıkları floresan 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, soya 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'ünün atıldığı belirtilmiştir.
- AFM1 ve aflatoksikol'ün tavuklarda da oluştuğu ve yumurtaya transfer olduğu belirlenmiştir.

AFLATOKSİNLER

Etki şekilleri: Doğrudan etkili değildirler; AFB1, sitokrom P450 enzimleriyle AFB1-8,9-epoksid'e 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, Glutathione S-transferaz (GST) tarafından katalizlenen bir reaksiyon olan endojen glutatyon (GSH) ile konjuge edilerek detoksifiye edilir (Faz II sentez reaksiyonu).

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

Erkekler dişilerden daha duyarlıdır.

Kanatlılar içinde en duyarlıları azalan sırayla

Hindi>kaz>sülün>tavuk>beç tavuğu

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.



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.



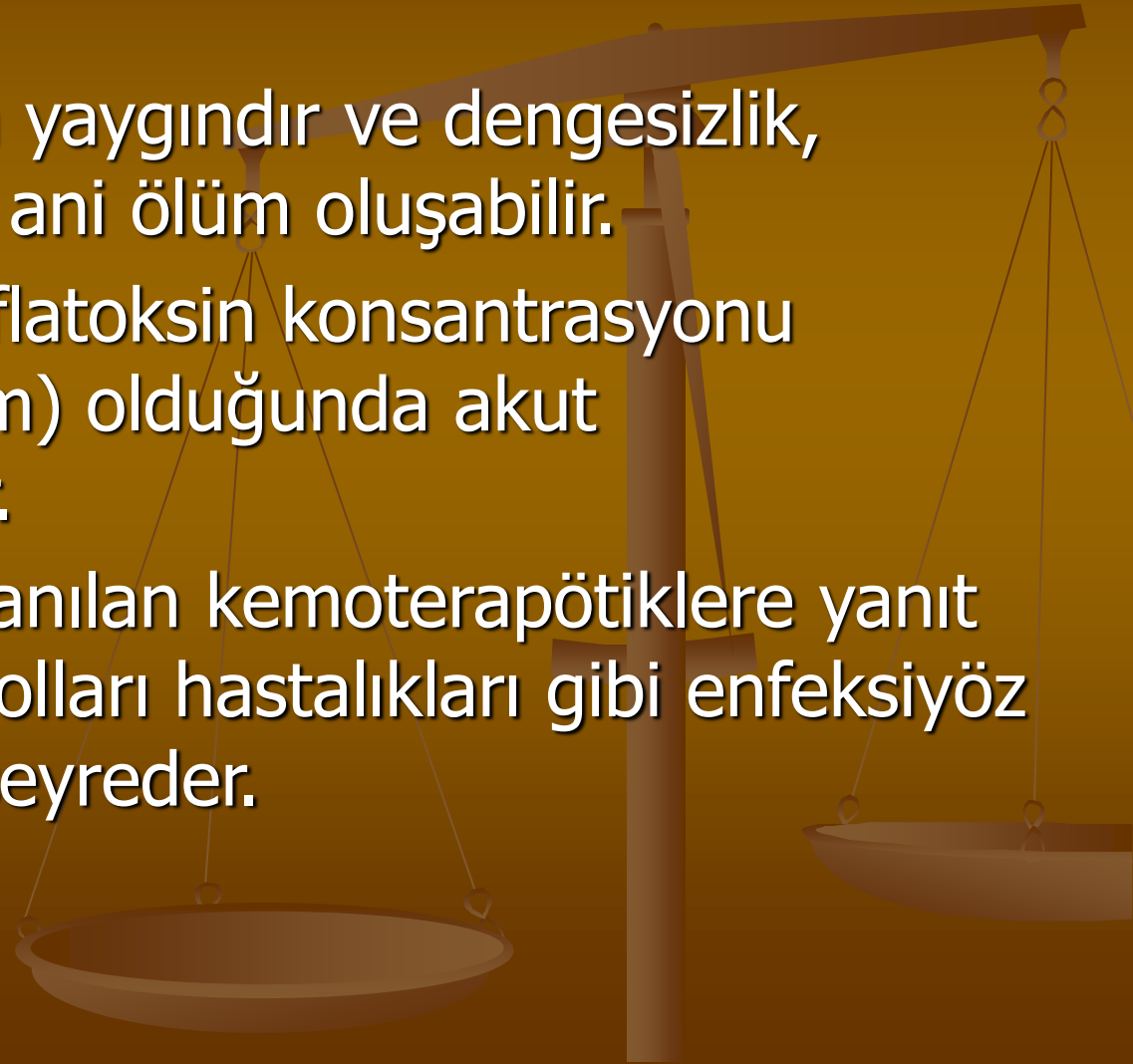
Zehirlilikleri

- Özellikle nükleik asit ve nükleoproteinler gibi makromoleküllere bağlanırlar. Toksisiteleri;
- 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 enfeksiyöz 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.

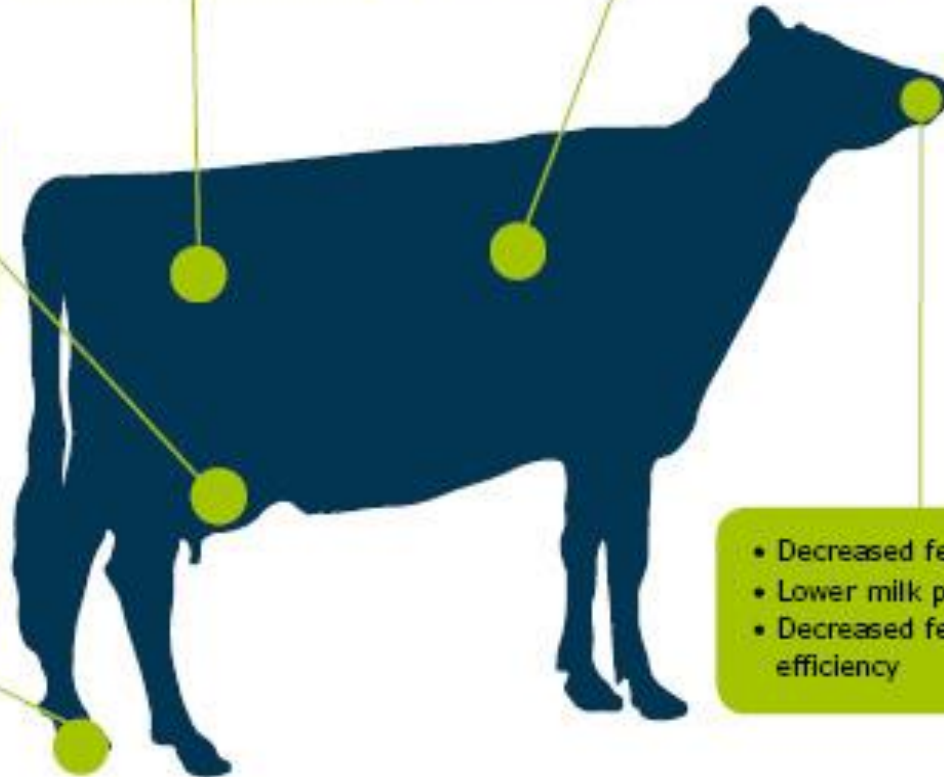
- Irregular heats
- Low conception rates
- Ovarian cysts
- Embryonic loss

- Gastroenteritis
- Intestinal hemorrhages
- Impaired rumen function
- Diarrhea
- Ketosis

- Milk contamination
- Decreased milk production
- Mastitis

- Laminitis

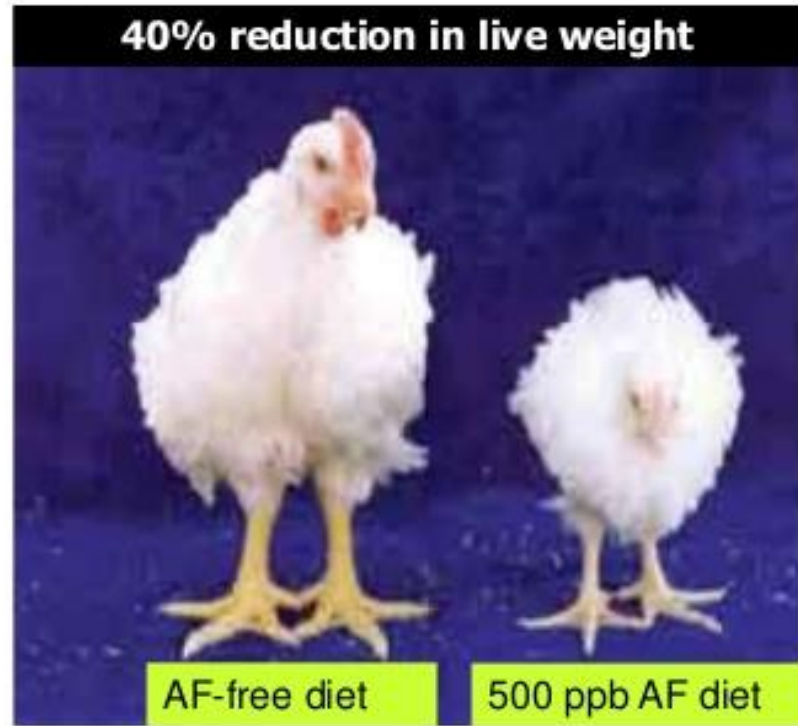
- Decreased feed intake
- Lower milk production
- Decreased feed efficiency



