

Zeranol ve 19-nortestosteron'un (nandrolon) Akkaraman Irkı Erkek Kuzuların Genital Organlarına Etkisi Üzerine Hİstopatolojik İncelemeler

Fetih GÜLYÜZ¹

Abdurrahman AKSOY²

Serdar UĞRAŞ³

İdris TÜREL²

Gürdal DAĞOĞLU²

ÖZET

Bu araştırma erkek hayvanlarda anabolizan amaçla kullanılan zeranol ve 19-nortestosteron-p-hekzoksifenil propionat'ın Akkaraman ırkı Karakaş varyetesi erkek kuzuların genital organlarında sebep olduğu değişiklikleri ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada; yaşları 6 ay olan 15 baş erkek kuzu kullanıldı. I.grup; 5 kuzudan oluşan kontrol grubu, II.grup; 5 kuzudan oluşan 19-nortestosteron (nandrolon) grubu ve III.grupta da zeranol grubu olmak üzere 5 hayvan kullanıldı.

Denemenin 90 gününde hayvanlar kesilerek testis, epididimis ve eklenti bezlerinden örnekler alındı.

Zeranol grubunda; testislerde tubulus seminiferuslarda spermatogenezin azaldığı, tubulus seminiferus çaplarında azalma, epididimiste yer yer kalınlaşmalar, cowper bezi ve glandula vezikuloza'da bağ dokuda artış, prostat'ta ise yoğun bağ doku artışı ve plazma hücre infiltrasyonu tesbit edildi.

19-nortestosteron grubunda ise testislerin tubulus seminiferus çaplarında spermatogenezin azaldığı ve yer yer kaybolduğu, epididimis ve cowper bezinde yangısal hücre infiltrasyonu, glandula vezikuloza'da hafif lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, prostat'ta bağ dokuda belirgin artış tesbit edildi.

Bu çalışmadan elde edilen bulguların ışığında, anabolizan ilaç uygulanan hayvanların genital organlarında değişik düzeylerde histopatolojik bozuklukların şekillendiği ve böyle hayvanların damızlık olarak kullanılmaması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Zeranol, 19-nortestosteron, Histopatolojik değişiklikler, Genital organ.

SUMMARY

The Effect of Zeranol and 19-nortestosteron (nandrolone) on Histopathological Changes in the Genital Tract of Akkaraman Rams.

In recent years, zeranol and 19-nortestosteron-p-hekzoksifenil propionate have been used widely as anabolic agent in animals.

The purpose of this investigation was to determine the effects of zeranol and 19-nortestosteron-hekzoksifenil propionate on the development and histopathological changes of genital tract of the Karakas variety of Akkaraman male lambs.

Totally 15 male lambs in the age of 6 months were used in this trial. These lambs were divided into three groups. Each group consisted of 5 animals; group I contained 5 lambs as controls, group II consisted of 5 lambs as 19-nortestosteron group. Group III contained remaining 5 lambs as zeranol implanted group.

Ninety days after the trial, all lambs from each groups were slaughtered, and the testes, epididymis and glands of the genital tract were examined.

The implantation of zeranol to the male lambs induced pathological changes in the genital tract, which included; reduced spermatogenic activity in the tubulus seminiferous, reduced seminiferous tubular diameter, local hyperplasia in the epididymides, hyperplasia and increase in connective tissues of prostate, cowper and vesicular glands, in the prostate infiltration of the plasma cells.

Changes in the 19-nortestosteron group were observed as follows; decreased spermatogenic activity (and delayed spermatogenesis) in the tubulus seminiferus of the testes, an infiltration of mononuclear cells in the epididymis and cowper glands, infiltration of lymphocyte and plasma cells in the vesicular glands slightly, increase in connective tissue in the prostate.

All these results may suggest that various histopathological changes occur in the genital tract of animals implanted anabolic agents. For this reason, these zeranol and 19-nortestosteron implanted lambs should not used for breeding purposes.

Key Words: Zeranol, 19-nortestosteron, Histopathological changes, Genital tract.

