اثر مایکوتوکسینهای استروژنیک در اختلالات باروری

محمود قاضی خوانساری (Ph.D.)[1]، محمدرسول هادیانی (M.S.)[2].

۱- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۲- کارشناس ارشد سم شناسی پزشکی، اداره کل آزمایشگاههای کنترل دارو و غذا، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.

چکیده

مایکوتوکسینها (سموم قارچی) گروهی از متابولیتهای ثانویه و طبیعی هستند که عمدتاً توسط قارچهای ریسه‌ای و بویژه کپکها تولید می‌شوند و دارای اثرات سمی گوناگون می‌باشند. دسته‌ای از مایکوتوکسینها را، که دارای خواص استروژنی هستند، مایکوتوکسینهای استروژنیک (مایکو استروژن) می‌نامند. از این گروه تاکنون فقط زیرالنون (ZEA) و مشتقات آن شناسایی شده‌اند. زیرالنونها ترکیباتی غیراستروئیدی هستند که بوسیله قارچهای فوزاریوم ساخته می‌شوند. این ترکیبات از نظر شیمیایی جزو لاکتونهای ß رسورسیلیک اسید محسوب می‌شوند و می‌توانند با اختیارکردن کنفورماسیونی که بسیار شبیه هورمون ۱۷ بتااسترادیول و سایر استروژنهای طبیعی است، به گیرنده‌های استروژنی متصل شوند. بر این اساس، زیرالنونها قادر به بروز تغییراتی در دستگاه تولیدمثلی حیوانات آزمایشگاهی و حیوانات اهلی می‌باشند که تحت عنوان سندرم استروژنیک شناخته می‌شود. همچنین شواهدی از توان تومورزایی زیرالنون در انسان بدست آمده است و بنظر می‌رسد که این مایکواستروژن، می‌تواند تکثیر سلولی و ایجاد سرطان را در بافتهای هدف استروژنها از جمله اندومتر و سرویکس تحریک کند. تاکنون چندین مورد اپیدمی نیز از اثرات جنسی زیرالنون در بعضی از کشورها گزارش گردیده است که رشد زود هنگام غدد پستانی (تلارک زودرس) و ژنیکوماستی در نوجوانان را درپی داشته است. زیرالنون‌ها در غلات آلوده به قارچهای فوزاریوم تولید می‌شوند و در بین غلات، ذرت مستعدترین میزبان برای تشکیل این سموم است. لذا این امر ضرورت ارزیابی آزمایشگاهی مداوم غلات از حیث میزان آلودگی به این سموم قارچی را نشان می‌دهد.

گل واژگان: مایکوتوکسین، استروژنی، زیرالنون، ذرت و باروری.

آدرس مکاتبه: دکتر محمود قاضی خوانساری، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، صندوق پستی ۷۸٤-۱۳۱٤٥، تهران، ایران.

پست الکترونیک: ghazikha@sina.tums.ac.ir

Downloaded from http://www.jri.ir

مایکوتوکسین زیرالنون

زیرالنون(ZEA)[1] یا F-2 toxin (شکل۱) یک مایکوتوکسین استروژنیک غیراستروئیدی است که بوسیله بسیاری از گونه‌های قارچ فوزاریوم و به طور عمده Fusarium graminearum و F.culmorum تولید می‌شود. این قارچها عمدتاً بر روی غلات، بویژه ذرت، جو، جودوسر[2]، گندم، برنج و ذرت خوشه‌ای[3] رشد می‌کنند. زیرالنون و چند ترکیب وابسته به آن، تنها گروهی از مایکوتوکسینهای استروژنیک هستند که تاکنون شناسایی شده‌اند. این سموم، با وجود دارا بودن سمیت حاد اندک، در بسیاری از مسمومیتهای قارچی حیوانات اهلی بویژه خوک و گوسفند نقش دارند. دوزهای بالای آن، در این حیوانات ایجاد ناباروری و اختلالات جنسی می‌کند و لذا حضور آن در خوراک حیوانات، از مدتها پیش به عنوان معضلی در صنعت پرورش دام مطرح بوده است(۲و۱).