HARMFUL EFFECTS OF AFLATOXIN



AF-free diet



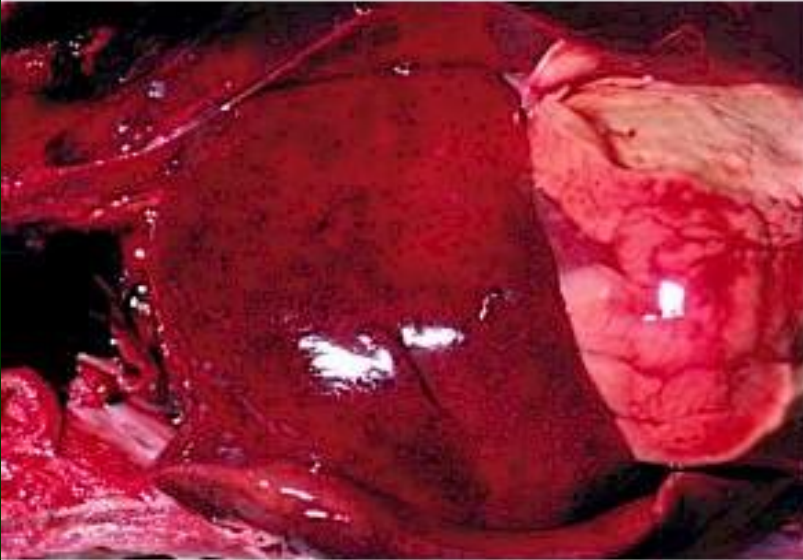
AF-free diet

500 ppb AF diet

♦ Livestock and poultry losses

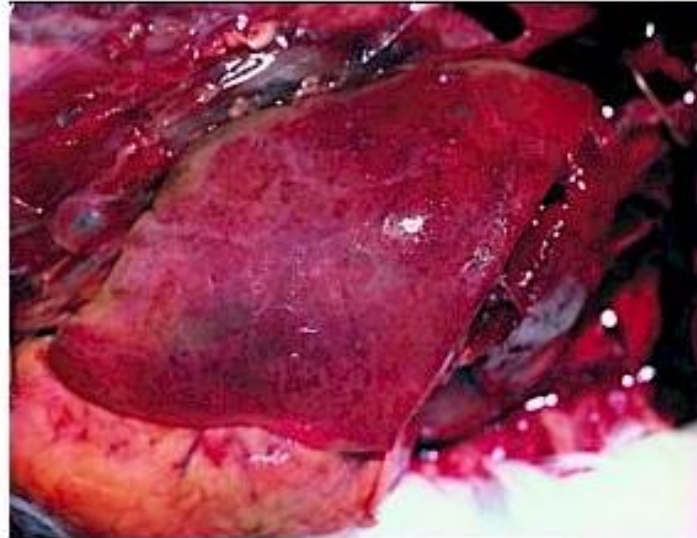
✓ reduced growth rate

Use "Go Back" on your Browser to return to previous page



Photograph / Copyright - James Runnigen.
Hemorrhagic liver from a bird with acute aflatoxicosis.

Use "Go Back" on your Browser to return to previous page



Photograph / Copyright - James Runnigen.
Pale, enlarged liver with multiple, focal hemorrhages
from a bird with acute aflatoxicosis.



AFLATOKSİNLER

- *Tanı:* Hastalığın anamnezi, nekropsi bulguları ve karaciğerin mikroskopik muayenesi hepatotoksinin varlığını gösterir ama karaciğer değişiklikleri az çok *Senecio* zehirlenmesine (kanarya otu zehirlenmesi-Pirrolizidin alkaloidleri) benzer.
- Bunun için yemlerde aflatoksinlerin varlığı ve düzeyi belirlenmelidir. Toksin alımı yüksekse laktasyondaki hayvanların sütünde veya idrar ve böbrekte aflatoksin M1 tespit edilebilir.

AFLATOKSİNLER

Sağaltım: Etkili bir sağaltım yöntemi yoktur.

- Olaya neden olan yem kesilir,
- Hayvanlara kolay sindirilebilir yeteri kadar protein içeren ve yağ oranı düşük yemler verilmelidir.
- Vitamin A ve D, bazı mineraller (Se, Cu) ile proteinlerin (kolin, metiyonin) koruyucu etkisi vardır.



AFLATOKSİNLER

Etlik piliç yemlerinde bulunacak %30 protein hayvanları 5 ppm düzeyindeki aflatoksine karşı koruyabilmektedir. Proteinli maddelerin anılan koruyucu etkisi, yapılarındaki kükürtlü amino asitlerden (metiyonin, sistein, ornitin gibi) ileri gelir. Bu sebeple sistein, metiyonin, glutatyon ve tiyosülfatın, koruyucu etkileri yanında akut olaylarda sağaltıcı etkileri de vardır.

Aflatoksinlerin sütteki kalıntıları

- Aflatoksinler yemle birlikte alındıktan sonra 12-48 saat içinde inek sütünde bulunurlar.
- Rasyondaki aflatoksinin sütle yaklaşık %0.17 ile %3 arasında oldukça değişken oranlarda atıldığı bildirilmiştir.
- Diğer memeli türleriyle karşılaştırıldığında insanların sütüyle diyetteki AFB1'in %0.09-0.43'ünü, koyunların %0.112'sini AFM1 olarak atıkları belirlenmiştir.
- Domuz sütündeki aflatoksinlerin rasyondaki aflatoksinlerden yaklaşık 1000 kat daha az olduğu gösterilmiştir.

Aflatoksinlerin sütteki kalıntıları

- AF'lerin atılmasında laktasyon periyodu önemlidir.
- Süt veriminin artışıyla sütteki AF konsantrasyonu da artar.
- İnekler laktasyonun başlangıcında rasyondaki AFB1'in %3.8-6.2'ini ve laktasyonun sonlarında ise rasyondaki AFB1'in %1.8-2.5'ini AFM1 olarak sütle atarlar.

Aflatoksinlerin sütteki kalıntıları

- Çiğ sütteki aflatoksinler 5°C'de 1-3 günlük muhafazada %11-25 oranında parçalanırlar.
- Sütteki aflatoksinlerin yaklaşık %75'i kazein kısmında (protein) ve %25'i su kısmında bulunur
- Tereyağında bulunurlar; bunun yaklaşık %84'ü kreması alınmış sütte ve yaklaşık %16'sı katı kısımdadır.
- Peynirde bulunurlar; peynirin tipi ve peynir yapma prosedürü oranı belirler.
- Aflatoksin M1 yoğurt üretimi sırasında pH'nın düşmesi nedeniyle azalır (tamamen yok olmaz). Çünkü asit pH'nın AFM1'e yönelik olumsuz etkisi vardır.

Aflatoksinlerin etteki kalıntıları

- Aflatoksinler genellikle karaciğer, böbrek ve mide bağırsak kanalının tüketilebilen kısımlarında bulunabilirler.

Tablo. Danalara 800 ppb aflatoksin içeren rasyonla 17.5 hafta beslendikten sonra dokulardaki aflatoksin düzeyleri (ng/g-ppb).

Toksin	Karaciğer	Böbrek	Kas	Kalp	Akciğer	Rumen
AFB1	0.37	0.09	0.002	0.004	0.014	13.05
AFM1	1.07	4.82	0.115	0.14	0.29	1.66

OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

Aspergillus ve *Penicillium* soyu bir çok mantar tarafından üretilen mikotoksinlerdir.

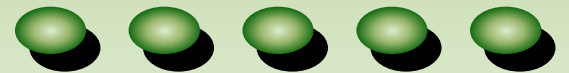
Okratoksin A (OTA) üreten en yaygın 2 tür *Aspergillus ochraceus* ve *Penicillium verrucosum*'dur.