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Reprodüksiyon ve Suniî Tohumlama Bilim Dalı, VAN.

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, VAN.

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, VAN.

GİRİŞ

Anabolizanlar, azot depolanması üzerine etki ederek büyümeyi, canlı ağırlık kazancını, ve yemden yararlanmayı artıran maddelerdir. Steroid seks hormonları, hormon benzeri maddeler, antibiyotikler, spesifik olmayan kimyasal maddeler (bakır, kobalt, sodyum arsenilat, A vitamini), rumen fermentasyonunu değiştirebilen maddeler (monensin) ve tran- kilizanlar (rezerpin) anabolizan etkisi olan maddeler- dendir (1,2).

Evcil hayvanlarda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını artırmak amacıyla, ilk defa 1947 yılında Amerika'da kanatlı yetiştiriciliğinde dietilstilbestrol (DES) ile başlayan anabolizan kullanımı, zooteknik ve ekonomik yararları nedeniyle giderek yaygınlık kazanmış ancak, DES'in kanserojen etkisinin anlaşılmasından sonra tüketici sağlığı açısından kasaplık hayvanlarda anabolizan kullanımına karşı yasal önlem ve kısıtlamalar getirilmiştir (1, 3, 4). Amerika'da DES 1954 yılında ise sığırlarda kullanılmış, fakat yine kanserojen etkisinin görülmesi üzerine kullanımı yasaklanmıştır. Bunun üzerine benzer anabolizan etkiye sahip olan, heksoestrol, dienestrol, östradiol, testosteron, progesteron, trenbolon asetat ve zeranol gibi diğer anabolik maddelerin uygulamasına geçilmiştir (1, 3, 5).

Özellikle son yıllarda, evcil hayvanlarda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını artırmak amacıyla, hormonal etkili anabolik maddeler yaygın olarak kullanılmaktadır (4,6).

Anabolizan amaçla kullanılan bu ilaçlardan birisi olan zeranol, zayıf östrojenik etkili bir rezor- siklik asid laktonudur. Zeranol, Fusarium roseum ve Fusarium graminearum kültürlerinin bir ürünü olan zearalenone'dan çok kademeli bir fermentasyon sonucu elde edilmektedir (7). Zeranol, erkek hayvan- larda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını artırmak amacıyla, koyunlarda 12 mg, sığırlarda 36 mg'lık peletler halinde kulak derisi altına implante edilerek kullanılmaktadır. Piyasada tüketime sunulan zeranol peletleri ise, uygulamayı takip eden 90 ile 100 gün arasında etkisini gösteren 12 ve 36 mg'lık peletler halinde bulunmaktadır (3, 6, 7, 8, 9, 10).

Dişi hayvanlarda, yumurtalıklarda corpus luteum'un oluşmasına ve uterus hipertrofisi ile karakterize yalancı gebeliklere sebep olduğu için, gebe hayvanlarda ise, uterus, plasental membran ve fetusun gelişmesini yavaşlattığı için kullanılmaktadır (11).

Zeranol ve metabolitlerinin mutajen etkisi ve kronik toksisitesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen, şu zamana kadar mutajenik ve karsinojenik etkisi bulunamamıştır (3, 6, 7). Ancak zeranol'un canlı ağırlık artışı sağlamanın yanı sıra zayıf östrojenik etkisi ile genital sistem üzerinde değişikliklere yol açtığı da bildirilmektedir (6). Ayrıca testislerde seminifer tubulus çapında azalma, spermatogeneziste gecikme, bu gecikmeye bağlı olarak libidoda düşüklük, sperma üretim ve yoğunluğunda azalma, anormal spermatozoa sayısının- da artış, epididimlerde epitelyal hücre gelişiminde gecikme, fibrozis, musküler tabakada kalınlaşma, adenomyozis ve sperma granülömleri, prostat ve bulbouretralis bez epitellerinde ise squamöz meta- plazi, glanduler dokuda azalma ve fibrozis gibi patolojik değişikliklerin oluşumuna sebep olduğu bildiril- mektedir (4,12,13,14).

