

Potensi Toksin *Binders* untuk Mengurangi Efek Mikotoksin *Zearalenon* terhadap Panjang, Bobot, dan Jumlah Fetus Mencit

(*TOXIN BINDERS HAS THE POTENTIAL TO DECREASE ZEARELENONE MYCOTOXIN ON FETAL LENGTH, WEIGHT AND LITTER SIZE OF PREGNANT MICE*)

Muhammad Thohawi Elziyad Purnama^{1*},
Ragil Angga Prastiya², Amung Logam Saputro³

¹Laboratorium Anatomi, Departemen Anatomi Veteriner,

²Laboratorium Reproduksi, Departemen Reproduksi Veteriner,

³Bagian Klinik, Departemen Klinik Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Kampus C Unair, Jln Mulyorejo, Surabaya,

Jawa Timur, Indonesia, 60115

Telp.(031)5993016, Fax.(031)5993015

*Email: thohawi@fkh.unair.ac.id

ABSTRAK

Jagung merupakan sumber pakan dengan kadar protein yang cukup bagus untuk meningkatkan produksi ternak. *Zearalenon* merupakan mikotoksin yang diproduksi oleh *Fusarium graminearum* dan sering obligat pada jagung. Mikotoksin disinyalir dapat mengakibatkan gangguan kebuntingan hingga malformasi fetus. Penggunaan toksin *binders* merupakan upaya untuk menghambat mikotoksin *zearalenon*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi toksin *binders* dalam mengurangi efek *zearalenon* pada aspek panjang, bobot, dan jumlah fetus mencit (*Mus musculus*). Penelitian menggunakan mencit galur balb/c sebanyak 20 ekor yang dibagi ke dalam kelompok kontrol negatif (K-) tanpa toksin *binders* dan *zearalenon*; kontrol positif (K+) hanya diberi *zearalenon* 0,1 mg/ekor/hari; kelompok perlakuan P1; P2; P3 diberi *zearalenon* 0,1 mg/ekor/hari dan toksin *binders* 0,5; 1; 2 mg/ekor/hari. Pemberian dilakukan dengan sonde per oral selama 14 hari. Data hasil rata-rata dianalisis menggunakan sidik ragam dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa K-, K+, P1 berbeda nyata ($p < 0,05$) dengan P2 dan P3 pada aspek panjang fetus. Aspek berat fetus didapatkan K-, P1, P2, P3 berbeda nyata ($p < 0,05$) dengan K+. Pada aspek jumlah fetus menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata ($p > 0,05$) antar kelompok perlakuan. Simpulan penelitian adalah toksin *binders* dapat menekan efek *zearalenon* sehingga meningkatkan panjang dan bobot fetus, namun tidak memengaruhi jumlah fetus pada mencit bunting.

Kata-kata kunci: toksin *binders*; *zearalenon*; panjang; bobot; jumlah fetus

ABSTRACT

Corn is a source of feed with protein content to increase livestock production. *Zearalenone* is a mycotoxin produced by *Fusarium graminearum* obligate in corn. The mycotoxins allegedly can cause pregnancy disorders to fetal malformations. Using toxin binders to inhibit *zearalenone* mycotoxins. The purpose of this study was to determine the potential of toxin binders in reducing the effect of *zearalenone* on the length, weight and fetal litter size of pregnant mice (*Mus musculus*). This study used 20 balb/c mice divided into control group (C-) without toxin binders and *zearalenone*; (C+) was given only *zearalenone* 0.1 mg / mice / day; and treatment groups T1; T2; T3 was given *zearalenone* 0.1 mg / mice / day and toxin binders 0.5; 1; 2 mg / mice / day. The toxin binders and *zearalenone* was done with orally for 14 days. The data were analyzed using Analysis of variance test and continued by Duncan test. The results showed that C-, C+, T1 were significantly different ($p < 0.05$) with T2 and T3 on the fetal length. The fetal weight showed C-, T1, T2, T3 was significantly different ($p < 0.05$) with C+. The result of fetal litter size showed that were not significantly different ($p > 0.05$) between treatment groups. It was concluded that toxin binders could decrease the effect of *zearalenone* thus increasing the length and weight of the fetus but not affecting the fetal litter size of pregnant mice (*M. musculus*).