Aspergillus spp. yüksek nem ve ısı durumlarında okratoksinleri üretir, halbuki bazı *Penicillium* spp. türleri 5 °C kadar düşük ısılarda bile okratoksinleri üretebilirler.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- OTA gibi olmayan okratoksin B (OTB) oluşumu ise nadirdir. OTB klor iyonu barındırmaz ve bundan dolayı OTA'dan daha az zehirlidir.
- Okratoksin C ise OTA'nın etil esteridir.
- En zehirlisi OTA'dır. Okratoksin alfa (OT- α) ise OTA'nın hidroliziyle (OTA, fenilalanin grubunu kaybeder) oluşan zehirli olmayan bir bileşiktir; rumen, sekum ve kalınbağırsaklarda mikroorganizmaların etkisiyle oluşur.
- Sitrinin ise yapısal olarak fenilalaninsiz ve Cl iyonununun bir metil grubuyla yer değiştirmesi sonucu oluşan OTA'ya benzer bir bileşiktir.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- Hem okratoksin A hem de sitrinin hayvanlarda nefropatiye ve ayrıca insanlarda Balkan endemik nefropatisi denilen hastalığa neden olurlar. OTA sitrininden en az 10 kez daha toksiktir.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- OTA, doğal olarak çok çeşitli tahıl tanelerinde (arpa, buğday, yulaf, mısır ve fasulye), fıstık, kuru meyveler, üzüm, peynir ve diğer gıda ürünlerinde oldukça sık oluşur. OTA, uzun yarı ömürlü olması nedeniyle gıda zincirinde birikir.
- Sitrinin genellikle OTA ile birlikte oluşur ve daha çok buğday, arpa, yulaf, mısır ve pirinç gibi tahıl tanelerini kontamine eder. (Bazen fıstık ve meyveleri de).
- OTA ve sitrinin düzeyleri insan gıdalarında çiğ hayvan yemlerinden daha düşük düzeyde bulunur. Çünkü insan gıdalarının pişirilmesi ve işlenmesi sırasında önemli oranda yıkımlanırlar.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- OTA ve sitrinin iyi bilinen nefrotoksinlerdir.
- OTA'nın ayrıca karsinojenik, teratojenik, immünotoksik, nörotoksik, mutajenik ve genotoksik özelliklere sahiptir.
- OTA, yem ve biyolojik sistemlerde uzun yarı ömürlü olduğundan hayvan dokularında birikerek sağlığa yönelik olumsuz etkiler yapar. Ayrıca hayvanların tüketilebilir dokularında da rastlanması, bu türden kalıntı içeren etleri tüketen insanlarda ciddi endişelere neden olabilir.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

OTA, yağda iyi çözünmesi, iyonlaşmadan kalması ve asidik özelliklere sahip olduğundan mideden iyi emilir.

OTA'nın emilimi bağırsaklarda da gerçekleşir; enterohepatik dolaşıma maruz kalır ve böylece safrayla da atılabilir.

OTA başlıca böbrekler (kandaki düzeyinden 5 kat fazla) olmak üzere değişik organlara dağılır. Karaciğer, kas ve yağ dokuda düşük konsantrasyonlarda bulunur.

Ana atılma yolu idrar ve dışkıdır.

OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- OTA, gevişenlerin ön midelerinde bulunan bakteriyel enzimler tarafından büyük ölçüde etkisiz bir metabolit olan O-alfa'ya hidrolize olur; bu sebeple bu hayvanların vücudunda pek OTA kalıntısı bulunmaz, ama az miktarda da olsa zehirsiz metabolit olan Oktatoksin-alfa'ya rastlanır.

OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

OTA'nın serum yarı-ömrü uzundur ve türler arasında oldukça değişkenlik gösterir; saat olarak;

- farelerde 24-39,
- ratlarda 55-120,
- bıldırcınlarda 6.7,
- Makak maymunlarında 510,
- domuzlarda 72-120,
- tavuklarda 4.1 ve
- insanlarda (gönüllülerde denenmiştir) 840 saattir.



Okkratoksin A'nın LD50 değerleri

Tür	LD₅₀ (mg/kg CA)
Köpek	0.2
Domuz	1-6
Pekin Ördeği	3
Tavuk	3.3-3.9
Yetişkin sığır	20
Yenidoğan sıçan	3.9
Yetişkin sıçan	20-30
Fare	46-58



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- Sitrininin akut LD50 değerleri (mg/kg CA olarak) sıçanda 50 (oral) veya 67 (derialtı veya intraperitoneal), farede 35-58 ve tavşanda 19 (i.p. veya i.v.) olarak bildirilmiştir.
- Sitrinin böbrek hasarı ve yağlı infiltrasyon şeklinde hafif karaciğer hasarına neden olduğu ortaya konulmuştur. Öteki zehirli etkiler vazodilatasyon, bronşların daralması ve kas tonusunun artışıdır.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- İki mikotoksin de domuz, köpek ve kanatlılarda sağlık problemlerine neden olurlar. Genellikle dişiler erkeklerden daha duyarlıdır.
- Sitrinin ısıya dayanıksız olduğundan daha az bir problemdir. Kaynatma sırasında da parçalanabilir.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- OTA, nefrotoksisiteye ilave olarak, kanın pıhtılaşmasını ve glikoz metabolizmasını bozar. Ayrıca immunitoksik, teratojenik ve karsinojenik etkilidir. En az 3 farklı mekanizmayla etkisini gösterir;
 1. Fenilalanini metabolize eden enzimlerin etkinliğini engeller,
 2. Lipid peroksidasyonu teşvik eder,
 3. Mitokondrial adenozin trifosfat (ATP) üretimini engeller.
- Öteki etkiler sekonder olarak gelişebilir. Muhtemelen fenilalanin halkası ve fenilalanin hidroksilazın inhibisyonu nedeniyle DNA, RNA ve protein sentezini etkilerler. Protein ve mRNA havuzları böbrek hücrelerinde %30-40 oranında azalır. Sıçan ve domuzların böbreklerinde glukoneogenesis ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz inhibe olur.



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

- **Tanı;** Klinik tanı zordur ve laboratuvar analizleriyle konur.

OCHRATOXINS: OCHRATOXIN A

Toxicokinetics

Oral bioavailability: +/- 65 %

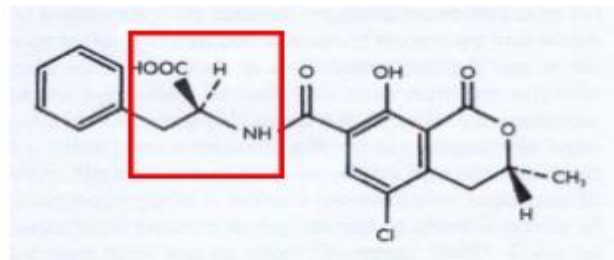
96 to 99.8 % plasma protein binding

OTA is substrate for *oatp* (renal accumulation)

Excretion: urinary and biliary,

milk (monogastric animals and humans, cattle < 1%)

IARC class 2B



pig (**MPN = mycotoxic porcine nephropathy**)

inhibition of protein synthesis

renal pathologies, e.g. Balkan endemic nephropathy (BEN)

urinary tract tumours, nephritis, renal karyomegaly



OKRATOKSİNLER VE SİTRİNİN

Sağaltım: Özel bir yöntem yoktur.

-Yenilen yemin değiştirilmesi ve genel sağaltım

- Organik asit niteliğinde olduklarından sistemik alkalileştiricilerin (sodyum bikarbonat) verilmesiyle vücuttan uzaklaştırılması çabuklaştırılabilir.

- **Fenilalanin** injeksiyonlarının farelerde OTA'nın neden olduğu bağışıklık sisteminin baskılanmasını önler. Ancak tavukların rasyonlarına fenilalanin eklendiğinde OTA'nın toksik etkileri azalsa da bir aminoasit dengesizliği oluşmaktadır. **Bu nedenle diyetle verilmesi OTA'nın zararlarına karşı yararlı görülmemektedir.**

- Yüksek proteinli rasyon OTA'ya karşı tavuklarda koruyucu etki sağlamakta ama maliyeti yüksektir.



ZEARELENON

Zearalenon (ZEA), *Fusarium* türü mantarlardan tarafından üretilen steroid yapıda olmayan bir mikotoksindir.

Başlıca üretici mantar *Fusarium graminearum*'dur (*Gibberella zeae*). Nemli ve ılıman iklime sahip olan yerlerde yaygındır ve genellikle büyümekte olan bitkilere (mısır, arpa, yulaf ve diğerleri) ve depolanmış yemlere kontamine olurlar.

ZEARELENON

- Hayvanların duyarlılığı değişkendir; en duyarlısı domuz ve en dayanıklı olanlar kanatlılardır.
- Primer östrojenik etkileri bilinen tek mikotoksindir.
- Aşırı östrojen salgılanmasına neden olarak üreme sistemine yönelik etkilere yol açar. Prepubertal dönemdeki domuzlar en duyarlı türlerdir.

ZEARELENON

- Doğal olarak oluşan ZEA'nın en az 7 türeği vardır. ZEA ve diğer uterotrof etkili türevleri yetişkin farelerde vajinanın boynuzlaşması ve östrusa yol açmaları nedeniyle östrojenler olarak sınıflandırılmışlardır.

