

ZERANOL'ÜN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ, METABOLİZMASI VE TOKSİSİTESİ

Ahmet AKILLI (*)

GİRİŞ

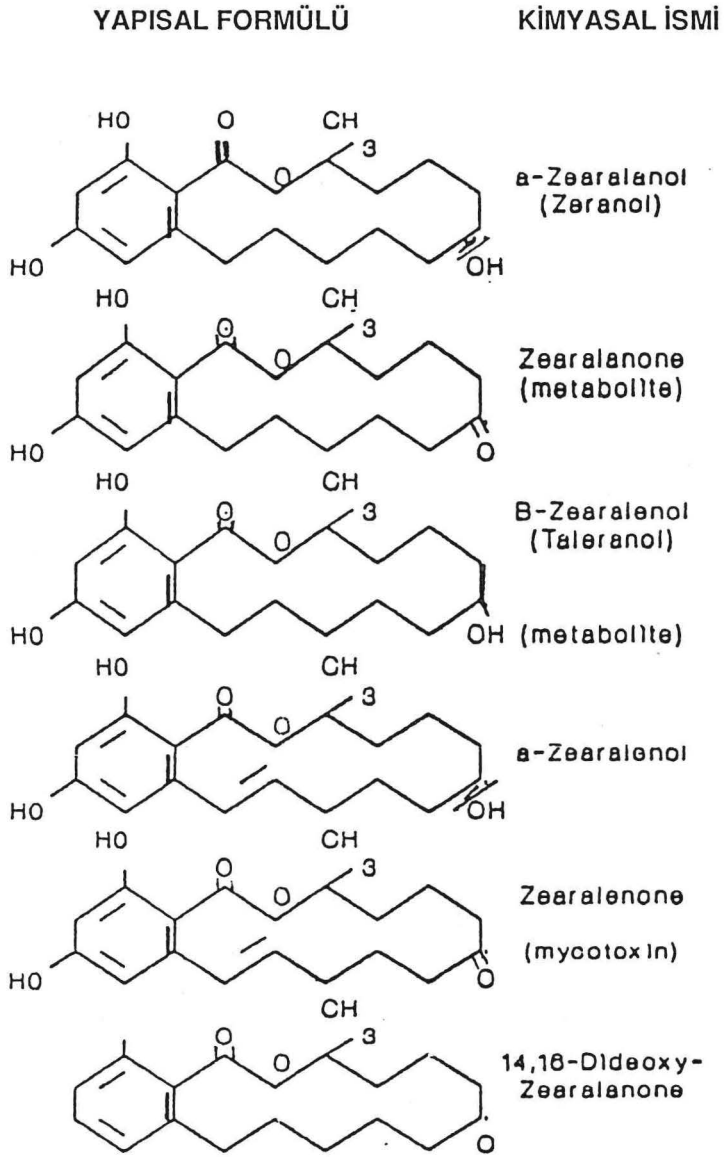
Zeranol, hayvanlarda canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanmayı hızlandırmak amacıyla kullanılan nonsteroidal bir anabolik maddedir (23).

Bir diğer adı da zearalanol olan zeranol kimyasal kaynaklarda, 3,4,5, 6,7,8,9,10,11,12-decahyro-7,14,16-trihidroksi,3-methyl -[35-(3R*,7S*)-1H-2-benzoksiasidotetradecin-1-one] olarak kaydedilmiş olup, kapalı formülü $C_{18}H_{26}O_5$ 'dir. Molekül ağırlık 322.40 olan zeranol beyaz, kristalize, kokusuz bir toz olup 180-185°C'da erir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, besi sığırlarına derialtı kulak implantasyonu şeklinde bir seferde 36 mg dozda uygulanması ve kesim öncesi 65 günlük bekleme süresi uygun görülmüştür. Bu değerler koyunlar için 12 mg ve 40 gündür (1,7,20).

Zeranol ticari olarak Gibberella Zae (*Fusarium graminearum*, *Fusarium roseum*) süspanse kültürlerinden, doğal ürün olarak elde edilen, Zeralenon'dan hazırlanır. İşlemler sırasında zeranol ve taleranol karışımı elde edilir. Zeranol bu karışımdan % 98-99 saflığa kadar ayrılır. Rekrystalize edilir bu madde "Ralgro" olarak bilinen ticari formülün esasını oluşturur. Zeranol'ün anabolik etkinliği hiçbir seks ve ırk sınırlaması olmaksızın yeni doğmuş buzağılardan yaşlı sığırlara kadar her grup sığırdada yapılan çalışmaların sonucu olarak tespit edilmiştir (1).

Şekil 1'de (20), zeranol ve zeralenon ile metabolitlerinin yapısal açık formülleri görülmektedir.

(*) Dr. Ahmet Akilli



Şekil 1. : Zeranol ve Zearalenon ile Metabolitlerinin Yapısal Açık Formülleri

Zeranol'ün Metabolizması

Zeranol'ün *in vivo* biotransformasyonu, sığır ve koyunlarda subkutan uygulamalardan dişi rat, köpek, ve rhesus maymunlarında da uzun süreli toksikolojik çalışmalar ile incelenmiştir (1). Çalışılan tüm türlerde zerano'ün en büyük faz 1 metabolitinin zeralanon olduğu, C-7 epimerinin ise taleranol olduğu ve bunun tavşanlarda en küçük faz 1 metaboliti olduğu tespit edilmiştir (1). Zerano'ün zeralanon'a oksidasyonunun reversibil bir reaksiyon olabileceği, tersine olarakta zeralanonun indirgenme ürünü olarak zerano ve taleranol'ün meydana geleceği bildirilmektedir (1).

