

# Bir Mikotoksin Türü Olan Hormonal Etkili Zearalenonun İncelenmesi: Sistemik Derleme

## Investigation of Zearalenone, a Type of Mycotoxin with Hormonal Effects: Systematic Review

Çağla ÇELEBİ<sup>a</sup>, Hasan SUSAR<sup>a</sup>, İzzet KARAHAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Balıkesir, Türkiye

**ÖZET** Mikotoksinler gıdalarda yaygın olarak bulunan, canlı sağlığı üzerine olumsuz etkilerin yanı sıra büyük ekonomik kayıplara sebep olan ikincil metabolitlerdir. Sıklıkla karşılaşılabildiği için halk ve hayvan sağlığı endişesi doğurmaktadır. Bu nedenle birçok ülkede bulunmaları gereken üst limit değerleri belirlenmiştir. Moleküler yapıları ve toksisiteyi farklı olan birçok mikotoksin vardır. Bu mikotoksinlerden bir tanesi olan zearalenon; Fusarium ailesine bağlı farklı mantar türlerinden sentezlenmektedir. Başlıca mısır, buğday, arpa, yulaf, sorgum, çavdar, pirinç gibi ürünlerde kontaminasyon oluşturmaktadır. En önemli özelliği ise hormonal etkili bir mikotoksin olmasıdır. Özellikle 17- $\beta$  estradiol ile yarışarak östrojen reseptörüne bağlanır ve bunun sonucunda hiperöstrojenik semptomlar oluşturur. Bu nedenle östrojen etkili mikotoksin olarak da isimlendirilmektedir. Hayvan türleri arasında zearalenona karşı duyarlılık farklılık göstermektedir. Lipofilik özelliği ile maruziyet sonrası hızlı emilim göstermesi toksisite tablosunun da hızlı şekillenmesine yol açmaktadır. Ayrıca kendisi hariçinde 5 farklı metaboliti mevcuttur. Metabolitlerinin de toksik özellik göstermesi oldukça farklı toksisite tablolarının şekillenmesine neden olmaktadır. Özellikle son yıllarda sucul ekosistemin küfler ve toksinlerle kontamine olması bulaşma konusunda büyük riske sebep olmuştur. İnsan ve hayvan tüketimine sunulan ürünlerde mikotoksin varlığının araştırılması, limit değerlere yakınlık gibi birçok farklı konu günümüzde hâlâ araştırılmaktadır. Mikotoksinler arasında en düşük araştırma payı diğerlerinin aksine zearalenona aittir. Hormon etkili olmasının yanı sıra bu amaçla farklı alanlarda (yasaklı olmasına rağmen) kullanımının olması, zearalenon hakkında daha büyük çaplı araştırmalar yapılması ihtiyacını artırmıştır. Mikotoksinlere ve özellikle de zearalenona gerekli önemin verilmesine destek olmak amacıyla bu derleme hazırlanmıştır.

**ABSTRACT** Mycotoxins are secondary metabolites that are widely found in foods and cause great economic losses as well as negative effects on living health. Their frequent occurrence raises public and animal health concerns. For this reason, upper limit values have been set in many countries. There are many mycotoxins with different molecular structures and toxicities. Zearalenone, one of these mycotoxins, is synthesized by different fungal species of the Fusarium family. It mainly contaminates crops such as corn, wheat, barley, oats, sorghum, rye and rice. Its most important feature is that it is a hormonal mycotoxin. In particular, it competes with 17- $\beta$  estradiol and binds to the estrogen receptor, resulting in hyperestrogenic symptoms. For this reason, it is also called estrogen-acting mycotoxin. Sensitivity to zearalenone varies among animal species. Its lipophilic characteristic and rapid absorption after exposure lead to rapid formation of toxicity picture. It also has 5 different metabolites besides itself. The fact that its metabolites also show toxic properties leads to the formation of quite different toxicity tables. Especially in recent years, contamination of the aquatic ecosystem with molds and toxins has caused a great risk of contamination. Many different issues such as the presence of mycotoxins in products offered for human and animal consumption and proximity to limit values are still being investigated today. Unlike others, zearalenone has the lowest research share among mycotoxins. The fact that zearalenone is used in different fields (although banned) for this purpose, as well as being hormone effective, has increased the need for larger-scale research on zearalenone. This review has been prepared to support the necessary attention to mycotoxins and zearalenone in particular.

**Anahtar Kelimeler:** Mikotoksin; zearalenon; hormon

**Keywords:** Mycotoxin; zearalenone; hormone

**Correspondence:** Çağla ÇELEBİ

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Balıkesir, Türkiye  
E-mail: uncagla@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

**Received:** 05 Feb 2024 **Accepted:** 12 Feb 2024 **Available online:** 28 May 2024

2146-8850 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

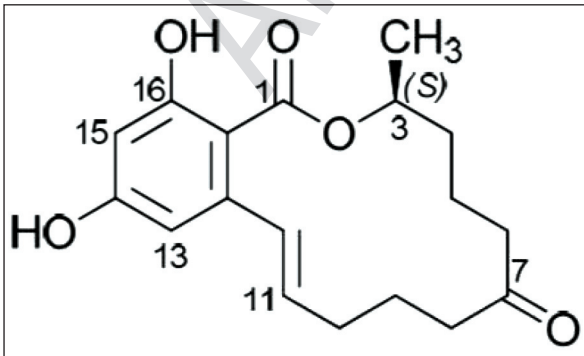
## ZEARALENON

Zearalenon (ZEA); *Fusarium* ailesine ait küf mantarları tarafından üretilen ve güçlü östrojenik aktiviteye sahip ikincil bir metabolittir. *Fusarium graminearum* başta olmak üzere *Fusarium culmorum*, *Fusarium trinctum*, *Fusarium greminearum*, *Fusarium crealis* gibi aynı aileye sahip farklı küf türlerinden sentezlenmektedir. Toprak ve çürüyen bitkiler gibi farklı ortamlarda bulunabilen *Fusarium* ailesi, doğada en yaygın bulunan küf türü olarak bilinmektedir.<sup>1,2</sup> ZEA'nın "F-2 Toksini" veya "Fermentasyon Östrojenik Madde" gibi farklı isimlendirmeleri bulunmaktadır. İlk olarak *Fusarium* ile kontamine olmuş mısırdan elde edilen ZEA'nın, kimyasal adı 6- $\beta$  resorsiklik asittir ve kimyasal formülü  $C_{18}H_{22}O_5$  olarak bildirilmiştir. Beyaz ve kristal yapıda, 318,36 g/mol moleküler ağırlığında, 164-165 °C erime ve 576-599 °C'de kaynama noktalarına sahiptir. Hidrofobik yapısından dolayı suda çözünmez. Asetonitril, metanol, aseton gibi çözücülerdeki çözünürlüğü ise yüksektir. Ayrıca yapısındaki konjuge bağ sisteminden dolayı floresans özelliği bulundurmakta ve ultraviyole absorpsiyonunda 264 nm'de maksimum absorpsiyon göstermektedir. ZEA'nın sıcaklığa dayanıklılığı depolama ve işleme sırasında yüksek sıcaklıktan etkilenmemesine sebep olur. Ayrıca ZEA'nın tahıl depolanmasında sıklıkla kullanılan organik asitlerden de etkilenmediği bildirilmiştir.<sup>3,4</sup> ZEA'nın kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.<sup>5</sup>

*Fusarium* türleri çoğunlukla ılıman havada ve yüksek nemli depolama ortamlarında ortaya çıkmaktadır. Fakat uygun koşulların sağlandığı her ortamda ve tüm iklim türlerinde doğal olarak da