ZEARELENON

- ZEA ve metabolitleri, 17β -östradiol reseptörlerine bağlanarak sitoplazmik reseptörlerle doğrudan etkileşime girerler.
- Çekirdekte RNA'nın uyarılması protein sentezinin başlamasına ve östrojenizm belirtilerinin görülmesine neden olur.
- Uterustaki protein sentezini uyarır ve böylece uterusun ağırlığında artış görülür.

ZEARELENON

- Akut toksisitesi düşüktür; fare, sıçan ve kobaylardaki oral akut toksisitesinin (oral LD50 >2.000-20.000 mg/kg arasında değişir)
- Genotoksik etkilidir.

Tablo. Hayvanlarda zearelenonun neden olduğu bazı üreme sistemi ve diğer bozukluklar

Hayvan	Doz ve ZEA kaynağı	Süre	Etkiler
Tavuk	Yem; 0.7-59 mg ZEA/kg	56 gün	Yumurta üretimde değişiklik yok
Hindi	Yem; 4 mg ZEA/kg	56 gün	Yumurta veriminde %20 düşme
Erkek domuz	Doğal kontaminasyon veya saf ZEA ilavesi	-	Serum testosteronunda azalma, feminizasyon ve libido kaybı
İnek	250 mg %99 saflıkta ZEA	1 gün	İnfertilite ve süt veriminde düşme
Sığır	Yem; 20 mg ZEA/kg yem	72 gün	Germ epitelinde dejenerasyon,%75 sperm dejenerasyonu insidensi
Domuz	180 µg ZEA/kg içeren yem	3 üreme siklusu	Abortlar ile ilk üreme siklusundan itibaren kısa maruziyet döneminde sonra yeni doğan domuz yavrularında hiperöstrojenizm belirtileri.
Domuz	0.2 ve 0.4 ZEA mg/kg CA/gün	7 gün	Ovarium folliküllerinde tıkanma ve granül hücrelerinde apoptozis benzeri değişiklikler, uterus ve ovidukta yoğun hücre proliferasyonu

ZEARELENON

- AB Gıda Güvenliği Otoritesine (EFSA) göre ZEA'nın;
 - Östrojenik etkileri için NOEL 10 $\mu\text{g}/\text{kg CA}/\text{gün}$
 - Tolere edilebilir günlük alım dozu (TDI) 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg CA}/\text{gün}$

Tanı

- Sürüde veya hayvanda üreme performansında düşme, klinik belirtiler ve bunların rasyonla oluştuğuna dair anamnezle bilgi alınması ZEA zehirlenmesini akla getirir.
- Kesin tanı için yemin kimyasal analizi ve nekropside üreme organlarının dikkatli muayenesine dayanır.
- Biyolojik analiz olarak, hiç çiftleşmemiş prepubertal farelere şüpheli rasyonun yedirildiğinde uterus büyümesi ve östrojenlerin tipik belirtisi olan vajinal boynuzlaşma (kornifikasyon) görülmesi ZEA zehirlenmesinin teşhis edilmesine yardımcı olur.

Korunma ve Kontrol

- Sürü ağır olarak veya kronik olarak etkilenmemişse genellikle üremeye ilgili bozukluklar tedavi edilebilir ve ZEA alımının kesilmesinden sonraki 1-4 haftada belirtiler geriler. Bununla beraber çok doğum yapan domuzlar 8-10 hafta kadar anöstrus gösterebilirler.
- Hiperöstrojenizimli domuzların tedavisine yemin değiştirilmesi ile başlanmalıdır. Belirtiler bir hafta içinde durabilir. Hayvanlar vajinal veya rektal prolapsus ile dış genital organların fiziksel hasarı için semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Cinsel olgunluğa ulaşmış anöstruslu domuzlarda 10 mg Prostaglandin F2alfa (Kloprostenol) uygulaması - tek doz veya iki gün üst üste 5 mg-kas içi

TRİKOTESENLER

Günümüze kadar yaklaşık 200 trikotesen çeşidinin varlığına rastlanmıştır.

Üretici mantarlar: *Fusarium*, *Stachybotrys*,
Myrothecium, *Trichothecium*, *Trichoderma*,
Cephalosporium, *Cylindrocarpon*,
Verticimonosporium ve *Phomopsis* spp

TRİKOTESENLER

Ortak özellikler;

- (1) Trikotesen ailesine ait olan 200'den fazla mikotoksin çeşidinin hepsi aksi kanıtlanana kadar zehirli olarak kabul edilir,
- (2) Veteriner hekimlikte en çok hayvanların yemi reddetmesi, performans ve üremeye yönelik etkileri ile farkedilirler,
- (3) İlk temas ettikleri yerde tahrişe neden olmaları (oral yoldan alınmaları durumunda ağız, göz veya ağız çevresi; üzerine yatması durumunda deri) ve ülserleşme oldukça yaygındır.

TRİKOTESENLER

- Molekül yapılarındaki 5 nolu pozisyona göre
- Grup A: T-2 toksin, HT-2 toksin, neosolaniol, diasetoksiskirpenol (DAS), monoasetoksiskirpenol, verrukarol, scirpentriol ve türevleri,
- Grup B: Nivalenol, deoksinivalenol (DON), fusarenon-X, trikotesin ve türevleri,
- Grup C: Krotosin
- Grup D (makrosiklik olanlar): satratoksin, roridin, verrukarin ve türevleri bulunmaktadır.

TRİKOTESENLER

- En zehirlilieri Grup A'da bulunan T-2 toksin, onun deasetilli metaboliti HT-2 toksin ve DAS
- En yaygın bulunanı: DON (mısır, buğday, saman, silaj, yeşil yemler ve diğer)
- En çok endişeye neden olanlar Grup A ve B'dir.

TRİKOTESENLER

- T-2 toksin, Rusya'nın Ural bölgesinde bulunan Orenburg şehrinde alimenter toksik alöka (ATA) olarak adlandırılan zehirlenmelerden sorumlu bir mikotoksindir. Kışı geçirmiş buğday ve darının tüketilmesinden kaynaklanan bu zehirlenme 1942'den 1947'ye kadar Orenburg'taki nüfusun %10'unun (yaklaşık 100.000 insan ölümü gerçekleşmiş) ölümünden sorumlu tutuldu.

TRİKOTESENLER

- ATA'ya benzer diğer bir salgın zehirlenme Japonya'da Akakabiby (atlarda soya fasulyesi kabuğu zehirlenmesi anlamına gelmektedir) olarak adlandırılmıştır. Bu son salgında da Fusarium solani ile kontamine olan soya fasulyesi kabuklarında T-2 toksin ve onun metaboliti olan neosolaniol tespit edilmiştir.

Trikotesenler

- Protein sentezini güçlü bir şekilde engellerler ve böylece bakteri, bitki ve hayvanlara toksik etki yaparlar.
- Hayvanlarda trikotesen zehirlenmesinin ayırıcı klinik belirtileri yemin reddidir. Bu durum hayvanların açıkça zehirlenmeye neden olacak yeterli kontamine yemi gönüllü olarak tüketmediklerini gösterir.

TRİKOTESENLER

- Trikotesenler subsellüler, sellüler ve organik sistemlerde oldukça zehirli etkiye sahiptirler.
- Hücrenin yağlı tabakasına hızla girerler, böylece DNA, RNA ve hücre organellerine bağlanırlar.
- Protein sentezinin başlangıç fazıyla etkileşime girerek poliribozomları etkilemek suretiyle protein sentezini inhibe ederler.
- Sülfidril gruplarına kovalent olarak bağlanırlar.

TRİKOTESENLER

- Sitotoksik etkilidirler (Kanser hücresi dahil). **Ama mutajenik değildirler.**
- Trikotesenlerin zehirliliği doğrudan sitotoksik olmalarına dayanır (örneğin kemik iliği hipoplazisi, gastroenteritis, ishal ve hemorajilere neden olurlar).
- Ağız yoluyla alındıktan sonra stomatitis, mide mukozasının yemek borusuna bakan kısmında ülserasyonla birlikte hiperkeratosis ve mide bağırsak kanalında nekroz görülür.
- Subletal toksik dozlarda verilmeleri memelilerde bağışıklığın baskılanmasına neden olur

TRİKOTESENLER

- Trikotesenlerden dolayı trombositopeni veya intrinsik veya ekstrinsik pıhtılaşma yolağının bozulmasından sonra hemorajik diatez oluşabilir.