Zerano ve metabolitleri, serbest bileşikler ve konjugetler (sülfatlar, glukuronidler) halinde vücuttan atılmaktadır. İnsan, zerano ve metabolitlerini öncelikle üriner yolla köpeklerde ise bağlanmamış zerano ve metabolitleri, serbest şekilde feces yolu ile dışarı atılmaktadır. Her ne kadar bileşimler intestinal yola bilier konjugetler olarak girdikleri halde yüksek bakteriyel beta glukuronidase ve sülfataz aktiviteilerinin etkisiyle serbest şekillere dönüşerek, dışkı yolu ile bağlanmamış şekilde atıldığı bildirilmektedir (1).

Yapılan çalışmalar ile, zerano'ün en büyük metaboliti olan zeralanon ve en küçük metaboliti olan taleranol'ün ana bileşiğe oranla biyolojik olarak daha az aktif oldukları gösterilmiştir. 36 mg trityum ile işaretlenmiş zerano'ün sığırlarda derialtı implantasyonu sonrasında biyolojik yarılanma (half-life) ömrünün kanda yapılan radioaktivite ölçümlerine göre 28 gün olduğu ve bu yarılanma ömrünün esas olarak implantdan ilacın bırakılma/absorbsiyon oranının bir fonksiyonu olduğu ve implante edilen zerano'ün % 96.3'ünün 65 günde absorbe edildiği bildirilmektedir (1,16,21).

Zerano ve esas metaboliti olan zeralanonun tavşan ve insan dışındaki bütün türlerde öncelikle safra yolu ile dışarı atıldığı, tavşan ve insanda üriner ekskresyonun predominant olduğu ve oral yolla verilen tek zerano dozunun (trityumla işaretlenmiş) yarılanma ömrünün maymunlarda 18 saat, insanda 22 saat ve tavşanlarda 26 saat olduğu kandaki radioaktivite ölçümü ile tespit edilmiştir (1).

İnsan sağlığı üzerine olan riskin zerano uygulanmış hayvan etlerinin tüketilmesi sonucuna bağlı olması araştırmacıları bu yönde çalışmalara yöneltmiştir. Yapılan bir çalışmada düve ve tosunlara trityumla işaretli zerano implantasyonu yapılmış ve implantasyondan sonraki değişik zamanlarda yapılan analizlerde dokulardaki kalıntıların çok düşük seviyede bulunduğu ve Tablo 1'de (21) görüldüğü gibi en yüksek değerlerin implantasyondan sonraki beşinci günde olduğu ve karaciğerin en yüksek kalıntı ihtiva eden organ olduğu ve kaslardaki değer 0.13 ppb olduğu, önerilen bekleme periyodu boyunca da fazla bir değişme göstermediği belirlenmiştir (21). Uygu-

lamadan 65 gün sonra ise karaciğerde tespit edilen miktar 1.5 ppb, kaslardaki miktar ise 0.04 ppb bulunmuş olup yenilebilir dokularda kalan hormon kalıntılarının absorbe edilen dozun % 0.1'den daha az olduğu tespit edilmiştir (21).

Yine 36 mg tiryumuyla işaretlenmiş zeranol implante edilen sığırlardan implantasyondan 45 gün sonra alınan numunelerden radyometrik olarak karaciğerde 2 ppb, kaslarda ve plazmada 0.2 ppb zeranol kalıntıları tespit edilmiştir (1).

Tablo 1. 36 mg (H^3 - zeranol) İşaretli Zeranol'ün İmlante Edildiği Sığır Dokularındaki (H^3 - Residü) Kalıntı Seviyeleri

İmlantasyondan Sonra (Gün)	Karaciğer (ppb)	Böbrek (ppb)	Kas Dokusu (ppb)	Yağ Dokusu (ppb)
2	2.5	0.74	0.10	0.10
5	8.2	1.70	0.13	0.10
15	7.3	1.30	0.10	0.25
30	4.2	0.97	0.05	0.26
45	3.4	0.89	0.05	0.14
65	1.5	0.75	0.04	0.10

Zeranol ve metabolitleri ile ilgili olarak Amerikan Tarım Bakanlığı ve Teksas Üniversitesi'nin katılımıyla müşterek olarak yapılan bir çalışmada, sığırlar 24 mg'dan 168 mg'a kadar zeranol ile implante edilmişler ve implantasyondan sonraki beşinci gün kestirilmiştir. Kas ve karaciğer dokularındaki zeranol ve metabolitleri miktar olarak Tablo 2'de görüldüğü gibi tesbit edilmiştir (7). Yine aynı çalışmanın ikinci grubundaki erkek sığırlara bu sefer zeranol solusyon halinde intravenöz yol ile günde iki kez olmak üzere 3 gün süreyle verilmiştir. Total olarak intravenöz yolla verilen zeranol miktarları Tablo 2'de görüldüğü gibi 552-4128 mg arasındadır. Yapılan son enjeksiyondan sonra sığırlar kesilerek dokuları toplanmış ve kalıntı yönünden analize alınmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de görüldüğü gibidir.