üreyebilmektedir. Hem 28 °C hem 15 °C'de yüksek büyüme ve toksin üretim yeteneği gösteren ZEA için optimum sıcaklık 20-25 °C olarak bildirilmiştir. Mantarın gelişmesi esnasında ısının 12-14 °C altına düşmesi toksin sentezini hızlandırmaktadır. Isının yanısıra *Fusarium* gelişimi ve mikotoksin üretimi için yüksek su aktivitesi gereklidir.<sup>6,7</sup> Yüksek su aktivitesi mantarların büyümesini ve toksijenik olmasını sağlar. Örneğin 10 yıllık küresel bir araştırmada, Orta ve Güney Avrupa'da hasat edilen mısırdaki önemli ölçüde yüksek ZEA konsantrasyonları bulunmuştur. Bu durum, mısırın silolanması ve hasat öncesi dönemlerinde sürekli yoğun yağışa maruz kalmasıyla ilişkilendirilmiştir. 2013 yılında Çin'in mısır ekim alanlarında ise hasattan önce düşük yağış olması düşük ortalama ZEA seviyeleri ile sonuçlanmıştır.<sup>8</sup> 2008 yılında ise yağışlı bir hasat sırasında toplanan buğdaylarda Avrupa sınırı olan 100 g/kg ZEA sınırı aşılmıştır.<sup>9</sup> Soğuk ve nem oranının yüksek olduğu mevsimlerde yetiştirilen/hasat edilen tarım ürünleri ve bunlarla hazırlanan silajlarda ZEA mikotoksine rastlanıldığı bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Silolamanın ZEA düzeyine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, silolamanın ZEA düzeyinde azalmaya neden olduğu; bazı araştırmalarda ise etkisiz kaldığı ifade edilmiştir.<sup>12-14</sup> Çalışmaların çoğunda ham maddede bulunan ZEA seviyesi ile silajın belirli günlerindeki (84-90. günler) düzeyi karşılaştırılmıştır. Keller ve ark. yaptıkları çalışmada, silolama ile ZEA içeriğinde artış gözlemlendiği ifade edilmiştir. Bu nedenle silolama sırasındaki değişikliklerin izlenmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>15</sup>

Günümüzde küresel iklim değişikliğine bağlı olarak artan CO<sub>2</sub> seviyeleri, beklenmeyen yağışlar, aşırı hava koşullarının ZEA kontaminasyonunu ve tarımsal zararlıları artıracığı tahmin edilmektedir. Zararlıların artması bitkinin koruyucu bariyerini yok ederek mantarların kolonileşmesini ve büyümesine olanak sağlar. Ayrıca artan hava hareketliliği ve böcek sürüklenmesi toksijenik mantar sporlarının bitkiler arasında yayılımını da kolaylaştırır.<sup>16,17</sup> Tüm bu durumlar neticesinde önümüzdeki yıllarda ZEA ve diğer mikotoksinlerle olan kirlilik katlanarak artma riski taşımaktadır.



ŞEKİL 1: Zearalenonun kimyasal yapısı.<sup>5</sup>

Metabolik bir toksin olma özelliği taşıyan ZEA; esas olarak küflü gıda ve mahsullerde bulunur. Çevresel değişikliklere ve ısıt işlemlere duyarlılığının az olması depolama ve işleme sırasında durağan kalmasına olanak sağlar. İnsan ve hayvan beslenmesinde sıklıkla kullanılan mısır, soya fasulyesi, buğday, arpa, yulaf, sorgum, pirinç ve bazı kuru otlarda bulunarak tahılları kontamine eder. Yemlerin yüksek ZEA konsantrasyonuna sahip tahıllardan elde edilmesi ise hayvan sütlerinin de kontamine olmasına sebebiyet verir. Ayrıca kümes hayvanlarının da kontamine olmuş bileşenlerle teması veya beslenmesi kaçınılmaz olarak ZEA'ya maruziyeti doğurur ve elde edilecek gıdalarda riski artırır.<sup>18</sup> Tahıl tanelerinde mikotoksinlerin genel olarak oluşumunu etkileyen faktörler Şekil 2'de gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Direkt toksin olmaktan ziyade hormon benzeri kimyasal etkileri nedeniyle ZEA'ya karşı hayvan duyarlılıkları da farklılık göstermektedir. En duyarlı hayvanın domuz, en dayanıklı türün ise kanatlılar olduğu bilinmektedir. Ruminantlar toksine domuzlardan daha dayanıklıdır. Çünkü ruminal mikrobiyotanın ZEA'yı hidroksil metabolitlerine dönüştürme potansiyeli yüksektir. Bilhassa protozoalar tarafından kazanılan bu özellik emilim hızları düşük olan metabolitleri oluşturur ve olumsuz etkilerinin daha az olmasına olanak sağlar.<sup>20,21</sup>

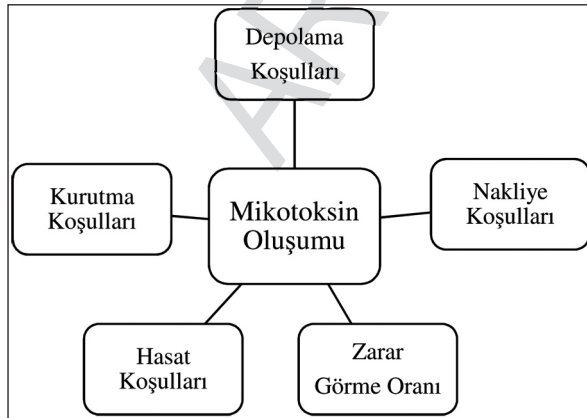
Lifli mantarların ürettiği ikincil metabolitler son yıllarda dikkatleri üzerine çeken önemli konulardan biridir. ZEA ve metabolitlerinin gıda zinciri başta olmak üzere çeşitli yollarla hem hayvan hem insan

sağlığına olan zararları, giderek daha fazla farkedilmektedir. Ancak hâlâ östrojenik etkili bir ikincil metabolit olan ZEA üzerinde yapılan araştırma sayısı, mikotoksinler üzerinde yapılan araştırmalar içerisinde son derece düşük bir orana sahiptir. Bu derlemenin amacı, hem hayvan hem de insan sağlığı açısından önemli bir risk teşkil eden ZEA hakkında, bilgi sahibi olunmasını sağlamak ve yapılacak olan çalışmalara ön bilgi oluşturmaktır. Bu nedenle bundan sonra yapılacak bilimsel araştırmalara konu olması açısından dikkate değer bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

## ZEA'YA MARUZİYET

İnsanlar ve hayvanlar ZEA'ya kontamine olmuş gıdalarla doğrudan maruz kalabilirler. Tüketime sunulan gıdaların uygun şartlarda toplanmaması ve/veya depolanmaması, riski önemli ölçüde artırmaktadır. Toksin üretimi sıklıkla hasattan önce başlasa da uygun şekilde işlenmeme ve kurutulmama hasattan sonra toksin üretimine zemin hazırlayabilir.<sup>22,23</sup> Yapılan bir araştırmada, mısır yan ürünlerinde, mısır silajında ve soya küspesinde ZEA'nın yanı sıra  $\alpha$ - ve  $\beta$ -zearalenole ( $\beta$ -ZOL) de rastlanılmıştır. Bunun yanı sıra insanlar toksine maruz kalmış hayvansal ürünler yoluyla da risk altına girmektedir.<sup>24</sup> Özellikle mısır başta olmak üzere daha az oranda arpa, yulaf, buğday, sorgum, darı ve pirinçte kolonize olmaktadır. Ayrıca un, malt, soya fasulyesi, bira gibi tahıl ürünlerinde de toksin tespit edilen araştırmalar vardır.<sup>25</sup>

Son yıllarda sucul ortamda küflerin ve toksik metabolitlerin varlığı ile bunların sucul ekosistemi kontamine etmesi durumu da büyük önem kazanmıştır. Bu metabolitlerin kaynaklarından birisi de atık su arıtma amacıyla kullanılan bitkilerden çıkan atıklar olarak görülmüştür. Kontamine bitkilerden yüzey sularına geçme özelliği olduğu bildirilen ZEA'nın özellikle hasat zamanı suları oldukça yüksek seviyelerde kontamine ettiği ifade edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada göllerden, akarsulardan ve bir tarladaki hendekten su örnekleri toplanmış ve ZEA yönünden incelenmiştir. Örneklerde ZEA'nın tespit edilme sıklığı fazladır. Ancak tespit edilen örneklerdeki ZEA seviyesinin düşük düzeyde olduğu