Evcil hayvanlarda trikotesenlerin zehirliliği

Toksin	Tür	Rasyondaki düzey	Klinik etki
Deoksinivalenol (DON, vomitoksin)	Domuz	1 ppm	Hastalık yapmaz, yem tüketimini çok az düşürür
	(yetişkin)	5-10 ppm	Yem tüketimini %25-50 düşürür
		20 ppm	Yemi tam reddetme
	Sığır	12 ppm	Etki yok
	Koyun	16 ppm	Etki yok
	Kanatlı	20-40 ppm	Etki yok
	At	~15 ppm	Etki yok
	Köpek	4 ppm	Yem alımını azalır
		8 ppm	Kusma
T-2 toksin ve DAS	Domuz (yetişkin)	1 ppm	Etki yok
		2 ppm	Yem tüketiminde azalma
		≥4 ppm	Yem tüketiminde azalma; oral/dermal irritasyon; immunosupresyon
		16 ppm	Yemi tam reddetme; kusma

TRİKOTESENLER

- Deri ve müköz zarların iritasyonu ve gastroenteritis tipik trikotesen zehirlenmesinin öteki belirtileridir.
- Hemorajik diatez, radiomimetik hasar (bölünen hücrelerde hasar), lenfopeni veya pansitopeni oluşabilir.
- Hafif felç ve duyarlılık hemen hemen bütün türlerde oluşabilir.
- Hipotansiyonun gelişmesiyle birlikte ölüm gerçekleşir.
- Pratik bir bakış açısıyla trikotesenlerin yüksek konsantrasyonları genellikle yemin reddedilmesine ve böylece toksik problem olarak kendi kendini sınırlandırmasına neden olur.

Karsinojenik etkileri yoktur ama teratojenik etkileri mevcuttur.

Kontrol ve Tedavi

- Semptomatik tedavi ve kontamine olmayan yemin yedirilmesi önerilir.
- Enterohepatik dolaşıma girip safrayla bağırsaklara salgılandıkları için aktif kömürle birlikte magnezyum sülfat uygulaması yararlıdır.
- Steroit yapılı antişok ve antiinflamatuvar ilaçlar (metilprednizolon, prednizolon ve deksametazon gibi) deneysel çalışmalarda başarıyla kullanılmıştır.
- Kanatlı ve sığırlar trikotesenlere domuzlardan daha çok dirençlidir.

FUMONİSİNLER

- Fumonisin zehirlenmesi Equine lökoensefalomalazi (ELEM) ve domuz (porcine) pulmoner ödemi (PPE) olarak bilinir.
- Equine lökoensefalomalazi (ELEM) hastalığı at, katır ve eşeklerde görülen MSS'nin mikotoksik hastalığıdır. Sporadik olarak görülür. Küflü mısırın genellikle birkaç haftalık periyotlarla yenilmesiyle oluşabilir.
- Fumonisinler ayrıca pulmoner ödem ve hidrotoraksla karakterize ve süttten kesilmiş veya yetişkin domuzlarda görülen akut epidemik hastalığa (PPE) neden olurlar.

FUMONİSİNLER

- Fumonisinler başlıca *Fusarium moniliforme* ve *F. proliferatum* tarafından üretilirler.
- Mantarlar Fumonisin B1 (FB1) ve B2 (FB2) isimli toksinleri salgırlar. Güncel bulgular FB1 ve FB2'nin benzer zehirliliğe sahip olduğunu, metabolit olarak oluşan FB3'ün ise nispeten zehirli olmadığı şeklindedir.
- En fazla sorunun tek tırnaklı ve domuzlarda görüldüğü bildirilmiştir.



Decreased performance

Immune suppression

Neurotoxicity

Hepatotoxicity

Nephrotoxicity

PPE - Porcine pulmonary edema

Carcinogenicity

ELEM - Equine leukoencephalomalacia

PATULİN

- Daha çok silaj ve meyve sularında bulunur.
- Doymamış bir α,β -lakton'dur ve sitotoksitesini -SH gruplarıyla hızla reaksiyona girerek ve -NH₂ gruplarıyla daha yavaş reaksiyona girerek yapar.
- Hücrelerin aminoasit alımını engelleyerek, protein sentezini engeller.
- Hayvanlarda öncelikle beyin kanaması ve ödemine, sinirsel belirtiler, sindirim kanalında kanlanma, kanama ve ülser, dalak, böbrek ve KC'de kapillar damar hasarına ve sonuçta ölüme yol açabilir.



Tremorlara neden olan mikotoksinleri salgılayan mantarlar ve substratları

Mikotoksin	Mantar	Substrat
Penitrem A	<i>Penicillium crustosum</i> <i>Penicillium cyclopium</i> <i>Penicillium commune</i> Diğer <i>Penicillium</i> spp	Et, tahıl, kabuklu yemişler, peynir, yumurta, meyve, işlenmiş ve soğutulmuş gıdalar, çöp yığınları
Rokuefortinler	<i>Penicillium roqueforti</i>	Penitrem A gibi ve bazen penitrem A ile beraber oluşur
Jantitrem A, B ve C	<i>Penicillium janthinellum</i>	Çok yıllık yem bitkileri
Verrukulojen	<i>Penicillium</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.	Toprak, tohum, tahıl ürünleri.
Territrem A ve B	<i>Aspergillus terreus</i>	Taneli tahıllar
Aflatrem	<i>Aspergillus flavus</i>	Mısır

Tablo. Tremorlara neden olan mikotoksinleri salgılayan mantarlar ve substratları

Mikotoksin	Mantar	Substrat
Lolitrem A, B, C ve D	<i>Epichloe lolii</i>	Çok yıllık yem bitkileri
Paksillin	<i>Epichloe lolii</i>	Çok yıllık yem bitkileri
Lolitriol	<i>Epichloe lolii</i>	Çok yıllık yem bitkileri
Paspalitrem A, B ve C	<i>Claviceps paspali</i> <i>Claviceps cinerea</i>	Adi yalancı darı (Dallisgrass) Parlak yalancı darı (Bahia grass) <i>Hilaria</i> spp. Bermuda çimi
Paspalinin	Paspalitremler gibi	Paspalitremler gibi

Tremorlara neden olan mikotoksinler

- Tremora neden olan mikotoksinlerle zehirlenmelerin etilen glikol, striknin, metaldehid, metilksantinler, piretroitler, nikotin, organik klorlu insektisitler, brometalin, kolin estera z inhibitörleri, diğer potansiyel nörotoksik maddeler ve gebelerde eklampsi ile ilgili hastalıklarla karıştırılmaması gerekir.
- Daha çok tarla şartlarında otlayan hayvanların çok yıllık yem bitkilerinin yenilmesinden sonra ortaya çıktığına dikkat edilmelidir. Ayrıca etkiler daha gizli olarak seyreder ve daha uzun sürebilir.

ERGOT ALKALOİTLERİ

- Ergot alkaloidleri (ergotamin, ergotoksin, ergonovin) çavdar ve diğer tahıllarda parazit olarak yaşayan *Claviceps purpurea* isimli mantarın ürünüdür.
- Tahıllar, karma yemler ve yem bitkilerinde bulunan ergotla genellikle kronik nitelikli zehirlenmeler oluşur.
- Hekimlikte migren, uterus kanaması, parkinson ile diğer bazı hastalıkların tedavisinde kullanılırlar



Ergot Alkaloitleri

- İki tip zehirlenme;
- 1) Birincisi ergotizm: Tahılları enfekte eden *Claviceps* türü mantarlarda üreyen ergotamin, ergokristin, ergozin, ergokornin ve ergokriptinle (insan ve hayvan)
- 2) Çayır otu zehirlenmesi veya çayır otu topallığı: Çayır otlarının endofit mantarı *Epichloe* spp. Mantarının ürettiği ergovalinle (az miktarda ergin) (hayvanlarda rastlanır)

Ergot Alkaloitleri

- Adrenerjik reseptörlerde uyarı geçişini engellerler. Uterus ve damar düz kaslarını kasarlar.
- Dopaminin damarları genişletmesinden sorumlu D1 reseptörlerini antagonize ederlerken, D2 reseptörlerine agonist yönde etki ederler.
- Ön hipofiz bezinde prolaktin salgılayan hücrelerde dopaminin D2 reseptörlerinin etkinleşmesi prolaktin salgılanmasının engellenmesine neden olur.

Ergot Alkaloitleri

- Endofit mantarla enfekte çayır otuyla beslenen sığırların arka bacaklarında perifer arteriyollerde görülen inatçı damar daralması, damar düz kaslarının kalınlaşmasına ve böylece ayak sorunlarına neden olur.
- Sığırların derisindeki kan damarlarının daralması, deri yoluyla ısı kaybını azaltacağı için özellikle yaz aylarında hiperterminin gelişmesine katkıda bulunur.