Tablo 2 : İmplantasyon ve intravenöz Yolla Zeranol Verilen Sığırların Kesimini Müteakip Dokularında Tespit Edilen Hormon Kalıntı Miktarları

	Doz (mg)	Kas Dokusu (ppb)			Karaciğer (ppb)	
		Zeranol	Zeralanon	Taleranol	Zeranol	Taleranol
İmplant	24	0.13	0.05	<0.02	1.0	-
	48	0.21	0.1	<0.02	-	-
	72	0.16	0.2	<0.02	-	-
	120	0.16	0.09	<0.02	-	-
	168	0.13	0.09	<0.02	2.9	-
İntravenöz	552	0.14	-	0.03	15.0	5.0
	1374	0.29	0.19	0.06	65.0	40.0
	2748	0.32	0.23	0.10	50.0	25.0
	4128	0.55	0.09	0.08	60.0	70.0

Zeranol'ün toksisitesi

Bir mikotoksin olan zeralanon'dan elde edilen zeranol zeralenona çok yakın kimyasal bir maddedir. Zeralenon funguslu mantarlarla kontamine olan hububatlarda sıklıkla bulunan doğal bir mikoöstrojendir. Hem zeranol hem de zeralenon β - resorsilik asit Lakton'dur. Kısaca buna "RALS" da denilmektedir. Yakın zamana kadar insanların zeranol almalarının tek kaynağının "RALGRO" uygulanmış hayvanların etlerinin yenilmesi ile olduğu sanılmaktaydı, oysa şimdi bilinmektedir ki, zeranol ve diğer mikoöstrojenler doğal olarak tahıl taneciklerinde çoğunlukla bulunan Fusarium mantarlarının metabolitidirler. Doğal olarak mısırdaki bulunan zeralenon miktarları Tablo 3'de görülmektedir (15).

**Tablo 3 : Doğal Olarak Mısırdaki Bulunan Zeralenon Miktarları
(Ülke Raporları)**

Ülke	Zeralenon Mevcudiyeti X	Konsantrasyon (ppb)
ABD (1968-69)	6/576	0.45 - 0.8
ABD (1972)	38/223	0.10 - 5.0
ABD (1974)	23/372	0.10 - 10.4
ABD	-	0.40 - 7.6
ABD	-	0.90 - 7.8
ABD	-	0.01 - 2.9
Fransa (1974)	62/75	Maksimum 170
Yugoslavya (1972)	24/54	0.70 - 37.5
Macaristan (1968)	-	70 - 80
İngiltere (1982)	-	Ortalama 0.02

X : Test Edilen Örnekler İçerisindeki Pozitif Örnek Sayısı

Diğer taraftan küf ile kontamine olmuş hayvan yemlerinde çok daha yüksek miktarlarda zeralenon tespit edilmiş ve zeralenon'un gıdalardaki mevcudiyetiyle ilgili birçok rapor yayınlanmıştır (15). Mirocha ve ark. (17). Chang ve Vries (6), mısır ve yulafda bir diğer mikoöstrojen olan zeralenol'un varlığını rapor etmişler ve zeralenol'ün yenilenebilir gıdalarda bulunmasını zeralenon'un metabolizması sonucuna bağlamışlardır.

İnsanların östrojenik RAL's'lara diyetleri ile maruz kalmaları kaçınılmazdır. İn vivo çalışmalarda zeranol ve onun metabolitleri olan zeralenon ve taleranol'ün serbest bileşikler şeklinde ve glukuroide/sülfat konjugetleri

şeklinde vücuttan atıldığı, keza zeralanon'un ise β -zeralenol'e metabolize olduğu ratlarda, tavşanlarda ve domuzlarda hem ana bileşiğin kendisinin hem de metabolitlerinin, glukuronid konjugetleri şeklinde atıldığı bildirilmektedir (15).

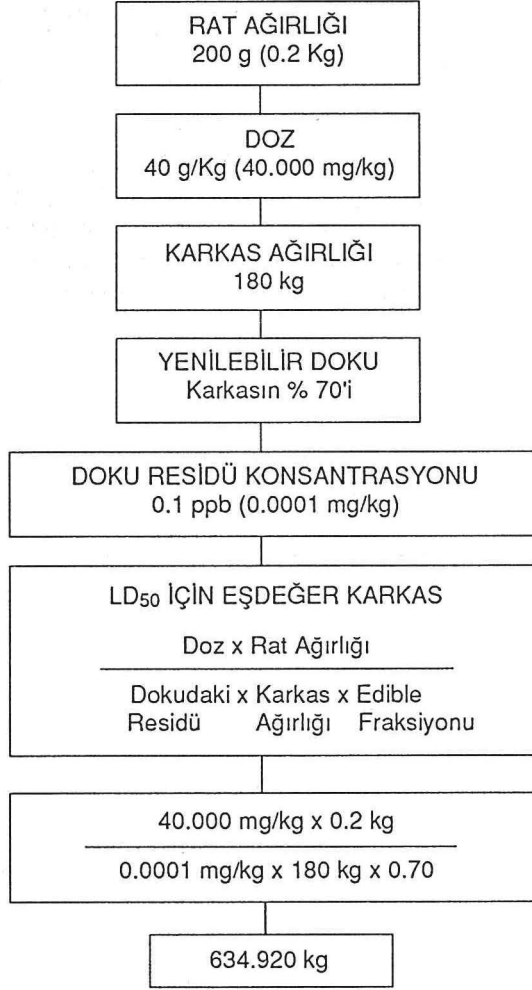
Zeranol ve iki metabolitinin akut toksisitesini belirlemek için yapılan bir çalışmada kemirici deney hayvanlarına oral yol ile zeranol ve metabolitleri verildiğinde zeranol için akut LD₅₀40g/kg, zeralanon için ise akut LD₅₀10g/kg, Taleranol için ise LD₅₀10g/kg olarak tespit edilmiştir. Tablo 4'de zeranol ve metabolitlerinin akut oral toksik doz değerleri görülmektedir (21).