ŞEKİL 2: Mikotoksin oluşumunu etkileyen bazı faktörler.<sup>19</sup>

bildirilmiştir.<sup>25</sup> Çin’de yapılan başka bir çalışmada ise ZEA’nın hava aracılığı ile taşınabilen bir mikotoksin olduğu ileri sürülmüştür. Kümes hayvanı çalışması tarafından günlük olarak solunan ZEA’nın 17,432-20,512 ng’a kadar ulaşabileceği bildirilmiştir.<sup>26</sup>

## ZEA’NIN METABOLİZMASI VE ETKİLERİ

ZEA maruziyeti sıklıkla oral yolla olmaktadır. Safra asitlerinin fazla salgılanması emilim oranındaki araştırmaları zorlaştırmasına rağmen domuzlar, tavşanlar ve insanlar başta olmak üzere tüm türlerde lipofilik özelliği sayesinde hızlı şekilde emildiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalardan birinde domuzlarda 10 mg/kg vücut ağırlığı olarak uyarlanan tek bir oral doz uygulamasından sonra %80-85 oranında emilimin gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>27</sup> Emilimini takiben ZEA’nın hayvan dokularında yaygın dağıldığı ve yavaş atıldığı ifade edilmiştir. Karaciğer ana birikim organı olmasına rağmen böbrek, bağırsak, yağ dokusu ve uterus, testis ve yumurtalık gibi üreme organlarında da dağılmaktadır.<sup>28,29</sup> Yapılan çalışmaları içeren bir derlemede; laktasyondaki inekler, besi sığırları, domuzlar vb. gıda üreten hayvanlarda uzun süreli maruz kalmaya rağmen karaciğerde ardından böbrek, yağ ve kas dokusunda çok sınırlı miktarda ZEA bulunduğu bildirilmiştir. Bunun sonucunda da canlılarda dokulara seçici olarak dağıldığı düşünülmüştür.<sup>30</sup>

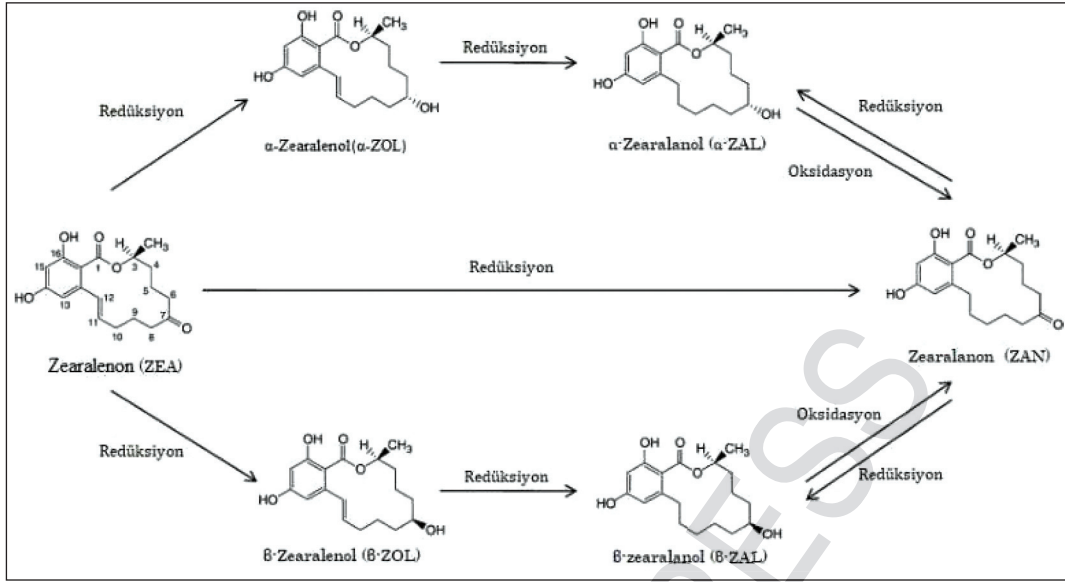
Oral maruziyet ve yüksek dağılım hacminden sonra ZEA bağırsak dokusu ve hepatositlerce metabolize edilir. Memelilerde keto grubunun indirgenmesiyle ZEA’nın biyolojik olarak aktif olan 2 indirgeyici metaboliti  $\alpha$ -zearalenol ( $\alpha$ -ZOL) ve  $\beta$ -ZOL şekillenir. Bu iki metabolit; mantarlar tarafından da üretilebilmektedir, ancak bu üretim ZEA’ya göre oldukça düşük konsantrasyonlarda yapılmaktadır.<sup>31,32</sup> Diğer metabolitleri; zearalanon (ZAN),  $\alpha$ -zearalenol ( $\alpha$ -ZAL) ve  $\beta$ -zearalenol ( $\beta$ -ZAL) idi. Metabolitleri asıl toksinden az veya daha çok zehirli olabilir. Hayvanlarda başlıca 2 ana biyotransformasyon yolu bildirilmiştir: Hidroksisteroid dehidrojenazlar tarafından katalize edildiği varsayılan ve  $\alpha$ -ZOL ile  $\beta$ -ZOL oluşumuyla sonuçlanan hidroksilasyon ilk yoldur. Diğer yol ise glukuronik asit ile konjugasyonun üridin difosfat glukoronil transferazlar tarafından katalize edilmesidir.<sup>33</sup>

Bir araştırmada, ZEA’nın hepatik biyotransformasyonunda türler arasındaki farklılıklarından bahsedilmiştir. Örneğin domuzlar ZEA’yı çoğunlukla  $\alpha$ -ZOL’e, sığırlar ise  $\beta$ -ZOL’e dönüştürmektedir. Koyun karaciğerinde ise baskın hepatik metabolitin domuzlardaki gibi  $\alpha$ -ZOL olduğu ifade edilmektedir.<sup>21</sup>

Yavaş olduğu bilinen ZEA’nın atılımı başlıca safra ve idrar yolu ile olmaktadır. Glukuronik asitle birleşerek atılan ZEA’nın süte geçişi ise az olarak bildirilmektedir.<sup>34,35</sup> Ruminantlarda safrada %68  $\beta$ -ZOL, %24  $\alpha$ -ZAL ve %8 ZEA oranları tespit edilmiştir. 0,1 mg ZEA/gün/kg yem alan erkek sığırın kaslarında, böbreklerinde, karaciğerinde, mesanesinde ZEA veya metabolitleri tespit edilmemiştir.<sup>3</sup> ZEA’nın biyotransformasyonu ve sonucunda oluşan metabolitleri Şekil 3’te gösterilmiştir.<sup>36</sup>

ZEA’nın fizyolojik aktivitesi Cytosolic reseptör proteini ile bağlanarak nükleus içinde östrojen reseptör kompleksinin translokasyonunu sağlayarak ortaya çıkar.<sup>37</sup> ZEA ve metabolitlerinin kimyasal yapıları  $\beta$ -östradiol gibi doğal östrojenlere benzemektedir. Bu nedenle östrojen reseptörlerine çok yüksek ilgi ile yarışmalı olarak bağlanırlar. İlgili reseptörlere bağlanarak östrojenik etki göstermesi hormonal dengeyi bozarak bir çok üreme sistemi hastalığına yol açabilmekte ve bu nedenle “Mikoöstrojen” olarak da isimlendirilebilmektedir. Bu durum, toksisitesini birçok hayvan türünde ve insanda; üreme organları ve ilişkili diğer yapılarda göstermesine neden olmaktadır.<sup>38,39</sup>