ERGOT ALKALOİDLERİ

- Zehirlenmelerin klinik belirtileri 4 şekilde görülür;
- (1) Gangrenli şekil; deri, kuyruk ve ekstremitelerin gangrenli lezyonları,
- (2) Hipertermik şekil; vücut ısısında yükselme ve verim kaybı,
- (3) Reprodüktif şekil; üreme yetersizliği ve
- (4) konvülsif veya sinirsel şekil (Nadirdir)

ERGOT ALKALOİTLERİ

- Dopamin D-2 antagonisti domperidon kısıraklarda (günde 2 kez ve 10-14 gün boyunca 1.1 mg/kg oral)agalaksin ve uterus hareketlerinin önlenmesi için doğuma 10-14 gün kala uygulanabilir.
- D-2 antagonisti flufenazinin de (25 mg, kas içi) kısıraklarda etkilidir.
- Sığırlarda D2-reseptör antagonistleri (metoklopramid ve pinkuidon gibi), alfa-1-adrenerjik reseptör antagonistleri (prazosin gibi) ve alfa-1- adrenerjik ve serotonin blokörleri (fenoksibenzamin gibi).
- Hayvanlara yem değişikliği yapılarak özellikle enerji, protein, amino asit (arginin) ve/veya iz elementler (bakır, selenyum) yönünden zengin bir rasyon verilmelidir.

<u>Organ</u>	<u>Mikotoksin</u>	<u>Lezyonlar</u>
Karaciğer	Aflatoksin	Karaciğer safra kanalı hiperplazisi, sentrilobuler karaciğer nekrozu, sarılık, ascites
Böbrek	Aflatoksin Okratoksin, sitrinin	Tubular nekroz, poliuri, polidipsi Kandaki üre azotunun artışı, kreatinin konsantrasyonunda artış
MSS	Ergot alkaloidleri Fumonisin Penitrem	Tremorjenik, dopaminerjik etkiler Atlarda lökoensefalomalazi (ELEM) Tremorjenik
Sindirim kanalı	Aflatoksin Slaframin Trikolesen	İştahsızlık Sığır ve atlarda salivasyon Bütün türlerde yemi reddetme, domuzlarda oral mukoza nekrozu
Üreme sistemi	Zearelenon	Domuzlarda vulvanın şişmesi, meme bezlerinin büyümesi, nimfomani, anöstrusun uzaması
Hematopoietik sistem	Aflatoksin, okratoksin, trikolesen	Anemi, lökopeni, trombosit miktarında azalma, kanamanın artışı
İmmün sistem	Aflatoksin, okratoksin, trikolesen	B ve T hücre fonksiyonlarında düşme, lenfoid atrofi

MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

Hasat sırasında;

1. Ürün tam olgunlaştığında hasat edilmelidir.
2. Hasat sırasında ürüne zarar vermemelidir.
3. Yüksek oranda nem içerenler hasadı takiben hızla kurutulmalıdır.
4. Hasadı takiben hızla ortamdan uzaklaştırılarak yağmur veya kırağı ile ıslanma tehlikesi önlenmelidir.

MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

Depolanma sırasında

1. Depolanma yerleri önceden temizlenmiş ve kuru olmalı, su ve diğer sıvıların sızmasına izin vermemelidir. Daima tahta ızgara üzerine yığılmalı; iki palet üzerine üst üste 1 tondan fazla yem çuvalı konulmamalı ve yığınlar arası hava geçişine izin verecek ölçüde aralıklı olmalıdır.
2. İyi nitelikli ürünler depolanmalıdır.

MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

- 3. Haşerelere karşı ilaçlama yapılmalıdır.**
- 4. Olabildiğince düşük sıcaklık (20 °C'nin altı) ve nispi rutubette (%65'in altında) depolanmalıdır.**
- 5. Yabancı madde ve hasarlı kısım oranı düşük tutulmalıdır.**



MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

Taşıma sırasında

- 1. Taşıma araçları temiz olmalı, uygun böcek ve mantar ilaçlarıyla haşere mücadelesi yapılmalıdır.**
- 2. Aracın nispi rutubeti %50-70'in üzerine çıkmamalıdır.**
- 3. Böceklere dayanıklı paketleme materyali kullanılmalıdır.**

MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

Hasadı takiben koruyucu olarak

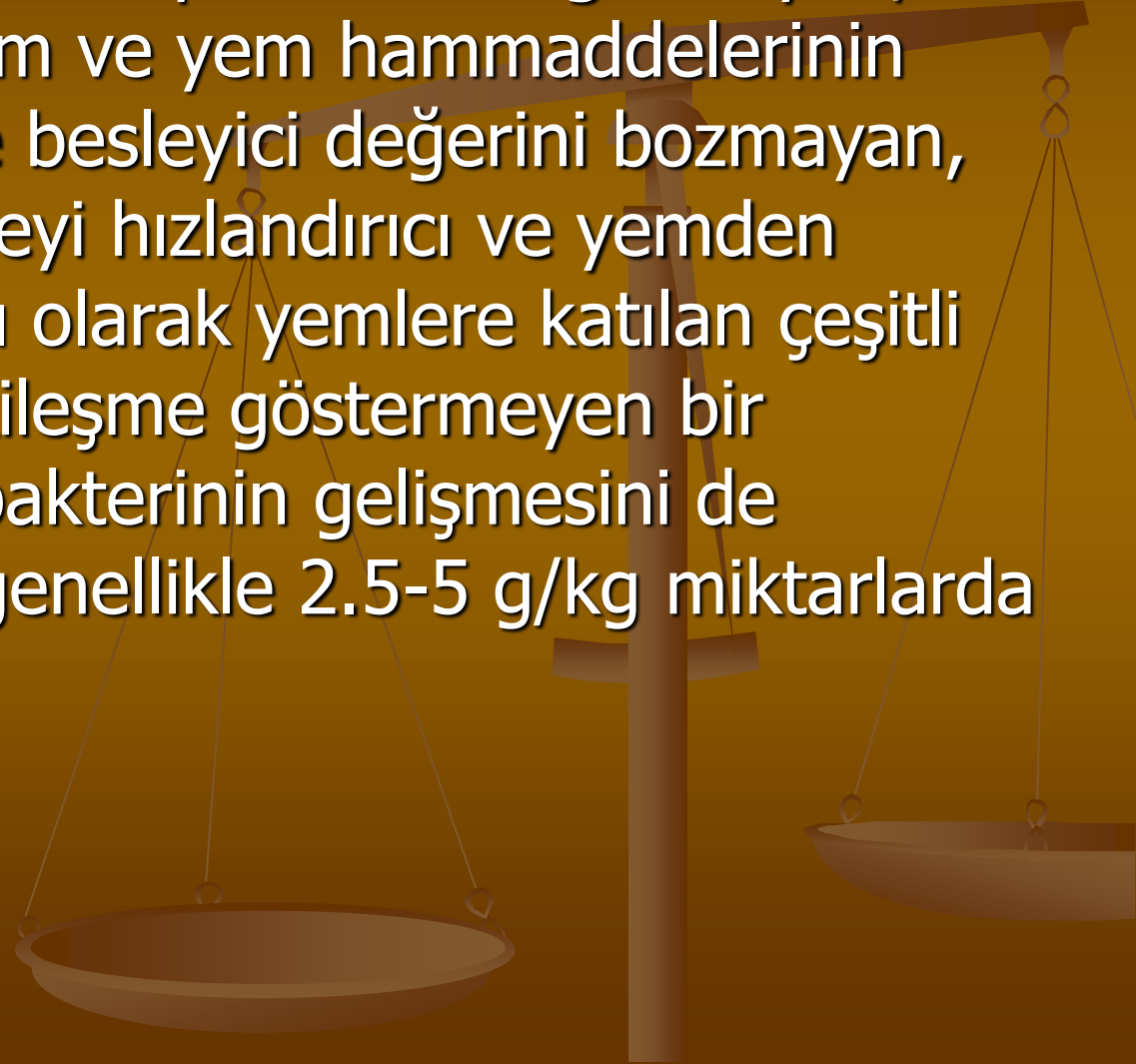
- 1. Dövme veya kabukların soyulması sırasında ürünlerde mekanik hasardan kaçınılmalıdır.**
- 2. Depolarda hava akımının kesilmesi ve karbon dioksit oranının yüksek tutulmasına özen gösterilmelidir.**

MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

3. Çeşitli işlemlere başlamadan önce hasarlı veya çatlak olanlar ayrılmalıdır.
4. Uygun, güvenilir ve diğer maddelerle etkileşmeyen bileşiklerle tahıl, yem ve yem hammaddelerinde küflenmeye karşı koruyucu uygulamalar yapılmalıdır. Bunun için laktik asit, sorbik asit, asetik asit, benzoik asit, *propiyonik asit* ve tuzları kullanılabilir.