Key words: toxin binders; *zearalenone*; length; weight; fetal litter size

PENDAHULUAN

Tanaman yang menjadi bahan pakan ternak di seluruh dunia diperkirakan sekitar 25% terkontaminasi mikotoksin yang mengakibatkan kerugian ekonomi dan penurunan produktivitas ternak (Hopper dan Boutrif, 2007). Jagung merupakan bahan pakan berenergi tinggi tetapi mengandung protein yang relatif rendah jika dibandingkan dengan biji-bijian pakan yang lain (Agustono *et al.*, 2017). Jagung dan bungkil jagung sering digunakan sebagai bahan pakan utama ternak di Indonesia. Jagung mengandung nutrisi yang cukup bagus untuk meningkatkan produksi ternak dan mudah untuk didapatkan dalam jumlah yang besar (Lardy, 2013).

Zearalenon diproduksi oleh jamur *Fusarium graminearum* yang sering tumbuh obligat pada tanaman jagung. Konsentrasi *zearalenon* 5-20 ppm dalam diet pakan dapat meningkatkan kejadian infertilitas pada ternak sebesar 80%. Sapi bunting yang terpapar 20 ppm *zearalenon* dalam diet pakan dapat mengakibatkan abortus (Nikov *et al.*, 2000; Bridges *et al.*, 2008).

Konversi metabolit yang sangat reaktif dari *zearalenon* adalah α -hydroxy metabolite, α -*zearalenol*, dan β -*zearalenol*. Ternak yang mengalami hiperestrogenisme karena pengaruh *zearalenon* justru menyebabkan gangguan kebuntingan. Kadar estrogen yang melebihi progesteron dapat meningkatkan vaskularisasi dan kontraksi endometrium sehingga memungkinkan terjadi kluron atau abortus (Vihma, 2003).

Mikotoksin *zearalenon* yang terkontaminasi di dalam pakan dapat mengubah sintesis mRNA dan ekspresi asam amino melalui modulasi reseptor inti sel dari plasenta maternal (Koraichi *et al.*, 2012). Penelitian efek mikotoksin *zearalenon* pada reproduksi betina difokuskan pada proses pematangan oosit dan *embryogenesis* dini. Penelitian yang telah dilaporkan pada tikus menunjukkan bahwa mikotoksin jenis aflatoksin pada konsentrasi yang tinggi mengakibatkan efek teratogenik (Fink-Gremmels, 2008).

Pengaruh mikotoksin deoksinivalenol pada kandungan ternak dimulai pada trimester pertama sehingga menyebabkan malformasi neonatal. Kematian lahir sering terjadi akibat kecacatan pada fetus neonatal (Wippermann *et al.*, 2018). Anomali ditemukan pada organ viscera dan tulang setelah diamati dengan

metode stereoskopik dan pewarnaan tulang (Ruddick *et al.*, 1976). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi toksin *binders* terhadap panjang, bobot, dan jumlah fetus mencit (*M. musculus*) yang dipapar mikotoksin *zearalenon*.

METODE PENELITIAN

Uji Etik Penelitian

Penelitian telah mendapatkan uji kelaikan etik dari Komite Penggunaan Hewan Coba Laboratorium (*Animal Care and Use Committee*) Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga dengan nomor sertifikat No.309-KE FKH Unair.