Anabolizan amaçla kullanılan maddelerden olan testosteron, testisin Leydig hücrelerinden salgılanır. Erkekteki androjenik (virilizan) etkileri, sekonder seks karakterlerinin (memelilerde penis, prostat ve seminal veziküllerin gelişmesi, seksüel içgüdü, ses değişikliği) gelişimi ve spermatogenezisin aktivasyonudur. Kanda pozitif azot dengesi oluş- turarak protein biyosentezini ve dolayısıyla kas kütlesini artırması da anabolizan etkilerindedir (3).

Doğal androjenlerin sentetik türevleri olan anabolik steroidler, 19-nortestosteron (nandrolone) ve bunun türevleridir. Doğal testosteron molekülünde bulunan farklı pozisyonlardaki değişik grupların eliminasyonu veya eklenmesi ile elde edilen bu bile- şiklerin androjenik etkilerine oranla anabolik etkileri çok daha belirgindir. 19-nortestosteron danalarda yağlı çözelti olarak kas içine 200 mg verildiğinde, uygulama yerinden emilimi 6 haftada tamamlanır. Uygulamadan 10 hafta sonra kandaki seviyesi 0.1 ppm'in altına düşer ve depolandığı spesi- fik bir organ da yoktur(3).

19-nortestesteron bileşikleri uygun dozlarda kullanılırsa önemsiz yan etkiler oluşur. Ancak özellikle 19-nortestosteron-p-hekzoksifenil propio- nat, yüksek dozda bir kaç hafta uygulanırsa önemli androjenik yan etkiler geliştirebilir (15).

Bu çalışmanın amacı, başta ABD ve bazı Avrupa ülkeleriyle beraber ülkemizde de anabolik amaçla kullanılan zeranol ve 19-nortestesteron-p- hekzoksifenil propionat (nandrolone)'ın, Akkaraman ırkı erkek kuzuların genital organları üzerindeki etki- lerini histopatolojik olarak ortaya koymaktır.

MATERYAL ve METOT

Araştırmada yaşları 6 ay ve canlı ağırlıkları ortalama 27 kg olan 15 baş Akkaraman ırkı Karakaş varyetesi erkek kuzu kullanıldı. Kuzular besicilik yapan bir hayvan yetiştiricisinden temin edildi. Araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Deneme ve Araştırma Çiftliği'nde yürütüldü.

Hayvanlar 3 gruba ayrıldılar:

1. grup: 5 kuzudan oluşan kontrol grubu,
2. grup: 5 kuzudan oluşan bu gruptaki her hayvana, 1.1 mg/kg dozunda ve ayda bir kez olmak üzere iki defa 19-nortestosteron-p-hekzoksifenil propionat (Anadur amp., Eczacıbaşı) kas içine verildi.
3. grup: 5 kuzudan oluşan bu gruptaki her hayvanın kulak derisi altına 12 mg dozunda zeranol (Ralgro*) implante edildi.

Araştırmanın 90.gününde her üç gruptaki toplam 15 kuzu kesildi. Hepsinin otopsi yapılarak, testis (dorsal, ventral ve orta kısım), epididimis (caput, corpus ve cauda kısmı), Glandula vezikulosa, Cowper ve Prostat bezinden örnekler alınarak % 10' luk tamponlu formaldehit solusyonunda tesbit edildi. Rutin patolojik takip işlemlerinden sonra, örneklerden 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler hematoksin-eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Seminifer tubulusların çapları oküler mikrometre ile ölçüldü. Seminifer tubulus çaplarının, gruplar arasındaki farklılığının tespitinde t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Zeranol grubu:

Testis: Seminifer tubuluslarda spermatojenik aktivitenin azaldığı ve yer yer kaybolduğu, kontrol grubuna oranla, spermatozoa sayısında ve seminifer tubulus çapında azalma olduğu, bazı tubuluslarda spermatozoaların olmadığı, germ hücrelerinin seyrek olarak görüldüğü ve tubulusları daha çok Sertoli hücrelerinin döşediği tesbit edildi (Resim 1 ve Tablo 1). Epididimis: Epididimis kanalları genişlemiş, yer yer kistik görünüm almış ve epitel katında incelme, spermada durgunluk ve kanallar arasındaki bağ dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi (Resim 3).