Tablo 4 : Zeranol ve Metabolitleri İçin Akut Oral (LD₅₀) Toksik Doz Değerleri

Bileşik	Tür	Erkek (mg/kg)	Dişi (mg/kg)
Zeranol	Fare	>40.000	>40.000
	Rat	>40.000	>40.000
Zeralanon	Fare	-	>20.000
	Rat	>10.000	>10.000
Taleranol	Fare	>10.000	>10.000
	Rat	>10.000	>10.000

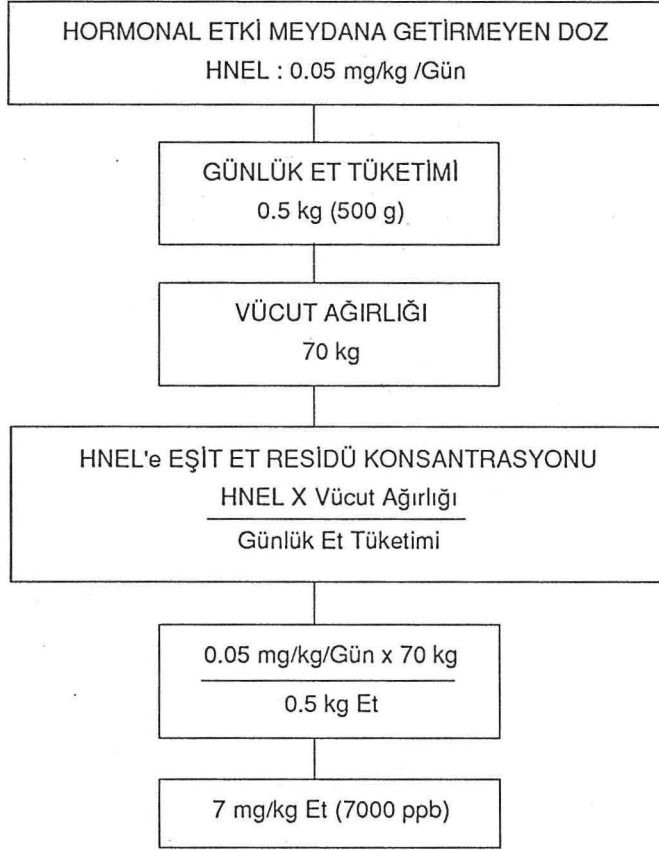
Akut oral toksik doz değerlerine göre, 200 gramlık bir ratın 40 g/kg doza ulaşması için 0.1 ppb zeranol ihtiva eden 634.920 kg eti yemesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu sonuca 2 no'lu şekildeki hesaplama ile ulaşıldığı bildirilmektedir (21).

Zeranol - Akıllı



Şekil 2 : 200 g.lık Bir Ratın LD₅₀'ye Ulaşmak İçin 0.1 ppb Zeranöl İhtiva Eden Et'den Yemesi Gereken Miktarın Hesabı

Hormonal olarak etki göstermeyen en yüksek zeranöl dozunu hesaplamak için yapılan bir çalışmada ovariektomize edilmiş maymunlar kullanılmış ve HNEL (Hormonal no effect level) değeri kg/vücut ağırlığı için günlük 0.05 mg hesaplanmıştır (21). Bu değerden, Şekil 3'de (21) görüldüğü gibi, kolaylıkla 70 kg ağırlıkta ve günde 500 g et yiyen bir şahsın günlük olarak kg'ında 7 mg'a kadar zeranöl ihtiva eden eti yiyebileceği sonucu çıkar.



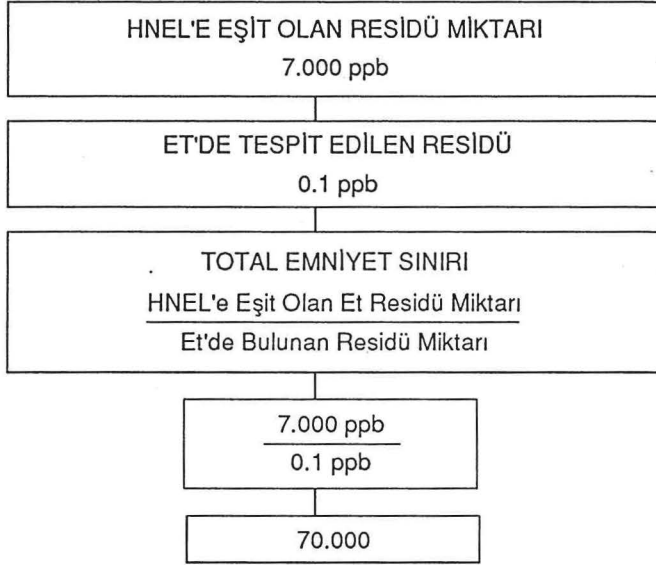
Şekil 3 : 70 kg Ağırlığında ve Günde 500 g Et Tüketen Bir İnsanın HNEL'a Ulaşması İçin Gereken Zeranol Miktarının Hesabı

Doku residü çalışmalarında kas dokusunda bulunan zeranol kalıntı miktarları 0.1 ppb olarak tespit edilmiştir (21). Buna göre zeranol'ün emniyet sınırı Şekil 4'de görüldüğü gibi 70.000 ppb olarak hesaplanabilir (21).