زیرالنون به عنوان یکی از استروژنهای محیطی

زیرالنون و مشتقات آن، در زمره استروژنهای محیطی یا اکواستروژنها[4] محسوب می‌شوند. این واژه، به گروهی از مواد شیمیایی طبیعی یا سنتزی اطلاق می‌شود که بطور ناخواسته وارد بدن انسان و حیوان می‌شوند و توانایی اتصال به گیرنده‌های استروژنی را دارند. عاملی که قابلیت برقراری چنین اتصالی را فراهم می‌کند، وضعیت درهم آمیختهٔ گیرنده‌های استروژنی در سیتوپلاسم سلولهای جانوری است که باعث می‌شود ترکیباتی که در مقایسه با هورمونهای جنسی از تمایل کمتری برای اتصال به گیرنده‌های استروژنی برخوردارند نیز توانایی دسترسی و برقراری پیوند با این گیرنده‌ها را بیابند و از این طریق بتوانند پاسخهای استروژنیک را تحریک نمایند(۳).

1-Zearalenone
2-Oats
3-Sorghum
4-Ecoestrogens

استروژنهای محیطی با نامهای مترادف دیگری از قبیل: اکواستروژنها، استروژنهای زینوبیوتیک[5] و زینواستروژنهای محیطی[6] نیز شناخته می‌شوند. این ترکیبات را می‌توان به سه گروه عمده استروژنهای صنعتی، فیتواستروژنها و مایکوتوکسینهای استروژنیک تقسیم کرد.

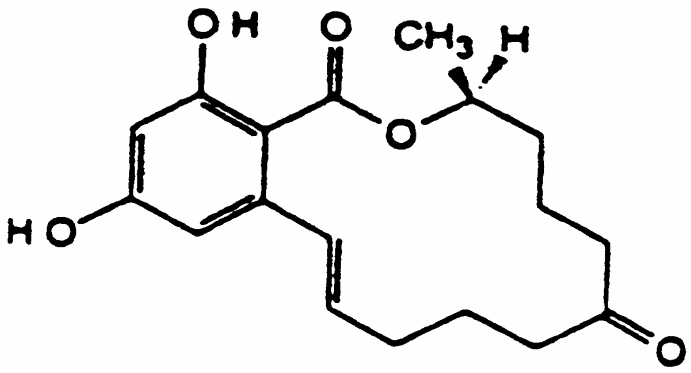
الف ـ استروژنهای صنعتی: در این گروه، بعضی از آلاینده‌های شیمیایی قرار می‌گیرند که به علت پایداری زیاد در محیط زیست، وارد زنجیره‌های غذایی می‌شوند. نمونه آن، دیوکسین(TCDD)[7] است که در جریان ساخت DDT و به مقدار کمی نیز طی احتراق ترکیبات آروماتیک کلره بوجود می‌آید. از موارد دیگر می‌توان حشره‌کش DDT و ترکیبات حاصل از تجزیه آن، لیندن و سایر حشره‌کشهای کلره، بعضی از پلاستیسایزرها مثل دی (۲ـ اتیل هگزیل) فتالات، علف‌کشهای تریازین[8] و پلی‌کلروبی فنیل‌ها(PCBs)[9] را نام برد.

همچنین فاضلاب کارخانه‌های کاغذسازی نیز از منابع بزرگ استروژنهای صنعتی است، که اشکال تجزیه شده میکروبی سیتواسترول و سایر فیتواسترولهای موجود در درختان مخروطی را در خود دارند(۳).