MİKOTOKSİNLERİN KONTROLÜ

Bunlardan propiyonik asit hayvanlar tarafından iyi tahammül edilen, kalıntı problemi doğurmayan, irkiltici olmayan, yem ve yem hammaddelerinin tadını, kokusunu ve besleyici değerini bozmayan, hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı ve yemden yararlanmayı artırıcı olarak yemlere katılan çeşitli maddelerle ters etkileşme göstermeyen bir maddedir; bir çok bakterinin gelişmesini de engeller. Yemlere genellikle 2.5-5 g/kg miktarlarda katılır.



Mikotoksinlerin Uzaklaştırılması

1. Fiziksel Uygulamalar
2. Kimyasal Uygulamalar
3. Enzim uygulaması
4. Mikrobiyal uygulamalar
5. Toksin bağlayıcılar
6. Toksik etkileri azaltan bitkisel ürünler

Mikotoksinlerin Uzaklaştırılması

Fiziksel uyg.	Hedef Toksin	Avantaj	Dezavantaj
Hasarlı tanelerin otomatik olarak ayrılması, florasanla ayırma, yüzdürme, basınçla pişirme, mikrodalga ısıtma, durulama, alkalilerle muamele, kavurma, yaş öğütme, güneş ışığına maruz bırakma, ısı uygulaması, UV ışık irradyasyonu, gamma radyasyon	Aflatoksin B1, Okratoksin A, Fumonisin B1, T-2 toksin, Zearelenon, Patulin, DON	-İnvazif değil -Üründe kararlılık -Güvenli -Hızlıdır	- Yetersiz -Yemde kalite kaybı -Renk kaybı -Tadında bozulma -Çapraz bulaşma -Bütün gıdalara uygulanamaz -Emek-yoğun

Mikotoksinlerin Uzaklaştırılması

Kimyasal Uyg.	Hedef Toksin	Avantaj	Dezavantaj
Amonyak/Amonyak +kalsiyum hidroksit, ozon, sodyum bisülfat, hidrojen peroksit, sodyum bikarbonat, sodyum klorür, kalsiyum hidroksit	Aflatoksin B1, Okratoksin A, Fumonisin B1, Zearelenon, DON	Orta derecede özgün	-Kalıntı -Yemin beslenme kalitesinde kayıp -Korrozif -Pahalı -Direnç gelişimi

Mikotoksinlerin Uzaklaştırılması

Enzim	Hedef Toksin	Avantaj	Dezavantaj
Peroksidaz, Lakkaz, Miksbakteri aflatoksin degrade eden enzim (MADE), Karboksilesteraz B ve aminotransferaz, Sitokrom P450 sistem (Ddna+ Kdx + KdR), Okratoksinaz, Laktonohidrolaz, 2cys-peroksiredoksin	Aflatoksin B1, Okratoksin A, Fumonisin B1, Zearelenon, DON	-Oldukça özgün -Güvenli -Gıda kalitesi veya görünümünü bozmaz	-Dayanıklılık değil - Tüm mikotoksinlere uygulanamaz

Mikotoksinlerin Uzaklaştırılması

Mikrobiyal	Uygulama	Hedef toksin	Avantaj	Dezavantaj
Bakteri	Bacillus licheniformis, B. natto, B. subtilis, Brevibacterium casei, B. linens, B. iodinum, Nocardia corynebacteroides, Mycobacterium fluoranthenicum, Rhodococcus erythropolis, Mycococcus fulvus, Pseudomonas putida, Serratia spp, Stenotrophomonas maltophilia, Brevundimonas spp, Klebsiella spp, Cellulosimicrobium spp, Lactic acid bacteria, Pediococcus parvulus	Aflatoksin B1, Okratoksin A, Fumonisin B1, Zearelenon, DON	-Oldukça özgün -Güvenli -Gıda ve yemlere uygulanabilirlik -Nispeten hızlı süreç -Ucuz	-Detoksifikasyon için uzun inkübasyon süresi gereklidir (72 saatten fazla) -Eksik bozunma, tipik gıda fermentasyonlarına ve kültür pigmentasyonuna uyumsuzluk
Mantar	Aspergillus niger	Okratoksin A		
Maya	Trichosporon mycotoxinivorans	Okratoksin A, Zearelenon		

Toksin bağlayıcılar

- İnorganik [hidratlı sodyum kalsiyum alüminosilikatlar, zeolitler, bentonitler, Fuller toprağı (kalsiyum montmorillonit, magnezyum ve demir içeren saf olmayan kaolin), diyatome toprağı, aktif kömür, kaolin, sepiolitik kil, kolestiramin)
- Organik bağlayıcılar (yonca lifi, yulaf lifleri, *Saccharomyces cerevisiae* hücre duvarı, maya hücre duvarının beta-D- glukan kısmı)

Mikotoksinlerin toksik etkilerini düzelten bitkisel ürünler

- Sinamekinin etanolik özütü-AFB1'in mutajenik etkisini azaltır.
- Yeşil çay, tarçın, papatya, zencefil, karabiber, kişniş, çörek otu, meyan kökü, sarımsak, soğan, çemen otu, fesleğen tohumu ve roka tohumu gibi doğal bitkiler.
- Zerdeçal özütü (*Curcuma longa*) aflatoksinlere karşı koruyucu
- Çörek otu (*Nigella sativa*), karanfil (*Eugenia caryophyllata*) ve kekik (*Thymus vulgaris*) özleri, *Fusarium* ve *Aspergillus* mantarlarının toksin üretmesini baskılar.
- Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) ve kekik (*Origanum vulgare*) özütleri aflatoksin B1'i degrade eder.

Yenilikçi Stratejiler

- 1. Nanobiyoteknoloji
- 2. Antikor aracılı teknoloji
- 3. Bitkilerin genetik yönden geliştirilmesi
- 4. Genetiği değiştirilmiş hayvanlar

Nanobiyoteknoloji

- Nanogümüş (AgNP'ler),
- Çinko oksit nanopartikülleri (ZnO-NP'ler),
- Selenyum nanopartikülleri (SeNP'ler),
- Bakır nanopartiküller (CuNP'ler),
- Yüzeyde aktif maghemit (demir oksit) nanopartiküller (SAMN'ler)
- Nano kil, nanojel, nano bağlayıcılar ve nano karbon

Antikor aracılı teknoloji

- Bitkilerde ifade edilen monoklonal ve rekombinant mantara özgü antikorlar tarladaki mantar patojenlerini baskılamakta ve mikotoksin üretimini azaltmaktadır.
- Örn. Mısırdaki Fusarium üremesini engelleyen monoklonal antikorlar (Mabs 213,221)
- Dezavantaj: Mab'lerin üretimi ve sürdürülmesi, pahalı ve özel hücre kültürü tesisleri gerektirir.

Bitkilerin genetik yönden geliştirilmesi

- Bitkilerin biyoteknolojik yaklaşımlarla mantara dirençli hale getirilmesi.
- En çok tercih edilen yöntem CRISPR/Cas9 sistemi- özgün ve ucuz.
- Örn. *Fusarium verticillioides* mantarına dirençli tütün bitkisi
- Yer fıstığı bitkilerinde beş aflatoksin geninin susturulması

Genetiği değiştirilmiş hayvanlar

- Genetik mühendisliğiyle;
 - Mastitise direnđli ęiftlik hayvanları,
 - Afrika domuz vebasına direnđli domuzlar,
 - Tavuk vebasına (H5N1) direnđli civcivler geliştirilmiştir.
- Ancak henüz mikotoksine direnđli hayvanların geliştirilmesi deneme aşamasındadır.

TKG TÜRK GIDA KODEKSİ BULAŞANLAR YÖNETMELİĞİ (29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi gazete)

<u>Gıda Maddesi</u>	<u>Maksimum limit (µg/kg)</u>		
	B₁	B₁+B₂+G₁+G₂	M₁
AFLATOKSİN			
Yerfıstığı ve diğer yağlı tohumlar (doğrudan insan tüketimine sunulmadan veya gıda bileşeni olarak kullanılmadan önce ayıklama veya diğer fiziksel işlemlere tabi tutulacak olan) (Rafine bitkisel yağ üretiminde kullanılan yerfıstığı ve diğer yağlı tohumlar hariç)	8	15	-
Badem, Antepfıstığı ve kayısı çekirdeği (doğrudan insan tüketimine sunulmadan veya gıda bileşeni olarak kullanılmadan önce ayıklama veya diğer fiziksel işlemlere tabi tutulacak olan)	12	15	-
Fındık ve Brezilya fındığı (doğrudan insan tüketimine sunulmadan veya gıda bileşeni olarak kullanılmadan önce ayıklama veya diğer fiziksel işlemlere tabi tutulacak olan) (Rafine bitkisel yağ üretiminde kullanılan fındık hariç)	8	15	-
Çiğ süt, ısıtılmış işlem görmüş süt, süt bazlı ürünlerin üretiminde kullanılan süt	-	-	0,05
Baharatların aşağıdaki türleri için; -Kırmızıbiber (<i>Capsicum spp.</i>) (bunların kurutulmuş meyveleri, kırmızıbiber ve acı kırmızıbiberin bütün ve toz hali dahil) -Karabiber (<i>Piper spp.</i>) (bunların meyveleri, akbiber ve karabiber dahil) -Hintceviz/Muskat (<i>Myristica fragrans</i>) -Zencefil (<i>Zingiber officinale</i>) -Zerdeçal (<i>Curcuma longa</i>)	5,0	10,0	-
Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	0,10	-	-
Bebek formülleri ve devam formülleri (bebek sütleri ve devam sütleri dahil)	-	-	0,025
Bebekler için özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar	0,10	-	0,025