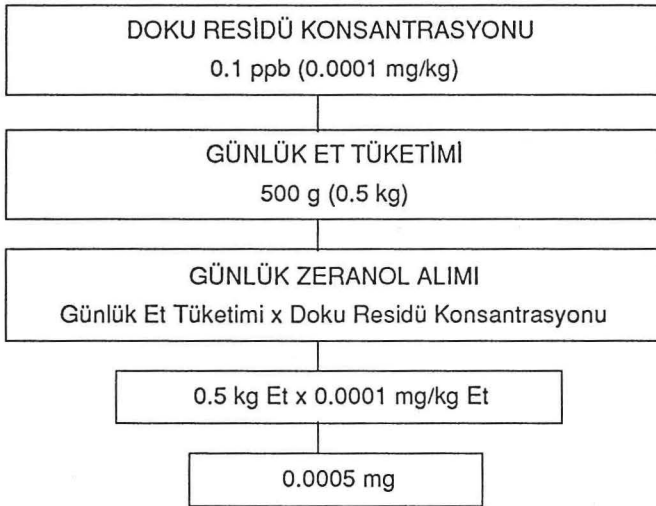
Bu sonuçlara göre hormonal etki düzeyinde zeranolü et yiyerek almak ancak günlük 35 ton et tüketilmesi ile mümkündür (21).

36 mg'lik Ralgro uygulanan sığırlardan elde edilen ve 0.1 ppb zeranol kalıntısı tespit edilen ettten günde 500 g tüketen bir şahsın aldığı zeranol miktarı Şekil 5'de görüldüğü gibi, 0.0005 mg olarak tespit edilmiştir (21).

Zeranol - Akıllı



Şekil 4 : Kas Dokusundaki Zeranol Kalıntı Miktarı 0.1 ppb Olması Halinde Total Emniyet Sınırının Hesabı



Şekil 5 : 36mg Ralgro Uygulanan Sığırlardan Elde Edilen ve 0.1 ppb Zeranol Kalıntısı Bulunduran Et'den Günlük 500 g Tüketen Bir Şahsın Aldığı Zeranol Miktarının Hesabı

Zeranol'ün düşük dozlarına maruz kalmadan dolayı oluşan kronik etkilerini araştırmak için fizyolojik etkisi ile tümör oluşturma gücü üzerinde çalışılmıştır. Zeranolün fizyolojik etkileri kantitatif olarak östrojeninkine benzemektedir, Her ne kadar zeranol östradiolün anabolik ve östrojenik etkilerini gösterirse de bu etkilerin büyüklüğü her bileşim için farklıdır. Bu konuda yapılan araştırma sonuçlarına göre zeranol ve metabolitlerinin östrojenik etki sınırlarının östradiole kıyasla 100-1000 kez daha az olduğu, yani zayıf bir östrojen olmasına karşın östradiol ile hemen hemen aynı anabolik etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir (21). Rölatif aktivitedeki bu farklılıklara rağmen oral zeranol uygulamalarından sonra gözlenen ilk fizyolojik etkiler serum FSH ve LH hormon seviyelerindeki düşmedir (21). Fuller ve ark. (8), overiektomi yapılmış hayvanların bu östrojenik etkileri gözlemeye en uygun hayvanlar olduğunu bildirerek overiektomi yapılmış maymunlar, menapoz dönemi sonundaki kadınlar ve puberti öncesi çocukların östrojene en hassas canlılar olduğunu ve gözlem gruplarının bunlardan oluşması gereğine işaret etmişlerdir. Aynı konuda yapılan diğer çalışmalarda zeranol ve metabolitleri ile zeralenon ve metabolitlerinin östradiol ile birlikte rat uterusundaki östrojenik reseptörlere bağlanmak için yarıştıklarını, uterotifik etkiye sahip olduklarını ve zeranol'ün östrojenik reseptörlerle relatif bağlanma affinitesinin (Sığır ve koyun uterusunun östrojen reseptörlerine) östradiolün'kinin % 14-20'si arasında olduğu bildirilmiştir (13,14,18):

Zeranolün döl verimi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, oral yol ile günlük 0.3 mg/kg dozda erkek ve dişi ratlar 60 gün boyunca beslenmiş ve zeranol verilmemiş ratlarla biraraya konularak fertilité üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Ratlardaki teratojenite çalışmalarında zeralenon için etkili olmayan doz 0.3-1 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir (19). Aynı konuda yapılan bir diğer çalışmada zeralenon için etkili olmayan doz ranjının, 1-3 mg/kg/gün olduğu ve 3 mg'lık dozda iskelet kemikleşmesinde gecikme olduğu bildirilmiştir (10).

Zeranol ve metabolitlerinin genotoksik aktivitesi üzerine yapılan çalışmalarda, β -resorsilik asit lakton bileşiklerinin genotoksik olmadığı anlaşılmıştır (3,5,22). Yine DNA bağlama çalışmalarında 17 β -östrodiolün zeranole kıyasla yedi misli daha yüksek seviyede DNA bağlama kapasitesine sahip olduğu fakat her iki bileşiğin bilinen genotoksik karsinojenlerle kıyaslandığında çok düşük bağlama kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (2). Mutojenite üzerine yapılan çalışmalarda da zeranol ve metabolitlerinin mutojenik olmadığı anlaşılmıştır (15,23).

Tablo 5'de zeranol üzerine yapılan mutojenite çalışma sonuçları, Tablo 6'da zeralenon üzerine yapılan mutojenite çalışma sonuçları, Tablo 7'de ise taleranol üzerine yapılan mutojenite sonuçları görülmektedir (23).