ب ـ فیتواستروژنها: ترکیباتی که به طور طبیعی در گیاهان وجود دارند. بسیاری از گیاهان، از جمله سویا، حاوی مقادیر قابل توجهی فلاوونوئید با خاصیت استروژنیک می‌باشند. فیتواستروژنها خود به دو گروه ایزوفلاوونها[10] و کامستانها[11] تقسیم می‌شوند. از ایزوفلاوونها، می‌توان جنیستئین[12] را نام برد که در انواع خاصی از شبدر وجود دارد و در بعضی از مناطق استرالیا عامل کاهش باروری و سقط جنین خودبخود

5-Xenobiotic estrogens
6-Environmental xenoestrogens
7-Dioxin
8-Triazine
9-Polychlorinated Biphenyl
10-Isoflavones
11-Coumestans
12-Genistein

Downloaded from http://www.jri.ir



شکل ۱- ساختمان مولکولی زیرالنون

گوسفندان است. همچنین دیازئین[1]، به عنوان یک گلیکوزید در سویا، مثال دیگری از این گروه است. از کامستانها نیز می‌توان به کامسترول[2] اشاره کرد که در شبدر و یونجه وجود دارد(۳).

ج - مایکوتوکسینهای استروژنیک (مایکواستروژنها): این گروه از استروژنهای محیطی، فقط محدود به لاکتونهای رسورسیلیک اسید[3] است که در قالب زیرالنون‌ها دیده می‌شوند. مایکواستروژنها، اهمیت زیادی در مبحث استروژنهای محیطی دارند؛ اما میزان مشارکت آنها در بین مجموع استروژنهای موجود در محیط زندگی انسان و حیوانات اهلی، هنوز تعیین نشده است(٤و٣).

پدیده استروژنیسم، زمینه ساز کشف زیرالنون: کشف مایکوتوکسینهای استروژنیک، نتیجه مطالعه بر روی پدیده استروژنیسم است. این پدیده که با اسامی هیپراستروژنیسم و سندرم استروژنیک نیز شناخته می‌شود، اولین بار در سال ۱۹۲۷ توسط Buxton پس از مطالعه بر روی خوکها گزارش شد. وی در خوکهای جوان، آماس و واژگونی واژن و در موارد حاد، سرویکس را مشاهده کرد. در سال ۱۹۲۸، McNutt برای اولین بار اصطلاح ولووواژینیس[4] را برای این عارضه بکار برد و نشان داد که این اختلال، از مصرف ذرت کپک زده در خوکها ایجاد می‌شود. در سال ۱۹۵۲، McErlean، قارچ مرتبط با این بیماری را از دانهٔ جو جدا کرد و آنرا با عنوان Fusarium graminearum (Gibberella zeae) نامگذاری کرد، که سبب بیماری اسکب[5] در جو می‌شود. سموم تولید شده توسط این قارچ، در ابتدا از محیطهای کشت جدا شد و مشخص گردید یکی از این سموم، عامل اصلی بروز علایم استروژنیسم است. در سال ۱۹٦٦، سم قارچی مورد نظر توسط Urry و همکارانش زیرالنون نامگذاری شده و در همین سال، ساختمان شیمیایی این سم را با

1-Diazein
2-Coumestrol
3-Resorsylic acid lactone

4-Vulvovaginitis
5-Scab

Downloaded from http://www.jri.ir

استفاده از تجزیه شیمیایی، طیف NMR[1] و طیف سنجی جرمی(MS)[2] مشخص کردند(۳).

قارچهای تولیدکنندهٔ مایکوتوکسینها: زیرالنون‌ها فقط بوسیله قارچهای جنس فوزاریوم تولید می‌شوند. حداقل ۷ گونه مختلف فوزاریوم وجود دارند که قادر به تولید زیرالنول و متابولیتهای (آن α و β ـ زیرالنول‌ها، α و β ـ زیرالانول‌ها و cis-ZEA) هستند.

مهمترین آنها، گونه Fusarium roseum و زیرگونه‌های F.roseum Gibbosum, F.roseum Culmorum, F.roseum Graminearum, F.roseum Semitectum F.roseum Equiseti می‌باشند.