Cowper bezi: İntersitisyumda, yoğun lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ve bağ dokuda artış saptandı. (Resim 5).

Glandula vezikuloza: İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ dokusunda artış görüldü (Resim 7).

Prostat: Loblar arasında yoğun bağ dokusu artışı ve plazma hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 9).

19-nortestosteron grubu:

Testis: Seminifer tubuluslarda spermatojenik aktivitenin azaldığı ve yer yer kaybolduğu, seminifer tubulus çaplarında zeranol grubundaki gibi olmasa da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bir azalma olduğu dikkati çekti (Resim 2 tablo1).

Epididimis: Bağ doku içinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim 4).

Cowper bezi: Loblar arasında yer yer nötrofil lökosit hücre infiltrasyonları saptandı (Resim 6).

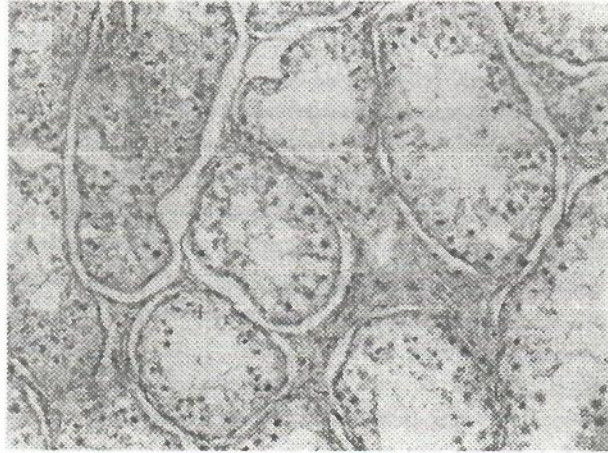
Glandula vesikuloza: Hafif oranda lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonu tesbit edildi (Resim 8).

Prostat: Bağ dokusunda belirgin artış görüldü (Resim 10).

Tablo 1:Kontrol ve araştırma gruplarına ait ortalama seminifer tubulus çapları ve standart hataları.

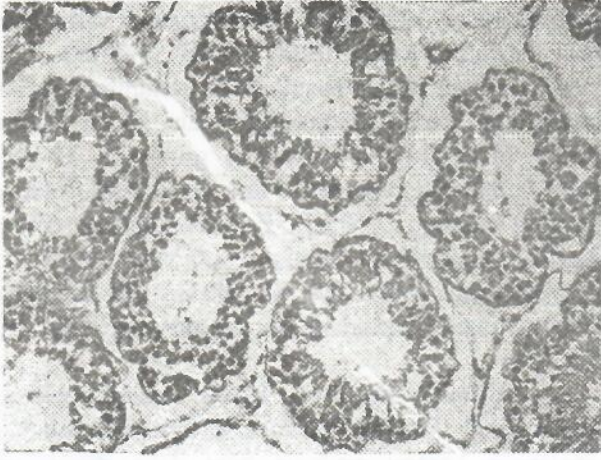
	Kontrol grubu	19-nortestosteron grubu	Zeranol grubu
X±Sx	81 ± 2.03 ^a	64 ± 1.10 ^b	55 ± 0.833 ^c

a, b, c: Farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemli bulunmuştur (P<0.05)