Yemlerde bulunan toksin düzeyi ile bu yemleri yiyen hayvanlarda karşılaşılan östrojenik sendrom arasında sıkı bir ilişki vardır. Süt veren ineklerde yemdeki miktarına bağlı olarak siklus düzensizlikleri, kalıcı korpus luteum, serum progesteron düzeylerinde devamlı seyreden yükseklik, infertilite, abort gibi östrojenik etki kaynaklı problemler oluşturmaktadır. Ayrıca yemlerin uzun süre fakat sık sık tüketilmesi sonucu dişi hayvanların vulva ve memelerinde ödem, anöstrus veya sık östrus, atrofi gibi sonuçlar görülebilmektedir.<sup>10,40</sup> Güçlü östrojenik etkinliğinin yanı sıra karaciğer lezyonlarına neden olarak sonrasında hepatokarsinomayı tetikleme riski olduğu da bildirilmiştir.<sup>41</sup>



ŞEKİL 3: ZEA'nın biyotransformasyonu ve metabolitleri.<sup>36</sup>

Sıçanlara 14 gün boyunca 15 µg/hayvan/gün ZEA ve bazı diğer mikotoksinler uygulanmıştır. Gavaj ile yapılan bu çalışmada, vücut ağırlıkları etkilenmemiştir. Ancak karaciğer ve böbrek ağırlıklarının arttığı ve renal fosfolipitler üzerine en güçlü etkinin ZEA tarafından gösterildiği bildirilmiştir.<sup>42</sup>

## ZEA'UN TOKSİSİTESİ

ZEA toksisitesi temel olarak üreme toksisitesi, hepatotoksisite, immünotoksisite, genotoksisite ve karsinojenite olarak ortaya çıkmaktadır. Toksik etkilerinin büyük bir kısmını da östrojen reseptörlerine bağlanma yeteneğinden sağlamaktadır. Buna bağlı olarak dişilerde, sıklıkla üreme sisteminin endokrin regülasyonunun bozulmasıyla ilişkilendirilir. ZEA ve metabolitlerinin anabolik aktivitelere sahip olduğu; ek olarak hücre ölümünü indüklediği, lipid peroksidasyona neden olduğu, protein ve DNA sentezini inhibe ederek genotoksik etkiler gösterebildiği ve böbrekte fagolizozomal duyarlılığa neden olabileceği de bildirilmiştir.<sup>32</sup>

İmmün sistemin mevcut durumu ile üreme sisteminin ergenlik, gebelik vb. aşamalarda olması etkilerin aktivitesinde önemli rol oynar.<sup>43</sup> Çeşitli mantar türleri tarafından üretilen mikotoksinlerin genotoksik ve mutajenik etkilerinin derlendiği bir

araştırmada ZEA da genotoksik etkileri olan ve kanıtlanan mikotoksin olarak bildirilmiştir. Toplam 49 kadından alınan endometriyal doku örnekleri ZEA konsantrasyonu bakımından incelenmiştir. Endometriyal adenokarsinom örneklerinde endometriyal hiperplazi örneklerinden daha fazla ZEA tespit edilirken normal endometriyum dokusunda tespit edilememiştir. Çalışma sonucunda neoplastik ve hiperplastik endometriyumlarda ZEA varlığı tespit edilerek bu durumun karsinogenezde önemli olacağı vurgulanmıştır.<sup>44</sup> ZEA ve metabolitlerinin östrojenik aktiviteleri farklılık gösterir. Kemirgenlerde değerlendirilen aktivitelere göre ZEA ve metabolitlerinin östrojenik aktiviteleri  $\alpha$ -ZOL >  $\alpha$ -ZAL > ZEA < ZAN >  $\beta$ -ZAL >  $\beta$ -ZOL şeklinde sıralanmıştır. Domuz ve koyunun, ZEA duyarlılığı sıçan, fare, hamster gibi rodentlerden daha fazladır. Bu nedenle ZEA'ya yönelik toksisite veya hormonal etki çalışmalarında, insana fizyolojik açıdan en yakın türlerden biri olarak kabul edilen model hayvanın domuz olduğu ifade edilmiştir. Yapılan araştırmalarda, ZEA'nın akut toksik etkisinin düşük olduğu; fare, sıçan vb. için oral LD<sub>50</sub> > 2000-20000 mg/kg/V.A. olarak bildirilmiştir.<sup>45</sup>

ZEA'nın hipotalamik-hipofiziyal eksen üzerinde hareket edebilme yeteneğinin de olduğu bildirilmiştir. Seksüel olgunluğa yaklaşmış domuzlara 2 hafta

süresince günlük 10 mg ZEA uygulanan bir çalışmada; alınan örneklerde ortalama LH serum düzeylerinin baskılandığı bildirilmiştir.<sup>46</sup> Erkek domuzlarda sperm üretimi üzerine yapılan çalışmada, artan dozlarda fumonisın kullanımının testis başına düşen günlük sperm üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bu durum, hayvan yetiştiriciliğinde gebelik senkronizasyonu kontrolünde aksaklıklara neden olabileceği gibi ilave ve tekrar hormonal uygulamalar gerektirdiği için ekstra maliyet sebebidir.<sup>47</sup>

ZEA'nın östrojenik bileşiklere olan benzerliğinden dolayı insan meme bezi epitel hücre dizisi ile insan meme adenokarsinoma hücre dizisinde konsantrasyona bağlı olarak proliferasyon uyarıcı bir etkiye neden olduğu ifade edilmiştir. Bahsi geçen proliferatif etkinin ise östrojenik reseptörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Konsantrasyon etkisi ise düşük olduğunda proliferasyon tetiklenirken, yüksek konsantrasyonlarda hücre canlılığında azalma gözlemlenmesi şeklinde açıklanmıştır.<sup>39</sup> ZEA'nın lösemili hücre dizilerinde mitokondriyal değişikliklerle birlikte sitokrom C salımının indüksiyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Bax ve Bcl-2 aracılığıyla apoptozu indüklediği ve apoptotik yolları aktive edebildiği de ifade edilmiştir.<sup>48</sup>

Potansiyel bir kanserojen olan ZEA, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından Sınıf 3 olarak sınıflandırılmıştır. DNA fragmantasyonu, mikronükleus oluşumu yoluyla genotoksisteye neden olduğu ve kanser gelişiminin eşlik ettiği karaciğer lezyonlarını indüklediği bildirilmiştir.<sup>49</sup>

## ZEA ZEHİRLENMELERİNDE TANI VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

ZEA'nın da içerisinde bulunduğu mikotoksin ailesinin sebep olduğu zehirlenmeler kompleks problemlerdir. Bunun nedeni konakçı ve çevresel faktörlerin oldukça değişken olmasıdır. Akut zehirlenmelerin tanısı ve sebep oldukları kayıplar hızla belirlenebilir ancak özellikle kronik zehirlenmelerde ortaya çıkan problemler uzun bir sürece yayılması sebebiyle tespit edilmesini zorlaştırmaktadır. Zehirlenmelerin tanısında ilgili hekimin klinik muayenesi ve değerlendirmesi ile

laboratuvarda yapılacak olan yem veya besin analizlerinin (mikolojik, kimyasal vb.) iş birliği oldukça önemlidir. Mikotoksin varlığının ve düzeylerinin tespiti, genellikle gıda örneğinin alımı, ekstraksiyon, temizlenme, son olarak saptama ve miktar tayini olarak 4 ana basamaktan oluşmaktadır.<sup>10,50</sup> Karşılaşıldığında akla mikotoksin türlerinden bir zehirlenme olabileceği tanısını sağlayabilecek ortak özellikler şu şekilde belirtilmiştir;

- Hastalık nedeninin kolaylıkla belirlenememesi,
- Uygulanan sağaltımın etkisinin az olması,
- Hastalığın yayılma hızının dolayısı ile bulaşıcılığının yüksek olması,
- Nakledilememesi,
- Bağışıklık sisteminin uyarılmaması,
- Mevsimsel oluşu.<sup>10</sup>