دیگر گونه‌های قارچی تولیدکننده زیرالنون عبارتند از: F.oxysporum, F.moniliforme, F.tricinctum, F.poae, F.lateritium, F.sporotrichiodes(۵-۳). اگرچه قارچهای سازنده سم زیرالنون، معمولاً در مناطق معتدل کره زمین پراکنده هستند؛ اما تعدادی از آنها نیز با شرایط آب و هوایی استوایی و نیمه استوایی سازگار شده‌اند(٦).

مکانیسم اثر: مطالعات انجام شده در محیط آزمایشگاه[3] نشان می‌دهند که زیرالنون و بعضی از متابولیتهای آن، قادر به اتصال رقابتی به گیرنده‌های استروژنی(ER)[4] هستند. این اتصال در بافتهای رحم، غدد پستانی، کبد و هیپوتالاموس در گونه‌های مختلف حیوانی مشاهده شده است. بر این اساس، مقادیر اتصال زیرالنون یا متابولیتهایش به گیرنده‌های استروژنی در بافتها و سلولهای هدف هورمون استرادیول (E2)، از کمتر از ۰/۰۱ تا ۰/۱ (میزان اتصال استرادیول) تغییر می‌کند. از این میان، α ــ زیرالانول، اتصال نسبتاً قویتر و β ـ زیرالانول اتصال بسیار ضعیفی را نشان می‌دهد. تمایل اتصال نسبی ZEA و مشتقات آن به گیرنده‌های سیتوپلاسمی رحم موش صحرایی، به ترتیب زیر ارزیابی شده است(۸-۷):

α-zearalanol>α-zearalenol>β-zearalanol>ZEA>β-zearalenol

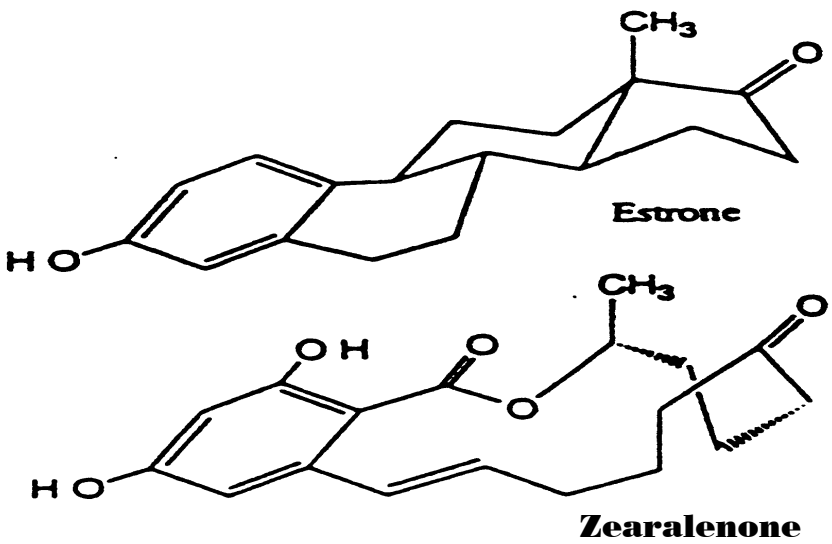
بنظر می‌رسد در سلولهایی که گیرنده‌های استروژنی α و β انسانی به آن منتقل شده است، زیرالنون توانایی متصل‌شدن و فعال کردن هر دو نوع این گیرنده‌ها را دارد. برای گیرنده‌های استروژنی نوع آلفا(ER α)، زیرالنون به عنوان یک آنتاگونیست کامل و برای گیرنده‌های استروژنی نوع بتا(ER β)، به عنوان یک آگونیست ـ آنتاگونیست عمل می‌کند(٤،۹).