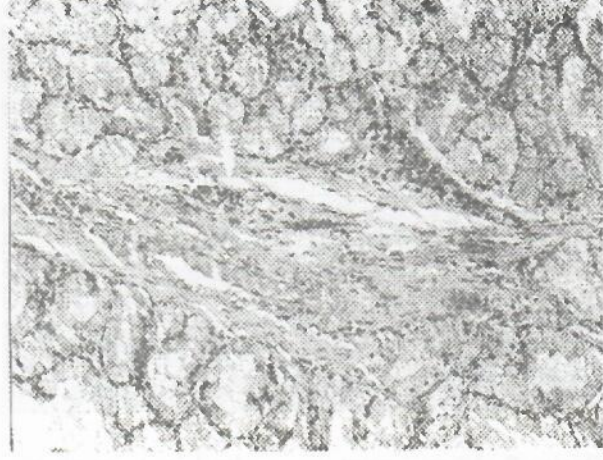


Resim 1. Zeranol grubu kuzuların t.seminiferuslarının mikroskopik görünümü. H.E.x 200.

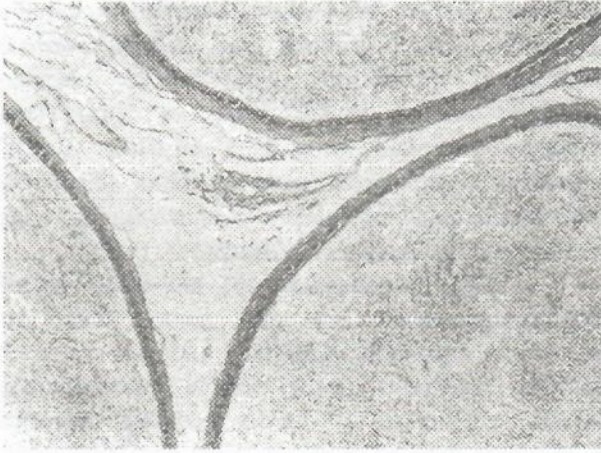
* Ralgro, IMC Corporation, Veterinary Products Division, Terre Haute, Indiana/USA



Resim 2. 19-nortestosteron grubu kuzuların t.semiferuslarının mikroskopik görünümü. H.E. x200.



Resim 5. Zeranol grubu kuzuların cowper bezlerinin mikroskopik görünümü. H.E.x 100.



Resim 3. Zeranol grubu kuzuların epididimislerinin mikroskopik görünümü. H.E.x 200.



Resim 6. 19-nortestosteron grubu kuzuların cowper bezlerinin mikroskopik görünümü. H.E.x 100.



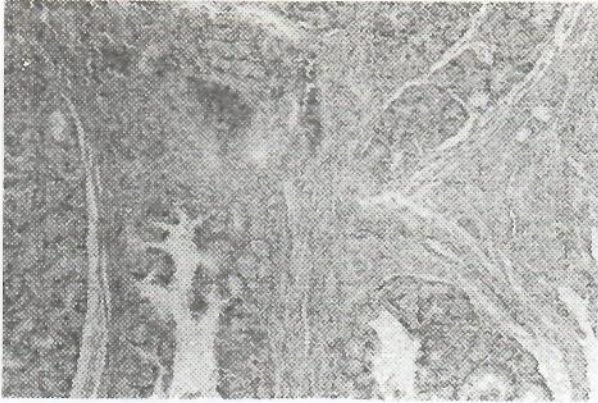
Resim 4. 19-nortestosteron grubu kuzuların epididimislerinin mikroskopik görünümü. H.E.x100.



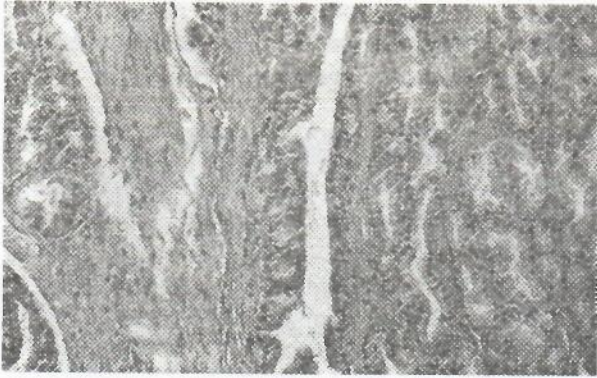
Resim 7. Zeranol grubu kuzuların gl.vesikulosalarının mikroskopik görünümü. H.E.x 100.