Bahan yang digunakan adalah toksin *binders* berbahan aktif aluminosilikat, mikotoksin *zearalenon* (Toxibond[®], Tocris Bioscience, USA) yang disintesis dari jamur *F. graminearum*. Hewan coba yang digunakan adalah mencit galur balb/c betina berumur sembilan minggu dan bobot 40 g sebanyak 20 ekor. Hormon yang digunakan untuk sinkronisasi birahi dan superovulasi pada mencit adalah *Pregnant Mare Serum Gonadotropin* (PMSG) dan *Human Chorionic Gonadotropin* (hCG). Alat yang digunakan untuk mengukur fetus adalah *vernier caliper* dan timbangan analitik digital (OHAUS[®]).

Perlakuan Hewan Coba

Mencit dibagi ke dalam lima kandang perlakuan dan diberikan waktu adaptasi selama satu minggu dengan pakan hewan coba (BR I Crumble[®]) dan air minum secara *ad libitum*. Sinkronisasi dan superovulasi dilakukan dengan injeksi PMSG dosis 5 IU dan hCG dosis 5 IU selang 48 jam melalui penyuntikan subkutan (Luo *et al.*, 2011). Selanjutnya mencit betina dikumpulkan dengan pejantan, dengan perbandingan satu pejantan dan empat betina untuk proses kopulasi. Pemberian perlakuan diberikan setelah mencit dinyatakan kawin dengan tanda ditemukan *vaginal plug*. Dosis perlakuan mikotoksin *zearalenon* mengacu pada Gajecka (2012) dan Purnama *et al.* (2017) dengan perincian perlakuan, yaitu: (K-) tanpa toksin *binders* dan *zearalenon*; (K+) hanya diberi *zearalenon* 0,1 mg/ekor/hari; (P1) diberi *zearalenon* dan toksin *binders* 0,5 mg/ekor/hari; (P2) diberi *zearalenon* dan toksin *binders* 1 mg/ekor/hari; dan (P3) diberi *zearalenon* dan toksin *binders* 2 mg/ekor/hari. Toksin *binders* dan

mikotoksin *zearalenon* berbentuk *dry ice* yang dilarutkan dalam akuades steril sebanyak 1 mL sesuai volume minimal lambung (*gaster*) mencit dengan bantuan sonde per oral selama 14 hari.

Mencit-mencit percobaan nyawanya dikorbankan dengan cara dieutanasia pada hari kebuntingan ke-15 dengan cara dislokasi sendi antara os oksipitalis (kranium) dengan os atlas (servikalis), kemudian mencit difiksasi dan dibedah untuk mendapatkan fetus. Fetus dipisahkan dari plasenta maternal, kemudian ditaruh pada cawan petri dan medan gelap untuk dilakukan pengukuran.

Pengambilan Data Panjang, Bobot, dan Jumlah Fetus

Fetus diletakkan pada cawan petri kemudian dilakukan penghitungan jumlah fetus dalam satu induk dan pengukuran panjang dengan *vernier caliper* atau penggaris milimeter. Panjang fetus ditetapkan dari puncak *os parietal* hingga *os coccygeal*. Penimbangan berat badan fetus dilakukan dengan timbangan analitik digital yang sebelumnya telah dikalibrasi dengan cawan petri. Hasil pengukuran panjang, bobot dan jumlah fetus didapat dari rata-rata semua fetus dalam satu induk mencit.

Analisis Statistika

Hasil rata-rata panjang, bobot, dan jumlah fetus diuji normalitasnya dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Data yang terdistribusi normal ($p > 0.05$) dilakukan analisis parametrik menggunakan sidik ragam atau *Analysis of Variance* dan yang berbeda nyata ($p < 0.05$) dilanjutkan dengan uji Duncan. Data yang tidak terdistribusi normal ($p < 0.05$) dilakukan analisis non parametrik menggunakan uji Kruskal-Wallis dan yang berbeda nyata ($p < 0.05$) dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Seluruh proses analisis dikerjakan dengan program SPSS v23 for Windows.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis rata-rata panjang, bobot, dan jumlah fetus disajikan pada Tabel 1. Aspek panjang fetus didapatkan K-, K+, P1 berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan P2 dan P3. Aspek berat fetus didapatkan K-, P1, P2, P3 berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan K+. Pada aspek jumlah fetus menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata ($p > 0.05$) antar kelompok perlakuan.