بررسی فعالیت زیرالنون‌ها در شرایط in vivo نشان می‌دهد که در ماهی، توانایی استروژنیک α ـ زیرالنول و ZEA تقریباً معادل ۵۰٪ هورمون ۱۷ـ بتا ـ استرادیول (E2) است(۱۰). توانایی زیرالنون برای اتصال به گیرنده‌های هورمون E2 در تست رحمی موش سوری و از راه تجویز خوراکی، حدود ۰/۰۰۱ بود(۲).

نقش ساختمان شیمیایی در فعالیت بیولوژیکی زیرالنونها: عملکرد استروژنی زیرالنونها به این علت است که قادرند کنفورماسیونی را اختیار کنند که به حد کافی شبیه به هورمون ۱۷ــ بتا ـ استرادیول و سایر استروژنهای طبیعی است و به آنها اجازه برقراری اتصال به گیرنده‌های استروژنی را می‌دهد(شکل شماره۲). با مطالعه بر روی اعضاء طبیعی و سنتزی خانواده زیرالنون، بتدریج ارتباط بین ساختمان این سموم قارچی و عملکرد بیولوژیکی آنها آشکار می‌شود. بعنوان مثال، فعالیت استروژنی β ــ زیرالنون، که محصول احیاء عامل ستونی کربن ٦زیرالنون است، ۳ برابر زیرالنون می‌باشد. همچنین با هیدروژناسیون باند دوگانه $C_1=C_2$ در حلقه ماکرولید زیرالنون و تولید زیرالانون، فعالیت استروژنیک نیز بیشتر می‌شود که احتمالاً علت آن، انعطاف‌پذیری بیشتر حلقه ماکروسیکلیک

1-Nuclear Magnetic Response
2-Mass Spectrometry
3-In vitro
4-Estrogenic Receptors

Downloaded from http://www.jri.ir



شکل ۲- ساختار زیرالنون در کنفورماسیونی شبیه به یک استروژن

است که می‌تواند کنفورماسیونی مناسب برای واکنش مؤثر با گیرنده‌های استروژنی اختیار کند(۳).

همچنین، ایجاد آنالوگ cis در باند دوگانه زیرالنون نیز باعث کاهش انعطاف‌پذیری حلقه ماکروسیکلیک شده و فعالیت استروژنی را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر، احیاء توأم عامل کربن شماره ٦ و باند دوگانه $C_1=C_2$، با تشکیل زیرالانول، فعالیت استروژنیک را ٤ برابر می‌کند. حذف گروههای فنلی یا مسدودکردن آنها با گروههای متیل اتر نیز، باعث کاهش شدید فعالیت استروژنی می‌شود که احتمالاً بدلیل نقش عامل فنلی کربن شماره ٤ زیرالنون است که برای ایجاد فعالیت استروژنی قوی در این ترکیب و نیز در بین استروئیدها و سایر ترکیبات، مورد نیاز می‌باشد. عدم وجود فعالیت بیولوژیک در ایزومر آینه‌ای (آنانتیومر) غیرطبیعی (R)- زیرالنون نیز، نشان‌دهنده نقش مهم گروه متیل خارج از ملکول در فعالیت استروژنیک زیرالنون‌ها است (۳).

سمیت تولیدمثلی

زیرالنون سبب بروز تغییراتی در دستگاه تولیدمثلی حیوانات آزمایشگاهی (موش صحرایی، موش سوری، خوکچه هندی، هامستر و خرگوش) و حیوانات اهلی می‌شود. تاکنون اثرات استروژنیک متنوعی مثل کاهش باروری، کاهش وزن نوزادان، تغییر وزن غدد آدرنال، تیروئید و هیپوفیز و نیز تغییراتی در سطح سرمی هورمونهای پروژسترون و استرادیول، از این سم قارچی مشاهده شده است. اما هیچگونه اثر تراتوژن‌زایی از آن در موش سوری، موش صحرایی، خوکچه هندی و خرگوش گزارش نشده است(۱۱، ۷).