Resim 8. 19-nortestosteron grubu kuzuların gl.vesikulosularının mikroskopik görünümü. H.E.x 100.



Resim 9. Zeranol grubu kuzuların prostatlarının mikroskopik görünümü. H.E.x 100.



Resim 10. 19-nortestosteron grubu kuzuların prostatlarının mikroskopik görünümü. H.E.x100.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Doksanıncı günde kesilen her üç gruptaki kuzuların testislerindeki seminifer tubulus çaplarının, gruplara göre farklılık gösterdiği izlendi. Zeranol grubundaki seminifer tubulus çaplarının kontrol

grubuna göre daha küçük, spermatogenik aktivitenin ise azalmış olduğu tespit edildi ($p<0.05$). 19-nortestosteron verilen kuzularda da seminifer tubulus çaplarının, kontrol grubuna göre daha küçük olduğu tesbit edildi ($p<0.05$). Zeranol grubu ve 19-nortestosteron grubu arasındaki fark da istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Zeranol implante edilen kuzularda, seminifer tubulus çaplarının düşük ve spermatogenik aktivitenin az gelişmiş olması, daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir (4, 12, 13).

Çiftçi ve Kıran (4), 12 mg zeranol implante edilen erkek Merinos kuzularda seminifer tubulus çaplarının kontrol grubuna göre daha düşük ve spermatogenik aktivitenin az gelişmiş olduğunu bildirmektedirler. Aynı çalışmada, 80.günde kesilen hayvanların seminifer tubulus çapları kontrol grubuna göre çok düşük bulunurken, 120. ve 160. günlerde kesilen hayvanlarda seminifer tubulus çaplarının kontrol grubuna göre, giderek normale döndüğü saptanmıştır. Çalışmamızda ölçülen seminifer tubulus çapları Çiftçi ve Kıran(4)'nın bulduğu rakamlara göre daha düşüktür. Bunun sebeplerinin yöremizdeki uzun kış iklimi dolayısıyla hayvanlarda puberteye ulaşma yaşının uzaması ve ırk varyasyonu olduğu düşünülmektedir.

Başka bir çalışmada (13), boğalarda zeranol implantasyonundan 168 gün sonra, testis ve epididimis ağırlığında azalmalar olduğu, seminifer tubulus çaplarının düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca zeranol'ün 10 aylık boğalara nazaran buzağılarda daha etkili olduğu, yaşlı boğalarda testis fonksiyonu üzerinde fazla etkili olmadığı, ancak yüksek dozlarda kullanıldığında etkisinin artabileceği bildirilmiştir.

Esmer ırk danalara 36 mg zeranol implante edilerek yapılan çalışmada (12), implantasyon sonrası 135.günde kesilen danaların seminifer tubulus çaplarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, 206. günde kesilen hayvanlarda ise bu farkın tedricen azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada, implantasyon sonrası 135. günde kesilen danaların hepsi 45 haftalıktan büyük olmalarına rağmen seminifer tubuluslarda spermatidlere çok az rastlanmış ve spermatozoalar görülmemiştir.

Epididimislerde gözlediğimiz bağ doku artışı, daha önce yapılan çalışmalarda da tespit edilmiştir (4,12,13).Prostattaki yoğun bağ doku artışı da diğer araştırmacıların (4, 12) bulgularıyla uyum göstermektedir.

Her iki çalışma grubunda da Cowper bezi ve Glandula vezikuloza'da mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu artışı gözlemlendi. Bu durum,

önceki araştırmacıların (4,12,13,14) bildir-dikleri gibi Glandula vezikulozanın da zeranol implantasyonundan önemli derecede etkilendiğini göstermektedir.