Tablo 5 : Zeranol Üzerine Yapılan Mutojenite Deney Sonuçları

Deney Sistemleri	Deney Objesi	Konsantrasyon	Sonuçlar
Ames test ¹	<u>S.typhimurium</u> TA98, TA100, TA1538	1-500 µg/plate	Negatif
Ames test ²	<u>S.typhimurium</u> TA 100	1-10000 µg/plate	Negatif
Forward mutasyon assay	Mouse Lymphoma L5178YTK+/2 -3.7.2 Cells	25-600 µg/ml	Negatif
Bone marrow Cytogenic assay	CD-1 mice	0.5, 1.5, 5 g/kg	Negatif
Hepatocyte primary culture DNA repair assay	adult male F344 rats	1.3 x 10 ⁻³ to 1.3 x 10 ⁻⁵ mg/ml	Negatif
DNA binding assay	Rat hepatocyte Primarycell culture	Not available	Negatif
Reo assay	B.Subtilis H17, M45	Not available	Pozitif
Sos-chromo test ²	<u>E.coli</u> PQ37	Not available	Negatif
V79/SCE test ²	chinese hamster V79 cells	Not available	Negatif

1 S-9 Fraksiyonlu rat karaciğeri

2 Hem S-9 fraksiyonlu hem de S-9 fraksiyonsuz rat karaciğeri

Tablo 6 : Zeralanon Üzerine Yapılan Mutojenite Deney Sonuçları

Deney Sistemleri	Deney Objesi	Konsantrasyon	Sonuçlar
Ames test ²	<u>S.typhimurium</u> TA98, TA100, TA1535, TA1537 TA1538	50, 500,1000 µg/plate	Negatif
Ames test ³	<u>S.typhimurium</u> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	1.0-10000 µg/plate	Negatif
Forward mutasyon assay	Mouse Lymphoma L5178YTK+/- Cells	3.13-300 µg/ml	Negatif
Hepatocyte Primary culture DNA repair assay	Adult male F344 rats	5 x 10 ⁻¹⁰ to 5 x 10 ⁻⁴ mg/ml	Negatif

2 S-9 Fraksiyonlu rat karaciğeri

3 Hem S-9 fraksiyonlu hem de S-9 fraksiyonsuz rat karaciğeri

Tablo 7 : Taleranol Üzerine Yapılan Mutojenite Deney Sonuçları

Deney Sistemleri	Deney Objesi	Konsantrasyon	Sonuçlar
Ames test ²	<u>S.typhimurium</u> TA98, TA100, TA1548	1-500 µg/plate	Negatif
Ames test ³	<u>S.typhimurium</u> TA100,	1-5000 µg/plate	Negatif
Forward mutasyon assay	Mouse Lymphoma L5178YTK+/- -3.7.2 Cells	20-160 µg/ml	Sınırdadır
Bone marrow cytogenic assay	icr mice	8.5-85 mg/ml	Negatif
Hepatocyte Primary culture DNA repair assay	Adult male F344 rats	2 x 10 ⁻⁵ 2 x 10 ⁻¹ mg/ml	Negatif
Chromosomal aberration frequency assay ³	chinese hamster ovary cells	12.5-250 µg/ml	Pozitif (-act.) Negatif (+act.)
-Dominant lethal assay	H/a(ICR) BR mice	0.5, 1.5, 5.0 g/kg b.w./day	Negatif

2 S-9 Fraksiyonlu rat karaciğeri

3 Hem S-9 fraksiyonlu hem de S-9 fraksiyonsuz rat karaciğeri

Mutajenite deney sonuçlarına göre *invivo* ve *invitro* aktivitenin yokluğu veya çok düşük DNA bağlama potansiyeline sahip olması, zeranol'ün karsinojeniteyi başlatmasının muhtemel olamayacağını göstermektedir (2). 50'şer erkek ve 50'şer dişi farelerden oluşan gruplara 0.015, 1.5, 15 ppm dozlarında diyet içerisinde 104 haftaya kadar zeranol uygulanmasıyla yapılan çalışmalarda bu sürenin sonunda histopatolojik parametrelerde çok küçük değişikliklerin olduğu; ancak, 15ppm zeranol ile beslenen erkek farelerde hipofiz ve vesikula seminalis'de genişleme, adrenlerde dejeneratif bozuklukların gözlemlendiğine işaret edilmiştir (23). Zeranol'ün bu östrojenik etkileri 17 β -östradiol ile beslenen deney grupları ile kıyaslandığında çok daha hafif bulunmuştur. Bu değişikliklerin zeranol'ün hormonal etkisine bağlanamayacağı bildirilmiştir (23). Ovariumların üzerindeki etkilerin doz ile ilgili olmadığı keza vesikula seminalisin genişlemesinin yaşlı hayvanlarda müşterek bir bulgu olarak sıklıkla rastlanıldığına işaret edilmektedir. Bu çalışmada zeranol'ün tek tümorojenik etkisinin en yüksek dozla beslenen erkek farelerin hipofiz bezinde anterior lob adenom insidensi ve hiperplazi şeklinde olduğu keza, 2.5 ppm östradiol-17 β ile beslenen kontrol grubu farelerindeki tümorojenik etkilerin ise, hipofiz ön lobunun tümörleri, testiküler, intersiyal hücre tümörleri, meme kanseri ve metastazik adenokarsinom olduğu bildirilmiştir (23). Ratlarda yapılan benzeri bir çalışmada ratların diyetlerine 0.25, 2.5 ve 25 ppm'e kadar zeranol herbir gruba 104 hafta boyunca verilmiş ve bu sürenin sonunda canlı kalan hayvanlar otopsiye alınmış ve dokuların histopatolojik incelenmesinde bileşik ile ilgili hiçbir neoplazma bulgusu görülmediği ve dişi ratlarda en yüksek dozu alan grupta nonneoplastik bulgulara, uterus genişlemesindeki artış göstermiştir (23). Zeranol'ün köpek ve maymunlarda uzun süreli (10 yıla kadar) oral uygulamaları ile yapılan çalışmalarda ise endometrial değişiklikler, köpeklerde 0.15-37.5 mg/kg/gün dozlarında, rhesüs maymunlarında ise 0.15-75 mg/kg/gün doz sınırında görülmüş olup, bunlar zeranol'ün östrojenik özelliğine bağlanmıştır. Köpek ve maymunlardaki bu uzun süreli çalışma sonucunda herhangi bir karsinojenik etkinin görülmediği bildirilmiştir (12). Zeranol ve metabolitlerinin östrodiol-17 β ile östrojenik etkileri, immature ratlarda kıyaslanmış ve oral yol ile verilen zeranol ve metabolitlerinin östrojenik etkisi, östrodiol-17 β 'ya kıyasla çok düşük bulunmuştur. Bu oranlar zeranol için 1/50, zeralanon için 1/400, taleranol için ise 1/350'dir. Aynı çalışmada zeranol derialtı yol ile verildiğinde bu etkinin 1/500'e kadar düştüğü bildirilmektedir (23).