خوک و گوسفند نسبت به جوندگان در برابر اثرات استروژنیک ZEA، حساسیت بیشتری دارند. در این زمینه، مطالعه Edwards و همکاران بر روی خوکهای بالغ غیرباردار نشان داد فاصله دوره‌های جنسی خوکهایی که مقادیر ٥ و ١٠ میلی گرم ZEA را در هر کیلوگرم خوراک خود دریافت کردند به ترتیب به

Downloaded from http://www.jri.ir

۲۹/۲±۲/۹ و ۳۲/۷±۳/۳ روز رسید که نسبت به گروه شاهد (۲۱/۰±۰/۳ روز) افزایش معنی‌داری را نشان می‌داد(۱۲). در این دو گروه، افزایش غلظت پلاسمایی پروژسترون و بقاء طولانی‌تر جسم زرد تخمدان نیز مشاهده شد؛ اما با حذف ZEA از رژیم غذایی، جسم زرد تحلیل رفت. مقدار NOEL[1] برای زیرالنون از این مطالعه ۴۰ *μg/kg b.w./day* بدست آمد. بر اساس نتایج مطالعه دیگری، زیرالنون با دوز ۱۰ *μg/kg b.w./day*، سبب قرمزی و آماس اندام تناسلی، آماس پستانها و ایجاد تعداد زیادی فولیکولهای وزیکولی و تعداد کمتری فولیکولهای کیسه مانند در تخمدان‌های خوکهای نابالغ می‌شود. دوز پایین‌تر سم (۲ *μg/kg b.w./day*)، هیچ تغییر خارجی در اندامهای تناسلی حیوانات ایجاد نمی‌کند؛ اما بررسی اتوپسی نشان داد که تعداد فولیکولهای وزیکولی تخمدان در این حیوانات، بیشتر از گروه شاهد بود. اثراتی که تاکنون گزارش شده‌اند، باید با آزمایش بر روی تعداد بیشتری از حیوانات تأیید شوند تا بتوان مقدار دقیقی را برای NOEL زیرالنون بدست آورد(۲).

اثرات ایجاد شده در انسان

شواهد موجود، حکایت از توان تومورزایی ZEA دارند و بنظر می‌رسد که این مایکوتوکسین می‌تواند تکثیر سلولی و ایجاد سرطان را در بافتهای هدف استروژنها تحریک کند(۲). امروزه محققین در پی یافتن پاسخ این سؤال هستند که آیا ZEA در بافت اندومتر رحم انسان وجود دارد و آیا غلظت آن با تکثیر سلولی در بافت اندومتر مرتبط است؟ برای انجام آزمایشی در این راستا، نمونه‌های بافت اندومتر از رحم ۴۹ زن برداشته شد. این نمونه‌ها شامل ۲۷ نمونه مبتلا به سرطان بافت‌های غده‌ای[2] اندومتر، ۱۱ نمونه مبتلا به هیپرپلازی اندومتر و ۱۱ نمونه نیز دارای رشد طبیعی اندومتر بودند. پس از اندازه‌گیری غلظت ZEA در این نمونه‌ها، مشخص شد که در ۳ نمونه از مجموع نمونه‌های مبتلا به هیپرپلازی و در ۲۲ نمونه از مجموع نمونه‌های مبتلا به آدنوکارسینوما، سم زیرالنون به ترتیب با میانگین غلظت ۶/۸۴±۴۷/۸ *ηg/ml* و ۱۷/۶۹±۱۶۷ *ηg/ml* وجود داشت؛ در حالیکه در هیچ یک از نمونه‌های طبیعی اندومتر، زیرالنون تشخیص داده نشد. این یافته‌ها، حضور ZEA را در اندومتر دچار هیپرپلازی و نئوپلازی تأیید می‌کنند و نقش احتمالی این مایکواستروژن را در ایجاد سرطان در انسان نشان می‌دهند(۱۳). همچنین شواهدی از دخالت زیرالنون در ایجاد سرطان سرویکس در انسان وجود دارد(۳).