ZEA; bir östrojen antagonisti gibi davranarak 17- $\beta$  östradiol ile yarışır ve östrojen reseptörlerine bağlanır. Bu durum, doğal östrojenlerin aktivitelerini engeller, sentezlerini ve metabolizmalarını bozar. Sonuç olarak ZEA'nın etki şekli, insan ve hayvanlarda üreme bozuklukları ve hiperöstrojenizm ile ilişkilendirilir.<sup>51</sup> ZEA zehirlenmelerinde klinik belirti olarak dişi hayvanların vulva ve memelerinde ödem, anöstrus veya sık östrus, atrofi görülebilmektedir. Üreme bozukluğu olan kadınlarda, düşük dölleme oranı, embriyo gelişim, taşınım vb. olaylara olan etkileri nedeniyle gebeliği de olumsuz etkileyebileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle, fetal sağlığın programlanmasında önemli bir rolü olduğu ifade edilmektedir.<sup>52,53</sup> Kadınların yanı sıra erkeklerde testosteron düzeylerini, testis ağırlığını azalttığı ve spermatogenezi düşürdüğü bildirilmiştir.<sup>32</sup> Bunların yanı sıra insan meme bezlerinde östrojenik reseptörlere bağlı hücre büyümesini uyarabildiği ve akabinde meme kanseri etiolojisinde etkin bir rolü olabileceği bildirilmektedir.<sup>54</sup> Östrojenik etkinliğinin kuvvetli olmasının yanı sıra neden olduğu karaciğer lezyonları sonrasında hepatokarsinomayı tetikleyebilmektedir.<sup>47</sup>

Gerek ZEA gerekse diğer mikotoksinlerden ileri gelen zehirlenmelerde etkili ve güncel bir sağaltım prosedürü bulunmamaktadır. Tüm zehirlenmelerde

uygulanan genel sağaltım prosedüründe ise öncelikle zehirli yem veya besin materyelinin uzaklaştırılması, vücuda alınan toksinlerin emiliminin önlenmesi ve atılımının hızlandırılması bulunmaktadır. Ayrıca bağışıklık sistemini güçlendirici olarak sülfidril amino asitlerden zengin protein içeren yemlerin kullanılmasının koruyucu etkinlik oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>55</sup>

## ZEA ZEHİRLENMELERİNDE KORUNMA VE KONTROL

Mikotoksinlerin neden olduğu problemlerden kurtulmanın yolu korunma ve kontrolden geçmektedir. ZEA nezdinde tüm mikotoksinlerden korunmak için bazı genel ve özel önlemler alınmaktadır. Genel önlemlerden ilki ilgili mikotoksinin oluşumunu engellenmesidir. Bu nedenle sağlam, hasarsız, mantar bulunmayan tohumlukların kullanılması gerekmektedir. Mahsulün olgunlaşmasını takiben hızla hasat edilmesi ve içeriğine uygun gereklilikte kurutmaya dikkat edilmelidir. En kritik evre ise depolamadır. Hasat, öğütme, taşınma sırasında mekanik hasara uğramamış, uygun şartlarda toplanan maddelere depolama esnasında da özen gösterilmesi gerekmektedir. Özellikle nem düzeyinin düşük tutulması gereklidir. Bunlara ek olarak bazı fıstık türlerinin küf gelişmesine direnç gösterdiği ve depolanmanın bu türlerle yapılmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir. Ümit veren diğer bir yöntem ise amonyak, propiyonik asit, tolaftat gibi antifungalların besin maddeleri ve yemlerle depolamada muamele edilmesidir. Kontaminasyonun kaçınılmaz olduğu durumlarda ise küflenmiş, toksinle bulaşık yemleri veya besinleri kullanmayıp, kullanılmasının gerekli olduğu durumlarda ise söz konusu maddeleri bazı kimyasallarla muamele edip kullanıma sunmak önerilmektedir.<sup>10,56</sup>

Özel önlemlerde; bazı geleneksel işlemlerin (kabuk soyma, ıslatma, öğütme, fermentasyon, ısı işlem veya ekstrüzyon gibi) ZEA'nın ortadan kaldırılmasına katkıda bulunduğu ancak gıda ve yemlerden tamamen ZEA uzaklaştıramadığı ifade edilmiştir. Son yıllarda yapılan toksikolojik çalışmalara dayanarak özellikle detoksifikasyonun

geliştirilmesi ve uygulanması önem kazanmıştır. ZEA detoksifikasyonu temelde fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak sağlanmaktadır.<sup>57</sup> Fiziksel açıdan aktif karbon, montmorillonit, nanomalzemeler ve grafen oksit gibi maddelerin ZEA'nın adsorpsiyonu ve immobilizasyonunda iyi olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak polaritesi oldukça yüksek olan ZEA'nın aseton, izopropanol, etanol ve asetonitril ile iyi ekstrate edilebileceği bildirilmiştir.<sup>58,59</sup> Solvent ekstraksiyonu mikotoksinlerin yemden elimine edilmesinde sıklıkla kullanılmıştır. Buna ek olarak ısıtma ve soğuk plazma da ZEA üzerinde bozunma potansiyeline sahiptir. Isıtmanın detoksifikasyon etkinliği yaklaşık %36-41 oranında düşükken soğuk plazma mikotoksinlere karşı en iyi parçalama yeteneğine (%100) sahip olarak bildirilmiştir.<sup>60,61</sup> Kimyasal detoksifikasyonda ise ozon kullanımının mısır unundaki ZEA kontaminasyonunu etkili bir şekilde azalttığı ancak oksitleyici özelliklerinin peroksit değeri, yağ asidi profilini bozması nedeniyle besin değerine ve lezzetine zarar verdiği bildirilmiştir.<sup>62</sup> Biyolojik yaklaşımda bazı maya ve *Lactobacillus* suşlarının sitolojik olarak ZEA ile uyumlu olduğu ve ZEA'yı adsorbe ederek biyoyararlanımını azalttığı bildirilmiştir.<sup>63,64</sup> Ayrıca *Bacillus subtilis* gibi mikroorganizmaların ZEA'nın moleküler yapısını değiştirerek, östrojenik etkisini azalttığı ifade edilmiştir.<sup>65</sup> Günümüzde kimyasal detoksifikasyon yöntemleri sadece endüstriyel üretimde kullanılsa da fiziksel ve biyolojik yaklaşımların hem *in vivo* hem *in vitro* olarak uygulanabilmektedir. Ancak bazı fiziksel adsorbanların (aktif karbon, montmorillonit, nanomalzemeler ve grafen oksit gibi) *in vivo* ve *in vitro* detoksifikasyon potansiyelleri farklılık göstermiştir. Bu nedenle tüm yöntemlerin araştırılması özellikle deney hayvanlarında etkilerinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir.<sup>66,67</sup>

## ZEA HAKKINDA YASAL LİMITLER

Mikotoksinlerin tolerans düzeylerinin belirlenmesinde 4 faktör rol oynamaktadır. Bunlar;

- Toksikolojik verilere uygunluk,
- Mikotoksinlerin dağılım durumları,
- Beslenme durumuna uygunluk,

■ Analiz metodlarına uygunluktur.