TKG TÜRK GIDA KODEKSİ BULAŞANLAR YÖNETMELİĞİ (29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi gazete)

<u>Gıda Maddesi</u>	<u>Maksimum limit (µg/kg)</u>
OKRATOKSİN A	
İşlenmemiş tahıllar	5,0
Tahıldan elde edilen tüm ürünler (doğrudan tüketime sunulan tahıllar ve işlenmiş tahıl ürünleri dahil)	3,0
Kurutulmuş asma meyveleri (kuşüzümü, kuru üzüm ve çekirdeksiz üzüm dahil)	10,0
Kavrulmuş kahve çekirdeği ve öğütülmüş kahve	5,0
Kahve ekstraktı, çözünebilir kahve ekstraktı veya çözünebilir kahve	10,0
Şarap (köpüklü şarap/şampanya dahil, likör şarapları ve hacmen alkol miktarı en az % 15 olan şaraplar hariç) ve meyve şarapları	2,0
Aromatize şarap, aromatize şarap bazlı içki ve aromatize şarap kokteyli	2,0
Üzüm suyu, üzüm suyu konsantresi, üzüm nektarı ile doğrudan tüketime sunulan üzüm şırası ve üzüm şırası konsantresi	2,0
Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	0,5
Bebekler için özel tıbbi amaçlı diyet gıdalar	0,5



TGK TÜRK GIDA KODEKSİ BULAŞANLAR YÖNETMELİĞİ (29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi gazete)

<u>Gıda Maddesi</u>	<u>Maksimum limit (µg/kg)</u>
PATULİN	
Meyve suları, meyve suyu konsantresi ve meyve nektarları	50,0
Distile alkollü içkiler, elma şarabı ile elmadan üretilen veya elma suyu içeren diğer fermente içkiler	50,0
Katı haldeki elma ürünleri (elma kompostosu ve doğrudan tüketime sunulan elma püresi dahil)	25,0
Bebek ve küçük çocuklar için üretilen ve bu amaçla satışa sunulan/etiketlenen elma suyu ve katı haldeki elma ürünleri (elma kompostosu ve elma püresi dahil)	10,0
Tahıl bazlı olmayan ek gıdalar	10,0



TGK TÜRK GIDA KODEKSİ BULAŞANLAR YÖNETMELİĞİ (29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi gazete)

<u>Gıda Maddesi</u>	<u>Maksimum limit</u> <u>(µg/kg)</u>
DEOKSİNİVALENOL (DON)	
İşlem görmemiş tahıllar (durum buğdayı, yulaf ve mısır hariç)	1250
İşlenmemiş durum buğdayı ve yulaf	1750
İşlenmemiş mısır (ıslak öğütülecekler hariç)	1750
Doğrudan tüketime sunulan tahıllar, doğrudan insan tüketimine sunulan tahıl unları, kepek (son ürün olarak) ve tohumları	750
Makarna	750
Ekmek (hafif fırıncılık ürünleri dahil), pastacılık ürünleri, bisküvi, tahıl çerezleri, kahvaltılık tahıllar	500
Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	200
500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği veya mısırdan elde edilen pelleter ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	750
500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	1250

TGK TÜRK GIDA KODEKSİ BULAŞANLAR YÖNETMELİĞİ (29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi gazete)

<u>Gıda Maddesi</u>	<u>Maksimum limit (µg/kg)</u>
ZEARALENON	
İşlenmemiş tahıllar (mısır hariç)	100
İşlenmemiş mısır (ıslak öğütülecekler hariç)	350
Doğrudan tüketime sunulan tahıllar, doğrudan insan tüketimine sunulan tahıl unları, kepek (son ürün olarak) ve embriyo	75
Rafine mısır yağı	400
Ekmek (hafif fırıncılık ürünleri dahil), pastacılık ürünleri, bisküvi, tahıl çerezleri, kahvaltılık tahıllar (mısır çerezleri ve mısır bazlı kahvaltılık tahıllar hariç)	50
Doğrudan insan tüketimine sunulan mısır, mısır çerezleri ve mısır bazlı kahvaltılık tahıllar	100
Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	20
500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği veya mısırdan elde edilen pelleter ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	200
500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	300



TGK TÜRK GIDA KODEKSİ BULAŞANLAR YÖNETMELİĞİ (29.12.2011 tarih ve 28157 sayılı Resmi gazete)

<u>Gıda Maddesi</u>	<u>Maksimum limit</u> <u>(FB₁ + FB₂)</u> <u>(µg/kg)</u>
FUMONİSİNLER	
İşlenmemiş mısır (ıslak öğütülecekler hariç)	4000
Doğrudan insan tüketimine sunulan mısır, doğrudan insan tüketimine sunulan mısır bazlı ürünler	1000
Mısır bazlı kahvaltılık tahıllar ve mısır bazlı çerez	800
Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları (işlenmiş mısır bazlı olanlar)	200
500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği veya mısırdan elde edilen pelleter ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	1400
500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	2000




Yemlerde İstenmeyen Maddeler Hakkında Tebliğ (2014/11)
19.04.2014 tarih ve 28977 sayılı Resmi Gazete

<u>Çesidi</u> AF B1	<u>Maksimum limit</u> (ppm-mg/kg)
Yem maddeleri	0,02
Tamamlayıcı ve tam yemler (aşağıdakiler dışında) -Süt sığırları ve buzağılar, süt koyunları ve kuzular, süt keçileri ve oğlaklar, domuz yavruları ve genç kanatlı hayvan karma yemleri - Sığır (süt sığırları ve buzağılar hariç), koyun (süt koyunları ve kuzular hariç), keçi (süt keçileri ve oğlaklar hariç), domuz (domuz yavruları hariç), kanatlı (genç kanatlılar hariç) karma yemleri	0,01 0,005 0,02
Çavdar Mahmuzu (Ergot)	
Yem maddeleri ve öğütülmemiş tahıl içeren karma yemler	1000
Deoksinivalenol	
- Mısır yan ürünleri hariç tahıllar ve tahıl yan ürünleri - Mısır yan ürünleri	8 12
Aşağıdakiler dışında tam ve tamamlayıcı yemler -Domuz tam ve tamamlayıcı yemleri -Kuzu, oğlak ve 4 aydan küçük buzağı tam ve tamamlayıcı yemleri	5 0,9 2

Yemlerde İstenmeyen Maddeler Hakkında Tebliğ (2014/11)

19.04.2014 tarih ve 28977 sayılı Resmi Gazete

<u>Çeşidi</u> <u>Zearelenon</u>	<u>Maksimum limit (ppm- mg/kg)</u>
Yem maddeleri: -Mısır yan ürünleri hariç tahıllar ve tahıl yan ürünleri -Mısır yan ürünleri Tam ve tamamlayıcı yemler: -Domuz yavruları ve genç anaç domuz tam ve tamamlayıcı yemleri -Anaç domuz ve besi domuzu tam ve tamamlayıcı yemleri -Buzağı, süt ineği, kuzu dahil koyun ve oğlak dahil keçi tam ve tamamlayıcı yemleri	2 3 0,1 0,25 0,5
Ochratoksin A	
Yem maddeleri: -Tahıllar ve tahıl ürünleri	0,25
Tam ve tamamlayıcı yemler: -Domuz tam ve tamamlayıcı yemleri -Kanatlı tam ve tamamlayıcı yemleri	0,05 0,1
Fumonisin (B1+B2)	
Yem maddeleri: -Mısır ve mısır ürünleri Tam ve tamamlayıcı yemler: -Domuzlar, tektırnaklılar, tavşanlar ve ev ve süs hayvanları -Balık -Kanatlılar, kuzular, oğlaklar ve 4 aydan küçük buzağılar -4 aydan büyük yetişkin gevişgetiren hayvanlar ve vizon	60 5 10 20 50



BİR AZ NEZLE
OLMUŞUM DA
YAKLAŞMA SANA DA
BULAŞMASIN...

SÜMÜKLÜ
BÖCEK OLDUĞUNU
HIÇ KABUL ETMİCEKSİN
ÖYLE DEĞİL Mİ?..