از طرف دیگر، زیرالنون و یا زیرالانول، به عنوان عامل احتمالی مسبب اپیدمی بلوغ زودرس نوجوانان در پورتوریکو در بین سالهای ۱۹۸۱-۱۹۷۸ مطرح می‌باشد. در پلاسمای خون افراد بیمار، زیرالنون و یا متابولیتهای آن یافت شدند. محققین برای یافتن علت اپیدمی از گوشتهای مصرفی آن منطقه، هموژنهایی تهیه و آنها را بر بافت رحمی موش صحرایی اثر دادند. نتایج نشان داد که پاسخ گیرنده‌های استروژنیک موجود در سیتوپلاسم سلولهای رحم، افزایش یافته است که معرف وجود ماده‌ای در هموژن بافتی است که می‌تواند به گیرنده‌های استروژنی متصل شود. بعدها یک همبستگی آماری بین تغییرات بلوغ جنسی و مصرف محصولات گوشتی و فرآورده‌های مشتق از سویا، در منطقه‌ای یافت شد که این اپیدمی دیده شده بود. اما این ارتباط آماری نتوانست علت بیش از ۵۰٪ موارد بیماری را بیان کند و محققین به این نتیجه رسیدند که افزایش موارد گزارش شده از رشد زودهنگام غدد پستانی (تلارک زودرس)[3] در دختران ۶ ماهه تا ۸ ساله، ممکن است به علت نادرست بودن روشهای تشخیص بیماری و

1-No-Observe Effect Level
2-Adenocarcinoma
3-Premature or early thelarche

Downloaded from http://www.jri.ir

اندازه گیری غلظت مایکوتوکسین و یا ناشی از وجود بعضی از عوامل ناشناخته در رژیم غذایی افراد باشد (۱٤).

افزایش وقوع تلارک زودرس در دختران و ژنیکوماستی[1] در پسران، در مناطق جنوب شرقی مجارستان نیز گزارش شده است(۱۵). آزمایش نمونه‌های خون این بیماران نشان داد که سم قارچی ZEA، با غلظتهای ۱۰۳/۵-۱۸/۹ µg/ml در سرم خون آنها وجود داشت و همچنین بررسی غذاهای مصرفی بیماران نیز حضور ZEA را تأیید نمود(۱۵). در این مورد جزئیات بیشتری در دست نیست.

میزان آلودگی به زیرالنون در غلات ایران

با وجود خطری که از ناحیه آلودگی غلات به زیرالنون، متوجه صنعت دامپروری کشورمان است، اما هنوز مطالعه جامعی در مورد میزان شیوع آلودگی غلات به زیرالنون در ایران صورت نگرفته است. با اینکه در میان غلات، ذرت مهمترین سوبسترا برای تشکیل مایکوتوکسین زیرالنون محسوب می‌شود(٤، ۱)، ولی تاکنون هیچ مطالعه‌ای در این زمینه بر روی ذرت ایران انجام نشده است. بر این اساس میزان حضور مایکوتوکسین زیرالنون، برای اولین بار در سال ۱۳۷۹ در محصول ذرت استان مازندران، که به دلیل موقعیت جغرافیایی خاص خود، جزو مناطق با احتمال آلودگی بالا محسوب می‌شود، اندازه‌گیری شد. (۱۷-۱٦).