ZEA için az sayıda ülkede ilk belirlenen limitler arasında oldukça farklılık bulunmaktadır. Brezilya’da mısır için 200 ppb olarak bildirilen limit; Romanya’da tüm gıdalar için 30 ppb’dir. Rusya’da hububat, bitkisel ve hayvansal yağ için 100 ppb sınırı getirilirken Belçika’da bütün gıdalar için “ZEA içermemesi” şartı bildirilmiştir.<sup>68,69</sup>

ZEA için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi sınırları, rehberi veya tavsiyeleri bulunmamaktadır. Avrupa’da ruminant yemler için üst kılavuz değer 500 µg/kg olarak bildirilmiştir.<sup>70</sup> Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi ise Gıda Zincirindeki Kirleticiler Paneli toksisitesinden dolayı vücut ağırlığı kg başına 0,25 µg günlük tolere edilebilir miktar olarak bildirmiştir.<sup>71</sup> ZEA metaboliti olan zeranol, ABD ve Kanada gibi Avrupa Birliği dışındaki ülkelerde büyüme promotörü olarak kullanılmaktadır. Avrupa’da yasaklanan bu madde resmî kontrol planlarına dâhil edilmiştir.<sup>72</sup>

Türkiye’de Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği ilk olarak 1997 yılında yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelikte, mikotoksin olarak yalnızca aflatoksinler, patulin ve ergot alkaloidleri için limit değerler bildirilmiştir. 2002 yılındaki tebliğde ise yönetmeliğe oksatoksin A için de limit değerler eklenmiştir. ZEA ise ilk olarak 2008 yılında yayımlanan resmî gazete ekinde yer almıştır. 2011 yılında 28157 sayılı Resmî Gazete’de ise ZEA için maksimum limitlere “İşlenmiş mısır bazlı bebek ve küçük çocuk ek gıdaları” eklenerek güncellenmiştir.<sup>73</sup>

Limit değerlerin bazıları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Ayrıca ülkeler arasında da farklı bazı gıda ve yem maddelerinin maksimum limitleri değişiklik göstermektedir. Bazı örnekler Tablo 2’de gösterildiği gibidir.<sup>32</sup>

ZEA’nın da içerisinde bulunduğu mikotoksinler doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Üretmek doğaya saldıkları toksinlerin dayanıklılığı ve çeşitliliği mikotoksinlerle mücadeleyi zorlaştıran en önemli etmenlerdendir. Bu nedenle en önemli korunma mikotoksin bulaşını önlemektir. Gerek muhafaza yöntemlerinin iyileştirilmesi (sıcaklık, hava, su aktivitesi vb.) gerekse tüketime sunulmadan

**TABLO 1:** Türkiye’deki ZEA’nın bazı limit değerleri.<sup>73</sup>

Besin Çeşiti	En Yüksek ZEA Limiti (µg/kg)
Mısır harici işlenmemiş tahıllar	100
Tahıllar, tahıl unları, kepek rüşeyn (doğrudan insan tüketimine sunulan)	75
İşlenmemiş Mısır bazlı bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	20
Islak öğütülecek dışındaki işlenmemiş Mısır	350
Rafine Mısır yağı	400

**TABLO 2:** ZEA için farklı ülkelerde bazı gıda ve yem maddelerinin maksimum limitleri.<sup>32</sup>

Ülke	Maksimum Limit (µg/kg)	Ham madde
Avusturya	60	Çavdar, makarnalık buğday
	50	Damızlık domuz yemi
Şili	200	Tüm gıdalar
Fransa	50	Tahıl ve tahıl ürünleri
	200	Bitkisel yağlar
İran	400	Arpa
Romanya	20	Yemler
Sırbistan, Karadağ	500	Domuz yemi (50 kg'a kadar)
	1.000	Mısır
	3.000	Sığır, koyun ve keçi yemi
	5.000	Öküz yemi

önce tarama yapılması oldukça önemlidir. Özellikle ZEA gibi hormon etkili toksinler hakkında yeterince araştırma, uygulama ve tarama yapılarak tüketici, üretici ve ara elemanların tamamı bilinçlendirilmelidir. Bu derleme, mikotoksinler içerisinde en az araştırma payına sahip ZEA’ya dikkat çekmek amacıyla tasarlanmıştır.

#### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### **Yazar Katkıları**

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*



## KAYNAKLAR

- McDonald P, Edwards RA, Greenhalgh JFD, Morgan CA, Sinclair LA, Wilkinson RG. *Animal Nutrition*. 8th ed. Harlow, England: Gosport, Ashford Colour Press Ltd; 2022.
- Singh S, Kumar V, Dhanjal DS, Dhaka V, Sonali, Singh J. Mycotoxin metabolites of fungi. In: Singh J, Gehlot P, eds. *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. 1st ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2021. p.253-65. doi: 10.1016/B978-0-12-821005-5.00019-3.
- Rogowska A, Pomastowski P, Sagandykova G, Buszewski B. Zearalenone and its metabolites: Effect on human health, metabolism and neutralisation methods. *Toxicol*. 2019;162:46-56. PMID: 30851274.
- Stępień L. The use of *Fusarium* secondary metabolite biosynthetic genes in chemotypic and phylogenetic studies. *Crit Rev Microbiol*. 2014;40(2):176-85. PMID: 23465044.
- Hussein HS, Brasel JM. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*. 2001;167(2):101-34. PMID: 11567776.
- Manstretta V, Rossi V. Effects of temperature and moisture on development of *Fusarium graminearum* perithecia in maize stalk residues. *Appl Environ Microbiol*. 2015;82(1):184-91. PMID: 26475114; PMCID: PMC4702647.
- Llorens A, Mateo R, Hinojo MJ, Logrieco A, Jimenez M. Influence of the interactions among ecological variables in the characterization of zearalenone producing isolates of *Fusarium* spp. *Syst Appl Microbiol*. 2004;27(2):253-60. PMID: 15046314.
- Hope R, Aldred D, Magan N. Comparison of environmental profiles for growth and deoxynivalenol production by *Fusarium culmorum* and *F. graminearum* on wheat grain. *Lett Appl Microbiol*. 2005;40(4):295-300. PMID: 15752221.
- Váry Z, Mullins E, McElwain JC, Doohan FM. The severity of wheat diseases increases when plants and pathogens are acclimatized to elevated carbon dioxide. *Glob Chang Biol*. 2015;21(7):2661-9. PMID: 25899718.
- Toptaş Ö, Erköse-Genç GE. Yaygın mikotoksinler: aflatoksinler, okratoksin a, fumonisinler, deoksinivalenol ve zearalenon [Common mycotoxins: aflatoxins, ochratoxin a, fumonisins, deoxynivalenol, zearalenone]. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2023;12(1):87-98. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ausbid/issue/78645/1087818>
- Borreani G, Tabacco E, Antoniazzi S, Cavallarin L. Zearalenone contamination in farm maize silage. *Italian Journal of Animal Science*. 2005;4(2):162-5. [https://www.researchgate.net/publication/41393992\\_Zearalenone\\_contamination\\_in\\_farm\\_maize\\_silage](https://www.researchgate.net/publication/41393992_Zearalenone_contamination_in_farm_maize_silage)
- Boudra H, Morgavi DP. Reduction in fusarium toxin levels in corn silage with low dry matter and storage time. *J Agric Food Chem*. 2008;56(12):4523-8. PMID: 18498169.
- Jensen T, De Boevre M, De Saeger S, Preußke N, Sönnichsen FD, Kramer E, et al. Effect of ensiling duration on the fate of deoxynivalenol, zearalenone and their derivatives in maize silage. *Mycotoxin Res*. 2020;36(2):127-36. PMID: 31705430.
- González Pereyra ML, Sulyok M, Baralla V, Dalcero AM, Krska R, Chulze S, et al. Evaluation of zearalenone,  $\alpha$ -zearalenol,  $\beta$ -zearalenol, zearalenone 4-sulfate and  $\beta$ -zearalenol 4-glucoside levels during the ensiling process. *World Mycotoxin J*. 2014;7(3):291-5. [https://www.researchgate.net/publication/275976910\\_Evaluation\\_of\\_zearalenone\\_a-zearalenol\\_b-zearalenol\\_zearalenone\\_4-sulfate\\_and\\_b-zearalenol\\_4-glucoside\\_levels\\_during\\_the\\_ensiling\\_process](https://www.researchgate.net/publication/275976910_Evaluation_of_zearalenone_a-zearalenol_b-zearalenol_zearalenone_4-sulfate_and_b-zearalenol_4-glucoside_levels_during_the_ensiling_process)
- Keller LAM, Gonzalez-Pereyra ML, Keller KM, Alonso VA, Oliveira AA, Almeida TX, et al. Fungal and mycotoxins contamination in corn silage: monitoring risk before and after fermentation. *J Stored Prod Res*. 2013;52:42-7. [https://www.researchgate.net/publication/256801719\\_Fungal\\_and\\_mycotoxins\\_contamination\\_in\\_corn\\_silage\\_Monitoring\\_risk\\_before\\_and\\_after\\_fermentation](https://www.researchgate.net/publication/256801719_Fungal_and_mycotoxins_contamination_in_corn_silage_Monitoring_risk_before_and_after_fermentation)
- Liu C, Van der Fels-Klerx HJ. Quantitative modeling of climate change impacts on mycotoxins in cereals: a review. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):276. PMID: 33921529; PMCID: PMC8069105.
- Annunziata L, Schirone M, Visciano P, Campana G, De Massis MR., Migliorati G. Determination of aflatoxins, deoxynivalenol, ochratoxin A and zearalenone in organic wheat flour under different storage conditions. *International Journal of Food Science and Technology*. 2021;56(8):4139-48. [https://journals.scholarsportal.info/details/09505423/v56i0008/4139\\_doadoawfudsc.xml&sub=all](https://journals.scholarsportal.info/details/09505423/v56i0008/4139_doadoawfudsc.xml&sub=all)
- Yazar S, Omurtag GZ. Fumonisin, trichothecenes and zearalenone in cereals. *Int J Mol Sci*. 2008;9(11):2062-90. PMID: 19330061; PMCID: PMC2635619.
- Kayışoğlu Ç, Türkoş S. Ozon uygulamasının tahıl ve ürünleri üzerindeki etkileri [The effect of ozone treatment on cereals and products]. *Gıda*. 2023;48(2):285-304. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gida/issue/75830/1208587>
- Sekiya BL, Ribeiro AB, Machinski PA, Junior MM. Aflatoxins, ochratoxin a and zearalenone in maize-based food products. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2005;36(3):289-94. [https://www.researchgate.net/publication/247852098\\_Aflatoxins\\_ochratoxin\\_A\\_and\\_zearalenone\\_in\\_maize-based\\_food\\_products](https://www.researchgate.net/publication/247852098_Aflatoxins_ochratoxin_A_and_zearalenone_in_maize-based_food_products)
- Malekinejad H, Maas-Bakker R, Fink-Gremmels J. Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone. *Vet J*. 2006;172(1):96-102. PMID: 15907386.
- Toptaş Ö, Erköse-Genç G. Yaygın mikotoksinler: aflatoksinler, okratoksin a, fumonisinler, deoksinivalenol ve zearalenon [Common mycotoxins: aflatoxins, ochratoxin a, fumonisins, deoxynivalenol, zearalenone]. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2023;12(1):87-98. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ausbid/issue/78645/1087818>
- Stein RA, Bulboacă AE. Mycotoxins. In: Dodd CER, Aldsworth T, Stein RA, Cliver DO, Riemann HP, eds. *Foodborne Diseases*. 3rd ed. London, United Kingdom: Academic Press; 2017. p.407-46.
- Kriszt R, Krifaton C, Szoboszlai S, Cserhádi M, Kriszt B, Kukolya J, et al. A new zearalenone biodegradation strategy using non-pathogenic *Rhodococcus pyridinivorans* K408 strain. *PLoS One*. 2012;7(9):e43608. PMID: 23049739; PMCID: PMC3458049.
- Schollenberger M, Müller HM, Rühle M, Suchy S, Planck S, Drochner W. Survey of *Fusarium* toxins in foodstuffs of plant origin marketed in Germany. *Int J Food Microbiol*. 2005;97(3):317-26. PMID: 15582742.
- Wang Y, Chai T, Lu G, Quan C, Duan H, Yao M, et al. Simultaneous detection of airborne aflatoxin, ochratoxin and zearalenone in a poultry house by immunoaffinity clean-up and high-performance liquid chromatography. *Environ Res*. 2008;107(2):139-44. PMID: 18313042.
- Kuiper-Goodman T, Scott PM, Watanabe H. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1987;7(3):253-306. PMID: 2961013.
- Devreese M, Antonissen G, Broekaert N, De Baere S, Vanhaecke L, De Backer P, et al. Comparative toxicokinetics, absolute oral bioavailability, and biotransformation of zearalenone in different poultry species. *J Agric Food Chem*. 2015;63(20):5092-8. PMID: 25947104.
- Liang, Z., Ren, Z., Gao, S., Chen, Y., Yang, Y., Yang, D., Deng, J., Zuo, Z., Wang, Y., Shen, L. Individual and combined effects of deoxynivalenol and zearalenone on mouse kidney. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015;40(3):686-691.
- Dänicke S, Winkler J. Invited review: Diagnosis of zearalenone (ZEN) exposure of farm animals and transfer of its residues into edible tissues (carry over). *Food Chem Toxicol*. 2015;84:225-49. PMID: 26277628.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-63. PMID: 9751507.