Tabel 1. Rataan dan simpangan baku panjang, bobot dan jumlah fetus

Perlakuan	Fetus ($\bar{x} \pm SD$)		
	Panjang	Berat	Jumlah
K-	2,2 ^a ±0,24	1,1 ^b ±0,01	6,3 ^a ±1,26
K+	2,1 ^a ±0,58	0,9 ^a ±0,58	6,6 ^a ±0,50
P1	2,0 ^a ±0,89	1,0 ^b ±0,01	7,0 ^a ±1,41
P2	2,7 ^b ±0,14	1,0 ^b ±0,08	6,8 ^a ±0,96
P3	2,9 ^b ±0,48	1,0 ^b ±0,01	6,0 ^a ±1,41

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antar perlakuan ($p < 0.05$) (K-) kontrol negatif; (K+) kontrol positif; (P1) perlakuan 1; (P2) perlakuan 2; (P3) perlakuan 3

Hasil uji statistika terhadap jumlah fetus tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ($p > 0.05$) antar perlakuan. Hal tersebut menunjukkan bahwa dosis toksin *binders* tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus mencit yang terpapar mikotoksin *zearalenon*. Kebuntingan diawali dari proses fertilisasi spermatozoa dengan ovum pada ampula dari tuba Falopii. Setelah kawin, mencit betina membentuk *vaginal plug* yang menandakan bahwa telah terjadi fertilisasi. Kebuntingan mencit berlangsung selama 17-21 hari sampai fetus dilahirkan. Bentuk morfologi abdomen mencit tampak semakin membesar karena penambahan volume uterus selama kebuntingan disertai dengan meningkatnya viskositas cairan amnion dan alantois untuk melindungi fetus (Hafez, 2000).

Korpus luteum berperan penting dalam menghasilkan progesteron untuk memelihara proses kebuntingan. Keberadaan plasenta yang menghasilkan progesteron juga berpengaruh dalam menjaga elastisitas endometrium dan mempersiapkan pembelahan sel epitel kelenjar mammae hingga masa laktasi. Kadar estrogen meningkat seiring dengan pertumbuhan plasenta menjelang partus untuk menginduksi kontraksi uterus. Regresi korpus luteum terjadi menjelang partus sehingga menurunkan kadar progesteron (Hafez, 2000).

Nutrisi sangat penting untuk mencukupi kebutuhan selama proses kebuntingan. Nutrisi utama yakni protein yang terdiri dari asam amino dapat menjadi unsur yang mendukung asam folat. Asam folat berperan dalam

pembentukan organ dan diferensiasi saraf pada embrio (Van Saun, 2008). Jagung mengandung kadar protein sekitar 8,6-9,0% dan serat kasar sekitar 1,20-2,93%. Protein jagung tidak difermentasi atau didegradasi oleh mikroorganisme lambung, melainkan dicerna dan diabsorpsi di usus halus sebagai *bypass protein* (Lardy, 2013). Namun, beberapa dari jamur dapat menginfeksi jagung sehingga mengandung mikotoksin yang membahayakan ternak. *Zearalenon* telah ditemukan sebagai mikotoksin agen penyebab menurunnya produksi ternak di Indonesia (Nuryono *et al.*, 2003).

Zearalenon merupakan mikotoksin estrogen alami karena dibiosintesis oleh jamur *F. graminearum* (Frizzell *et al.*, 2011). *Zearalenon* memiliki struktur *resorcylic acid lactone* yang dapat menembus membran sel untuk mengikat reseptor estrogen (E_2) di dalam sitosol dan membentuk *Zearalenone E_2 Receptor Complex* (ZEA- E_2 R). Kompleks tersebut ditransfer menuju inti sel dan mengikat reseptor estrogen spesifik pada inti sel yang mengaktifkan respons mRNA yang biasanya diperankan oleh reseptor estrogen (E_2) (Frizzell *et al.*, 2011).