نتایج حاصل نشان داد که ۷/۵٪ از نمونه‌های آزمایش شده، آلودگی به این مایکوتوکسین را با میانگین ۵۰/٦ ±۱٤۰/٦٦ ng/g و در محدوده غلظتی ۱۰۰-۲۱۲ng/g دارا بودند. در این گزارش میانگین غلظت بدست آمده زیرالنون، در محدوده مجاز جهانی در مواد غذایی (۱۰۰۰ ng/g-۳۰) بوده است(۱۸). بر این اساس پایش مداوم غلظت زیرالنون و سایر ترکیبات وابسته به آن در ذرت و دیگر غلات کشور، بدلیل نقش آنها در ایجاد اختلالات ناباروری، امری است که باید مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نگارندگان بر خود لازم می‌دانند که از کمکهای ارزشمند آقایان دکتر حسن یزدان‌پناه، دکتر عبدالمجید چراغعلی، آقای مسعود گودرزی و همراهی کارکنان محترم آزمایشگاه سم‌شناسی اداره کل کنترل غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، در انجام مطالعه بر روی ذرت استان مازندران تشکر کنند. همچنین از کارکنان محترم شرکت زراعی دشت ناز ساری، که تسهیلات لازم را برای نمونه‌برداری از مزارع ذرت فراهم نمودند قدردانی می‌شود.

References

1-Pittet A. Natural occurrences of mycotoxins in foods and feeds: an updated review. Rev Med Vet. 1998;149:479-92.
2-Opinion of the Scientific Committee of European Commission on Food: fusarium
3-Shier W.T. Estrogenic mycotoxins. Rev Med Vet. 1998;149:599-604.
4-Shier W.T., Shier A.C., Xie W., et al. Structure activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. Toxicol.

1-Gynecomastia

Downloaded from http://www.jri.ir

toxins: Zearalenone (ZEA). 2000.

2001;39:1435-8.
5-D'Mello J.P.F., Porter J.K., Macdonald A.M.C., et al. Fusarium mycotoxins. In Handbook of plant and fungal toxicants. D'Mello J.P.F. Boca Raton, CRC Press. 1997;287-301.
6-Hussein H. S., Brasel J. M. Toxicity, metabolism and impact of mycotoxins on human and animals. Toxicol. 2001;167:101-34.
7-Kuiper-Goodman T., Scott P.M., Watanabe H. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. Regulatory Toxicol Pharmacol. 1987;7:253-306.
8-Eriksen G.S., Alexander J. Fusarium toxins in cereals: a risk assessment. Nordic Council of Ministers. Tema Nord. 1998;502:7-27,45-58.
9-Kuiper G.G., Lemmen J.G., Carlsson B., et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endrocrinol. 1998;139:4252-63.
10-Arukwe A., Grotmol T., Haugen T.B., et al. Fish model for assessing the in vivo estrogenic potency of the mycotoxin zearalenone and its metabolites. Sci Total Environ. 1999;236:153-61.
11-JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 53th Report. Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives series 44. 2002.
12-Edwards S., Cantley T.C., Rottinghaus G.E., et al. The effects of zearalenone on reproduction in swine I. The relationship between ingested zearalenone dose and anoestrus in non-pregnant, sexually mature gilts. Theriogenol. 1987;28:43-9.
13-Tomaszewski J., Miturski R., Semczuk A., et al. Tissue zearalenone concentration in normal, hyperplastic and neoplastic human endometrium. Ginekol Pol. 1998;69:363-6.
14-Freni-Titulaer L.W., Cordero J.F., Haddock L., et al. Premature thelarche in puerto Rico a search Premature thelarche in Puerto Rico: a search for environmental factors. Am J Dis Child. 1986;140:1263-7.
15-Szuetz P., Mesterhazy A., Falkey G.Y. Early thelarche symptoms in children and their relations to zearalenone contamination in foodstuffs. Cereals Res Com. 1997;25:429-36.
16-Hadiani M. R., Ghazi-Khansari M., Cheraghali A. M. Determination of mycotoxin zearalenone in maize by TLC-Densitometry in Mazandaran province. Res Med Sci. 2002;7(Supp.1):75-6.
۱۷- هادیانی محمد رسول. تعیین مقدار مایکوتوکسین زیرالنون در ذرت با روش TLC-Densitometry. پایان نامه کارشناسی ارشد سم‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، ۸۱-۱۳۸۰.
18-Boutrif E., Canet C. Mycotoxin prevention and control: FAO programs. Rev Med Vet. 1998;149 (6):681-94.

Downloaded from http://www.jri.ir