Bir başka mikoöstrojen olan zeralanon'un karsinojenite üzerine olan etkileri de iki yıl boyunca araştırılmış 3 mg/kg/gün dozunda ratlara uterus içi verilerek yapılan çalışmalarda herhangi bir tümorojenik etkinin görülmediği bildirilmiştir (4). Diğer taraftan B6C3F1 farelerinde zeralanon'un hipofiz büyümesine ve hepatosellüler adenom insidensini artırdığına işaret edilerek bu farelerde zaten normal olarak % 3-4 oranında benzeri lezyonların her za-

man tespit edildiği ve bu lezyonların insidensindeki artışa intraperitoneal olarak çok daha düşük dozlarda verilen östron ve östradiol'un sebep olabileceği bildirilmiştir (23).

Hormonal aktivitesi olan bileşikler yüksek dozda kullanıldıklarında duyarlı hayvanların hedef organlarında tümör oluşturabilirler. Mamafi bu gerçek tek başına bu maddelerin karsinojenik oldukları anlamına gelmemelidir. Asine bazı türlerin spesifik organlarında oluşan tümörler, bileşimin yüksek dozda oluşan, hormonal denge bozukluğuna bağlanabilir. Fakat, bileşimin direk karsinojenik etkisine atfedilemez. Zeranol ve metabolitlerini birçok türlerde kısa süreli mutojenite, klastojenite, kromozom abberasyonlarına neden olma, düzensiz DNA sentezi ve kovalan DNA deneyleri uygulandığında zeranol için hormonal olarak etkisizlik seviyesi, insan olmayan primatlarda günde 0.05 mg/kg olarak belirlenmiştir. Ovariumları alınmış dişi cynomolgus maymunlarının, östrojenik maddelere çok duyarlı olmasından dolayı, insan popülasyonu için en uygun modelin olacağı düşünülerek insanlar için kabul edilebilir günlük miktar 0,05 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Diyet ile alınan β -resorsilik asit Lakton miktarları üzerine yapılan araştırmalarda zeranol implante edilen hayvanların yenilebilir dokularında bulunan zeranol ve metabolitlerinin miktarının potansiyel hesabı 200 ng/kg etten daha az olarak belirlenmiştir (9,11,15).

Bir kişi için normal olarak günlük et ve ürünlerinin tüketimi 50g olup bu miktar bazı hallerde 500 g'a kadar çıkabilir. Böylece maksimum insan diyetinde zeranol ve türevleri muhtemel olarak 10-100 ng/gün sınırları arasındadır. Diğer taraftan insanların mikoöstrojen olan zeralenon ve metabolitlerine maruz kalmaları başlıca direk tahıl ürünlerinin tüketilmesi ile olduğu gibi indirek olarakta çiftlik hayvanlarının tahıl tüketimi ile zeralenon ve metabolitlerinin et, süt ve yumurtaya geçmesiyle olmaktadır. Ortalama günlük 250 g tahıl tüketildiği hesaplanırsa ki doğal tahıllardaki zeralenon konsantrasyonunun 20 ug/kg olduğu bildirilmektedir (7), bu durumda Tablo 8'de (15) görüldüğü gibi İngiltere'deki tüketiciler günde 5 μ g'a kadar zeralenona tahıl yiyerek maruz kalmaktadırlar. Keza, sütteki zeralenon ve metabolitleri Tablo 8'de görüldüğü gibi 4 μ g/kg olup, günlük 500 g süt tüketimi varsayımıyla 2 μ g'da süttten alınmaktadır. Tüm bu hesaplardan total olarak insanın maruz kaldığı β -resorsilik asit lakton bileşiklerinin diyet içindeki miktarı 5200-7000 ng/gün sınırları arasındadır. Bütün bunlar düşünülürken, bu bileşikler için etkili olmayan dozun (NEL) dikkate alınması uygundur. Bu oran cynomolgus maymunlarında yapılan uzun süreli çalışmaların sonucuna göre zeranol için 0.05 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir (9). Diğer taraftan ratlar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarda zeralenon için etkili olmayan doz 0.1-1 mg/kg/gün sınırlarında tespit edilmiştir (4).