32. Zinedine A, Soriano JM, Moltó JC, Mañes J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(1):1-18. PMID: 17045381.
33. Kar P. Fumonisinlerin oluşum mekanizması ve metabolizmada subakut, kronik etkisinin sonuçları [Formation mechanism of fumonisins and results of subacute and chronic effects on metabolism]. *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi.* 2022;3(2):115-24. <https://dergipark.org.tr/en/pub/rteufemud/issue/74535/1109901>
34. Adesogan AT. Challenges of tropical silage production. *Proceedings 15th International Silage Conference, University of Wisconsin. Madison.* 2009;139-54. Kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi eklenmelidir.
35. Tangni EK, Pussemier L, Van Hove F. Mycotoxin contaminating maize and grass silages for dairy cattle feeding: current state and challenges. *J Anim Sci Adv.* 2013;3(10):492-511. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefndmkaj/https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:134695/datasetream/PDF\\_01/view](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819519-2.00027-X)
36. Molina-Molina JM, Real M, Jimenez-Diaz I, Belhassen H, Hedhili A, Torné P, et al. Assessment of estrogenic and anti-androgenic activities of the mycotoxin zearalenone and its metabolites using in vitro receptor-specific bioassays. *Food Chem Toxicol.* 2014;74:233-9. PMID: 25455890.
37. Wu F. Foodborne mycotoxins. In: Morris JG, Vugia DJ, eds. *Foodborne Infections and Intoxications.* 5th ed. Amsterdam: Academic Press; 2021. p. 439-54. doi: 10.1016/B978-0-12-819519-2.00027-X.
38. Gromadzka K, Waśkiewicz A, Goliński P, Swietlik J. Occurrence of estrogenic mycotoxin - Zearalenone in aqueous environmental samples with various NOM content. *Water Res.* 2009;43(4):1051-9. PMID: 19084253.
39. Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Piastowska-Ciesielska AW. Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;48:141-9. PMID: 27771507.
40. Oruç HH. Süt ve süt ürünlerinde aflatoxin M1 (AFM1) ve Türkiye'deki durumu [Aflatoxin M1 (AFM1) in milk and dairy products and its status in Turkey]. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2003;1-2-3:121-5. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefndmkaj/https://acikerisim.uludag.edu.tr/servlet/api/core/bitstreams/8d42e723-101f-4940-b377-bce187b7b51f/content](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819519-2.00027-X)
41. Polat C, Koç F, Özduven ML. Mısır silajında laktik asit bakterisi ve laktik asit bakterisi+enzim karışımı inokulantların fermentasyon ve tokluklarda ham besin maddelerinin sindirilmesi dereceleri üzerine etkileri [Effects of lactic acid bacteria and lactic acid bacteria + enzyme mixture inoculants on fermentation and digestibility of raw nutrients in corn silage]. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2012;2(1):13-22. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jotaf/issue/19061/201614>
42. Szabó A, Szabó-Fodor J, Fébel H, Mézes M, Balogh K, Bázár G, et al. Individual and Combined Effects of Fumonisin B<sub>1</sub>, Deoxynivalenol and Zearalenone on the Hepatic and Renal Membrane Lipid Integrity of Rats. *Toxins (Basel).* 2017;10(1):4. PMID: 29271890; PMCID: PMC5793091.
43. Ropejko K, Twarużek M. Zearalenone and its metabolites-general overview, occurrence, and toxicity. *Toxins (Basel).* 2021;13(1):35. PMID: 33418872; PMCID: PMC7825134.
44. Aydın M, Rencüzoğulları E. Mikotoksinlerin genotoksik ve mutajenik etkileri: derleme [Genotoxic and mutagenic effects of mycotoxins: a review]. *Commagene Journal of Biology.* 2019;3(2):132-61. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/commagene/issue/50218/633418>
45. Flannigan B. Mycotoxins. In: D'Mello JPF, Duffus CM, Duffus JH, eds. *Toxic Substances in Crop Plants.* 1st ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 1991. p.226-57.
46. Mostrom M. Trichothecenes and zearalenone. *Reproductive and Developmental Toxicology.* 2011;54:739-51. [https://www.researchgate.net/publication/285178556\\_Trichothecenes\\_and\\_Zearalenone](https://www.researchgate.net/publication/285178556_Trichothecenes_and_Zearalenone)
47. Gbore FA, Egbunike GN. Testicular and epididymal sperm reserves and sperm production of pubertal boars fed dietary fumonisin B(1). *Anim Reprod Sci.* 2008;105(3-4):392-7. PMID: 18155863.
48. Xu H, Wang L, Sun J, Wang L, Guo H, Ye Y, et al. Microbial detoxification of mycotoxins in food and feed. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(18):4951-69. PMID: 33663294.
49. Chang H, Kim W, Park JH, Kim D, Kim CR, Chung S, et al. The occurrence of zearalenone in South Korean feedstuffs between 2009 and 2016. *Toxins (Basel).* 2017;9(7):223. PMID: 28714869; PMCID: PMC5535170.
50. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Zehirlenmelerin Sebepleri, Tanısı ve Sağaltımı. 2002. Kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi eklenmelidir.
51. Pan P, Ying Y, Ma F, Zou C, Yu Y, Li Y, et al. Zearalenone disrupts the placental function of rats: A possible mechanism causing intrauterine growth restriction. *Food Chem Toxicol.* 2020;145:111698. PMID: 32858132.
52. Wang J, Xie Y. Review on microbial degradation of zearalenone and aflatoxins. *Grain and Oil Science and Technology.* 2020;3(3):117-25. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259025982030025X>
53. Mostrom MS, Jacobsen BJ. Ruminant mycotoxicosis: an update. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2020;36(3):745-74. PMID: 33032704.
54. Claeys L, Romano C, De Ruyck K, Wilson H, Fervers B, Korenjak M, et al. Mycotoxin exposure and human cancer risk: A systematic review of epidemiological studies. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(4):1449-64. PMID: 33337079.
55. Bakırcı GT. Tahıl ve tahıl ürünlerinin aflatoxin, okratoksin a, zearalenon, fumonisin ve deoksinivalenol mikotoksinleri yönünden incelenmesi [Determination of aflatoxin, ochratoxin a, zearalenone, fumonisin and deoxynivalenol mycotoxins in cereals and cereal based products]. *Akademik Gıda.* 2014;12(2):46-56. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akademikgida/issue/55790/763696>
56. Sun Z, Lian C, Li C, Zheng S. Investigations on organo-montmorillonites modified by binary nonionic/zwitterionic surfactant mixtures for simultaneous adsorption of aflatoxin B<sub>1</sub> and zearalenone. *J Colloid Interface Sci.* 2020;565:11-22. PMID: 31931295.
57. Ismail A, Gonçalves BL, de Neeff DV, Ponzilacqua B, Coppa CFSC, Hintzsche H, et al. Aflatoxin in foodstuffs: Occurrence and recent advances in decontamination. *Food Res Int.* 2018;113:74-85. PMID: 30195548.
58. Pallaroni L, Björklund E, von Holst C. Alternative extraction methods for Zearalenone: Microwave Assisted Extraction and Accelerated Solvent Extraction. *Mycotoxin Res.* 2002;18 Suppl 1:74-7. PMID: 23606099.
59. Alexandre APS, Castanha N, Costa NS, Santos AS, Badiale-Furlong E, Augusto PED, et al. Ozone technology to reduce zearalenone contamination in whole maize flour: degradation kinetics and impact on quality. *J Sci Food Agric.* 2019;99(15):6814-21. PMID: 31368532.
60. Vega MF, Dieguez SN, Riccio B, Aranguren S, Giordano A, Denzoin L, et al. Zearalenone adsorption capacity of lactic acid bacteria isolated from pigs. *Braz J Microbiol.* 2017;48(4):715-23. PMID: 28623104; PMCID: PMC5628319.
61. Wang N, Wu W, Pan J, Long M. Detoxification Strategies for Zearalenone Using Microorganisms: A Review. *Microorganisms.* 2019;7(7):208. PMID: 31330922; PMCID: PMC6680894.
62. Ju J, Tinyiro SE, Yao W, Yu H, Guo Y, Qian H, et al. The ability of *Bacillus subtilis* and *Bacillus natto* to degrade zearalenone and its application in food. *Journal of Food Processing and Preservation.* 2019;43(10):14122. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20193479980>
63. Wang G, Miao Y, Sun Z, Zheng S. Simultaneous adsorption of aflatoxin B<sub>1</sub> and zearalenone by mono- and di-alkyl cationic surfactants modified montmorillonites. *J Colloid Interface Sci.* 2018;511:67-76. PMID: 28972897.
64. Vega MF, Diéguez SN, Riccio B, Tapia MO, González SN. Zearalenone adsorbent based on a lyophilized indigenous bacterial *Lactobacillus plantarum* strain as feed additive for pigs: a preliminary study in vivo. *Curr Microbiol.* 2021;78(5):1807-12. PMID: 33763737.
65. Gao X, Xiao ZH, Liu M, Zhang NY, Khalil MM, Gu CQ, et al. Dietary Silymarin Supplementation Alleviates Zearalenone-Induced Hepatotoxicity and Reproductive Toxicity in Rats. *J Nutr.* 2018;148(8):1209-16. PMID: 30137478.

- 
66. Cao L, Zhao J, Xu J, Zhu L, Rahman SU, Feng S, et al. N-acetylcysteine ameliorate cytotoxic injury in piglets sertoli cells induced by zearalenone and deoxynivalenol. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(42):60276-89. PMID: 34156614.
67. Kabak B. Bazı mikotoksinlerin detoksifikasyonunda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarının kullanımı [Doktora tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2007. Kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi ve erişim tarihi eklenmelidir.
68. Türköz-Bakır G. Tahıl ve tahıl ürünlerinin aflatoksin, okratoksin a, zearalenon, fumonisin ve deoksinivalenol mikotoksinleri yönünden incelenmesi [Determination of aflatoxin, ochratoxin a, zearalenone, fumonisin and deoxynivalenol mycotoxins in cereals and cereal based products]. *Akademik Gıda*. 2014;12(2):46-56. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akademik-gida/issue/55790/763696>
69. European Commission. Commission recommendation of 17 August 2006 on the presence of deoxynivalenol, zearalenone, ochratoxin A, T-2 and HT-2 and fumonisins in products intended for animal feeding. *Off J Eur Union*. 2006;229:7-8. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:229:0007:0009:EN:PDF](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:229:0007:0009:EN:PDF)
70. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific opinion on the risk for public health related to the presence of zearalenone in food. *Eur. Food Saf. Auth. J*. 2011;9:1-124. Kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi ve erişim tarihi eklenmelidir.
71. European Food Safety Authority [Internet]. ©European Food Safety Authority, 2017 [Cited: December 5, 2019]. Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5113>
72. Resmî Gazete (29.12.2011, Sayı: 28157) Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği. Gıdalardaki Bulaşanların Maksimum Limitleri; 2011. Erişim tarihi: 11 Şubat 2022. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111229M3-8-1.pdf>

ARTICLE IN PRESS