Zearalenon juga dimetabolisme di hati dengan enzim dehidrogenase hidroksisteroid yang diubah menjadi dua isomer metabolit, yakni α -*Zearalenol* dan $\hat{\alpha}$ -*Zearalenol*. Kedua isomer tersebut dapat bekerja mengikat reseptor estrogen (E_2) dan meningkatkan kadar estrogen (hiperestrogenisme). Keberadaan α -*Zearalenol* dan $\hat{\alpha}$ -*Zearalenol* secara berlebihan dalam darah dapat berdampak proliferasi sel yang tidak terkendali sehingga memacu terjadi karsinogenik (Malekinejad *et al.*, 2005; Fink-Gremmels, 2008; Frizzell *et al.*, 2011).

Hasil uji statistika terhadap panjang fetus menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0.05$) antara K-, K+, P1, dengan P2, P3 yang artinya bahwa dosis toksin *binders* 1 mg/ekor/hari merupakan dosis minimal yang dapat mengurangi efek yang ditimbulkan *zearalenon* terhadap panjang fetus. Hasil uji statistika terhadap bobot fetus menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0,05$) antara K+ dengan K-, P1, P2, P3 yang artinya bahwa dosis toksin *binders* 0,5 mg/ekor/hari merupakan dosis minimal yang dapat mengurangi efek yang ditimbulkan *zearalenon* terhadap bobot fetus.

Estrogen bersifat lipofilik sehingga dapat dengan mudah menembus lapisan lipid bilayer. Mitokondria bertindak sebagai organel utama dalam mengontrol sintesis hormon steroid

sehingga akan mengalami gangguan homeostasis apabila terdapat perpindahan estrogen eksogen yang dibiosintesis dari mikotoksin *zearalenon* (Frizzell *et al.*, 2011). Selama masa kebuntingan, kadar estrogen relatif rendah dibandingkan dengan kadar progesteron. Peningkatan kadar estrogen sebelum mendekati masa partus dapat memicu prostaglandin melisiskan korpus luteum dan diikuti menurunnya kadar progesteron. Penurunan progesteron dapat memicu timbulnya kluron (abortus) dan fetus yang dilahirkan dalam kondisi abnormal, kerdil, dan cacat kongenital (Hafez, 2000; Vihma, 2003).

Menurut Galan *et al.* (2000) apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang terjadi pada organisme multiseluler baik karena faktor patologi maupun fisiologi dan bertujuan antara lain untuk menghilangkan sel yang rusak atau tidak memiliki fungsi fisiologi bagi tubuh. Apoptosis dapat terjadi pada sel *trophoblast* dan *inner cell mass* untuk mengendalikan masa *cleavage* embrio dari malformasi yang disebabkan oleh agen teratogenik.

Apoptosis pada sel *trophoblasts* mengendalikan proliferasi sel *cytotrophoblast* dan *syncytiotrophoblast*. Apoptosis pada *inner cell mass* mengendalikan proliferasi sel *hypoblast* dan *epiblast* yang terdiri dari: *extraembryonic mesoderm*, *amniotic ectoderm*, *embryonic endoderm*, *embryonic mesoderm*, dan *embryonic ectoderm*. Peningkatan apoptosis pada sel *trophoblast* dan *inner cell mass* merupakan kejadian patologi yang dapat mengakibatkan malformasi fetus, bobot lahir rendah, dan kretinisme (Johnson, 2007).