Anabolizan amaçla kullanılan 19-nortestosteron (nandrolon)'un, hayvanların genital organları üzerine etkisini histopatolojik olarak gösteren herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. 19-nortestosteron, muhtemelen vücuttaki testosteronu baskılayarak ya da dönüştürerek zeranol'un genital sistemde meydana getirdiği değişikliklere benzer değişiklikleri oluşturabileceği düşünülmektedir(16).

Bu çalışmada elde edilen bulguların ışığında, hayvanlarda daha fazla canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanmayı artırmak amacıyla kullanılan zeranol ve 19-nortestosteron türevi ilaçların, genital organlarda değişik şekil ve miktarlarda histopatolojik bozukluklara sebep olmalarından dolayı, bu hayvanların damızlık olarak kullanılmaması gerektiğinin yanısıra bu etler ile beslenen insanlarda da araştırılması gereken kimi yönler olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kaya,S.(1984). Hayvansal üretimde gelişmeyi hızlandıran maddeler ve sakıncaları. A.Ü. Vet.Fak.Derg. 30 (1), 410-423.
2. Ergün, H. (1988). Hormon ve hormon benzeri anabolik ajanlar. A.Ü., Vet.Fak. Derg., 35(2-3): 353-363.
3. Şener,S.(1994). Anabolik ajanlar. Türkiye'de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu. 13-14 Ekim-Ankara. 62-65
4. Çiftçi,K. ve Kıran,M.M.(1990-91). Erkek merinos kuzularına implante edilen zeranol'un genital organlara etkisi üzerine histopatolojik incelemeler. S.Ü.Vet. Fak.Derg.,6,1,16-22.

5. Rottenbacher, H., Wiggins, W.P. and Wilson, L.L.(1975). Pathologic changes in endocrine glands and certain other tissues of lambs implanted with the synthetic growth promotant zeranol. Am. J. Vet. Res., 36, 9, 1313-1317.
6. Special Report (1987). Scientific report on anabolic agents in animal production. The Vet. Rec., October 24, 389-392.
7. Dağoğlu, G. ve Aksoy, A.(1995): Hayvansal üretimde zeranol. Y.Y.Ü., Sağ.Bil.Derg., 1, 83-88.
8. Terry,M. and Martin,B.W.(1987). Update on the safety of zeranol. IMC/Pitman-Moore (unpublished).
9. Tıpırdamaz,s.,Acet,A.,Kadık,R. ve Erden,H.(1986). Zeranolum merinos kuzularının erkek genital sistemleri üzerine etkisi. S.Ü.Vet.Fak.Derg. 2 (1), 67-76.
10. Heitzman,R.J. Drug in animal products. Compton, Newbury, UK.
11. Ersoy,E.,Agthe.O.,Ergun,Ş.H. ve Üresin,T. (1989). Etlik piliçlerde ve yemlerinde Diethylstilbestrol yönünden ön çalışmalar. A.Ü.Vet.Fak.Derg., 35, (2-3),1-20
12. Çiftçi,K.,Deligözoğlu,F.,Kaya,Z.,Traş,B.(1990-91). Zeranolum implante edilen pubertal dönemdeki esmer ırk erkek danaların testis, epididimis ve eklenti bezlerinde görülen histopatolojik değişiklikler. S.Ü.Vet.Fak.Derg., 6,1, 23-28.
13. Juniewicz, P.W., Welsch, T.H. and Johnson, B.H. (1985). Effects of zeranol upon bovine testicular function. Theriogenology, 23, 4, 565-587
14. Rao Veerechmaneni, D.N., Sherman, G.B., Floyd, J.G., Ott, R.S. and Hixon, J.E. (1986). Zeranol and oestradiol induce similar lesions in the testes and epididymides of the prepubertal beef bull. Fund. Appl. Toxicol., 10, 73-81.
15. Liman, B.C. (1994). Anabolik ilaçlar. Türk Vet Hek Dern Derg., 65 (4), 53-61.
16. Kayaalp,O.(1990). Anabolik steroidler. Rasyonel Tedavi Yöntümleri Tıbbi Farmakoloji. 5.baskı. s.2643-2650. Feryal Matbaacılık Ankara.