Tablo 8 : İngiltere'de Zeralenona Diyet İle Maruz Kalma Potansiyeli

Konsantrasyon	Mısır	Et	Süt
ug/kg	20	<4	<4
Ortalama günlük tüketim (g)	250	50	500
Günlük potansiyel alım (µg)	5	<0.2	<2

Bir risk değerlendirmesi yapıldığında potansiyel olarak zeralol implante edilmemiş hayvanların etlerinin tüketilmesi ile ve buna ilaveten tahıl ve süt ile toplam olarak günlük 5200-7000 ng zeralenon alınmaktadır. Bu zeralol implante edilmiş hayvanın etinden 50-500 g tüketilmesi ile alınan 10-100 ng zeralol ile kıyaslandığında, bu anabolik ajanın kullanılması insanın günlük alımının yanında bir potansiyel oluşturmamakta 70 kg gelen bir insan için etkili olmayan doz 0.05 mg/kg/gün olduğundan zeralol için bu emniyet sınırı 500 mislinden daha fazladır. Keza zeralol yalnız başına düşünülürse bu oran 35.000'den daha fazladır (15).

LİTERATÜR LİSTESİ

- 1- BALDWIN, R.S., WILLIAMS, R.D. and TERRY, M.K. : Regulatory Toxicology and Pharmacology. 3: 9-25, 1983.
- 2- BARRAUD, B., LUGNIER, A. and DURHEIMER, G. : In vivo Covalent Binding to Rat Liver DNA of Trenbolone as Compared to 17β- Estradiol, Testosterone and Zeralol, in Anabolics in Animal Production. P. 325. Symposium OIE Paris, 15-17 February, 1983.
- 3- BARTHOLOMEV, R.M. and RYAN, R.S. : Lack of Mutogenicity of Some Phytoestrogens in the Salmonella/mammalian Microsome Assay. Mutation. Res. 78, 317, 1980.
- 4- BECCI, P.J., VASS, K.A., HESS, F.G., GALLA, M.A., PARENT, R.A., STEVENS, K.R. and TAYLOR, J.M. : Long-Term Carcinogenicity and Toxicity Study of zearalenone in the Rat. J. Apply. Toxicol. 2, 247, 1982.
- 5- BOUTIBONNES, P. and LOQUET, C. : Antibacterial activity DNA- attacking ability and mutagenic ability of the mycotoxin zearalenone. Int. Res- Comun. Syst. Med. Sci 7, 204, 1979.
- 6- CHANG, H.L. and VRIES, J.W. : Short liquid chromatographic method for the determination of zearalenone and α- zearalenol. J. Ass. Off. Analyt. Chem. 67, 741, 1984.

Zeranol - Akilli

- 7- FAO : Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Food and Nutrition paper, 41, Rome, 1988.
- 8- FULLER, G.B., BURNETT, B., GRAHM, C. and HOBSON, W. : A primate model for assessing Oestrogenicity the castrate female rhesus monkey. Presented at IX th Congress of the International Primatological Society, Atlanta, 1982.
- 9- GRIFFIN, T., PAREKH, C., SINGH, A. and COULSTON, F. : No hormonal effect level of zeranol in the cynomolgus monkey. European Toxicology Forum, Geneva, 1983.
- 10- HIDY, P.H., BALDWIN, R.S., GRESHAM, R.L., KEITH, C.L. and Mc MULLEN, J.R. : Zearalenone and some derivatives: Production and biological activities. Adv. appl. Microbiol, 22, 59, 1977.
- 11- JANSKI, A.M. : Development of a sensitive method for extraction and assay of zeranol residues in animal tissues and the use of the method in a multiple implant study in cattle. In Anabolics in Animal Production. P. 443 Symposium OIE Paris, 15-17 February, 1983.
- 12- JECFA- Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives : Twenty-seventh report: Evaluation of certain food additives and contaminants. Tech. Rep. Ser. Wld. Hlth Org. 696, 33, 1983.
- 13- KATZENELLENBOGEN, B., MORDECAI, D. : Zearalenones characterisation of the estrogenic potencies and receptor interactions of a series of fungal β -resorcylic acid lactones. Endokrinology 105, 33, 1979.
- 14- KYREIN, H.J., HOFFMANN, B. : In vitro and in vivo effects of hormonal anabolic agents on uterine cytoplasmic estrogen receptors in female calves. Forsch. Tierphysiol. Tierernähr. 6, 91, 1976.
- 15- LINDSAY, D.G. : Zeranol-A nature identical oestrogen. Food Chemistry and Toxic. Vol. 23, No. 8, 1985.
- 16- MARTIN, B.W. : Management for growth. IMC Conference, Feb. 20-21, Orlando, Florida, 1985.
- 17- MIROCHA, C.F., SCHAUERHAMER, B., CHRISTENSEN, C.W., NIKU-PAAVOLA, M.L. and NUMNUI, M. : Incidence of zearalenol in animal feed. App. Envir. Microbiol. 38, 749, 1979.
- 18- PECK, D.N., CHESWORTH, J.M. : Estrogenic activity of zeranol in ewes. Harm. Metab. Res. 9, 1977.
- 19- RUDDICK, J.A., SCOTT, P.M and HARWIN, J. : Teratological evaluation of zearalenon administered oral to the rat. Bull. Envir, Contam. Toxicol. 15, 1976.
- 20- STEPHANY, R.W. and LOAN, C.A. : A review of methods of analysis for the presence of residues of zeranol or its metabolites in slaughter animals, 1985.
- 21- TERRY, M. and MARTIN, B.W. : Update of the safety of zeranol. IMC/pitman-Moore, 1987.
- 22- WILLIAMS, G.M. : DNA damage and repair as for detection of genotoxic agents. Fd. Add. Contam, 1984.
- 23- WHO : Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1988.