Toksin *binders* mengandung bahan aktif antara lain aluminosilikat, selulosa, polisakarida, peptidoglikan, dan polimer sintetis seperti *cholestryamine*, polivinilpirolidon beserta turunannya (Avantaggiato *et al.*, 2005). Doll *et al.* (2004) menjelaskan mekanisme kerja toksin *binders* dengan mengeliminasi gugus metil pada struktur kimia *zearalenon*. Toksin *binders* juga mengandung bahan pakan tambahan seperti *charcoal*, biotin, tiamin, serta vitamin C dan vitamin E yang bersifat antioksidan untuk menurunkan dampak paparan dari residu mikotoksin sebelum dimetabolisme tubuh (Purnama dan Samik, 2014).

Toksin *binders* dapat mengikat mikotoksin yang mempunyai senyawa silikat. Struktur silikat terdiri dari neosilikat, sorosilikat, inosilikat, siklosilikat, filosilikat, dan tekto-

silikat. Struktur tersebut akan diubah menjadi *Hydrated Sodium Calcium Aluminosilicate* yang mudah dimetabolisme tubuh. Toksin *binders* juga dilengkapi dengan bahan dekontaminan yang bermanfaat dalam memperbaiki kondisi hewan (Bingham *et al.*, 2003; Whitlow *et al.*, 2005).

Yiannikouris *et al.* (2004) menyatakan bahwa *feed additive* dapat pula dicampurkan sebagai bahan penyusun toksin *binders*, yakni α -D-glukan. α -D-glukan disintesis dari dinding sel *Saccharomyces cerevisiae* yang dapat bertindak sebagai absorben *zearalenon*. Dalam toksin *binders* yang diproduksi oleh industri pakan ternak sering dijumpai kandungan asam amino lisin, aspartat dan propionat sebagai *feed additive*.

SIMPULAN

Toksin *binders* dapat meningkatkan panjang dan bobot fetus, namun tidak memengaruhi jumlah fetus pada mencit (*M. musculus*) bunting yang dipapar mikotoksin *zearalenon*.

SARAN

Penelitian lanjutan potensi toksin *binders* pada mencit bunting yang diberi mikotoksin *zearalenon* perlu dilakukan untuk melihat gambaran histopatologi plasenta yang terdiri dari sel sitotropoblast dan sinsitiotropoblas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Inovasi Universitas Airlangga dan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas pendanaan dan fasilitas laboratorium selama melaksanakan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustono B, Lamid M, Ma'ruf A, Elziyad MT. 2017. Identifikasi limbah pertanian dan perkebunan sebagai bahan pakan inkonvensional di Banyuwangi. *J Medik Veteriner* 1(1): 12-22.
- Avantaggiato G, Solfrizzo M, Visconti A. 2005. Recent advances on the use of adsorbent materials for detoxification of *Fusarium mycotoxins*. *Food Additives and Contaminants* 22(4): 379-388.
- Bingham AK, Phillips TD, Bauer JE. 2003. Potential for dietary protection against the effects of aflatoxins in animals. *J Am Vet Med Assoc* 222(5): 591-596.
- Bridges A, Lemenager R, Richert B, Schutz M. 2008. Animal sciences: Zearalenone concerns in reproducing livestock. Department of Animal Sciences. Indiana, USA. Purdue University.
- Döll S, Dänicke S, Valenta H, Flachowsky G. 2004. In vitro studies on the evaluation of mycotoxin detoxifying agents for their efficacy on deoxynivalenol and zearalenone. *Archives Anim Nutr* 58(4): 311-324.
- Fink-Gremmels J. 2008. The impact of mycotoxins in animal feeds. *See Ref* 54: 155-68.
- Frizzell C, Ndossi D, Verhaegen S, Dahl E, Eriksen G, Srrlie M, Ropstad E, Muller M, Elliott CT, Connolly L. 2011. Endocrine disrupting effects of zearalenone, alpha-and beta-zearalenol at the level of nuclear receptor binding and steroidogenesis. *Toxicol Letters* 206(2): 210-217.
- Gajęcka M. 2012. The effect of low-dose experimental zearalenone intoxication on the immunoexpression of estrogen receptors in the ovaries of pre-pubertal bitches. *Polish J Vet Sci* 15(4): 685-691.
- Galan A, O'Connor JE, Valbuena D, Herrer R, Remohi J, Pampfer S, Pellicer A, Simon C. 2000. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Repro* 63(2): 430-439.
- Hafez ESE. 2000. Folliculogenesis, egg maturation, and ovulation. In Hafez ESE. *Reproduction in Farm Animal*. 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. Hlm. 68-81.
- Hopper M, Boutrif E. 2007. Strengthening national food control systems: A quick guide to assess capacity building needs. Food & Agriculture Org. <https://books.google.co.id/> [8 March 2018].

- Johnson MH, Everitt BJ. 2007. Implantation and the establishment of the placenta. *Essential Reproduction*. Hlm.162-179.
- Koraichi F, Videmann B, Mazallon M, Benahmed M, Prouillac C, Lecoeur S. 2012. Zearalenone exposure modulates the expression of ABC transporters and nuclear receptors in pregnant rats and fetal liver. *Toxicol letters* 211(3): 246-256.
- Lardy G. 2013. Feeding Corn to Beef Cattle. Department Head Animal Sciences. North Dakota State University. Fargo. North Dakota.
- Luo C, Zuñiga J, Edison E, Palla S, Dong W, Parker-Thornburg J. 2011. Superovulation strategies for 6 commonly used mouse strains. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50(4): 471-478.
- Malekinejad H, Maas-Bakker RF, Fink-Gremmels J. 2005. Bioactivation of zearalenone by porcine hepatic biotransformation. *Vet Research* 36(5-6): 799-810.
- Nikov GN, Hopkins NE, Boue S, Alworth WL. 2000. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. *Environmental Health Perspectives* 108(9): 867.
- Nuryono N, Noviandi CT, Böhm J, Razzazi-Fazeli E. 2005. A limited survey of zearalenone in Indonesian maize-based food and feed by ELISA and high performance liquid chromatography. *Food Control* 16(1): 65-71.
- Purnama MTE, Samik A. 2014. Potensi mycotoxin binders terhadap gambaran histopatologi neoplasia kelenjar mammae mencit (*Mus musculus*) bunting yang terpapar zearalenon. *Veterinaria* 7(1).
- Purnama MTE, Mustofa I, Suprayogi TW, Samik A, Prastiya RA, Saputro AL. 2017. Aluminosilikat berpotensi menekan gangguan reproduksi mikotoksin zearalenon berdasarkan pengamatan jumlah folikel dan ekspresi caspase-9 ovarium. *J Veteriner* 18(2): 175-180.
- Ruddick JA, Scott PM, Harwig J. 1976. Teratological evaluation of zearalenone administered orally to the rat. *Bulletin Environ Contam Toxicol* 15(6): 678-681.
- Van Saun RJ. 2008. Effect of nutrition on reproduction in llamas and alpacas. *Theriogenology* 70(3): 508-514.
- Vihma V. 2003. Lipoprotein-associated 17 β -estradiol fatty acid esters in pregnancy and during postmenopausal estrogen therapy. Finland. Department of Cardiology Medicine. University of Helsinki. Hlm.12-24.
- Whitlow LW, Hagler WM, Diaz DE. 2002. Mycotoxins in feeds. *Feedstuffs* 74(28): 1-10.
- Wippermann W, Heckmann A, Jäger K, Dänicke S, Schoon HA. 2018. Exposure of pregnant sows to deoxynivalenol during 35–70 days of gestation does not affect pathomorphological and immunohistochemical properties of fetal organs. *Mycotoxin research* 34(2): 99-106.
- Yiannikouris A, Andre G, Buléon A, Jeminet G, Canet I, Francois J, Bertin G, Jouany JP. 2004. Comprehensive conformational study of key interactions involved in zearalenone complexation with β -D-glucans. *Biomacromolecules* 5(6): 2176-2185.