

Hayvansal Üretimde Zeranol

Gürdal DAĞOĞLU¹

Abdurrahman AKSOY²

ÖZET

Zeranol, canlı ağırlık artışı üzerine etkili olan ve et veya karkas kalitesini olumsuz yönde etkilemeksizin yemleri hayvansal proteine dönüştürmede etkinliği bulunan bir anabolik ajandır. Bu makalede, zeranolun kimyasal yapısı, metabolizması, anabolik etkisi, kullanılışı, yan etkileri, kalıntı sorunu ve kalıntı tespit metotları özetlenmiştir.

SUMMARY

Zeranol in Animal Production

Zeranol, an anabolic agent is effective in increasing growth rate and the efficiency of food conversation without adversely affecting carcass or meat quality. In this review, chemical properties, metabolism, mechanism of action, anabolic action, using, adverse effects, residue problems and residue detection methods of zeranol were summarized.

Dünya'daki nüfus artışına bağlı olarak, hayvansal üretimi ve kaliteyi arttırmaya yönelik çalışmalar, ilk kez 1940'lı yılların sonuna doğru başlamıştır. Hayvancılık sektöründe kullanılması kaçınılmaz hale gelen gelişmeyi hızlandırıcı maddelerin en önemlileri; anabolizan hormonlar, hormon benzeri maddeler ile antibiyotiklerdir.

Besi hayvanlarında tür ve cinse göre farklı biçimlerde kullanılan ve etkilerini nitrojen retensiyonunu sağlayarak, protein sentezini

uyaran anabolik ajanlar kimyasal yapılarına göre üç grupta toplanırlar (1,2,3,4,5)

1-Doğal (endojen) hormonlar

1.1. Androjenler

-Testesteron

-Dihidro-epiendesteron (DHA)

1.2. Östrojenler

-Östradiol ve deriveleri

-Fitoöstrojenler(Genestein, Bioch-

anine, Cumestrol...)

- Mikoöstrojenler (Zeranol)

¹ Yrd.Doç.Dr.,Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, VAN.

² Arş.Gör., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, VAN.

1.3. Progestajenler

- Progesteron

Anabolik amaçla, testesteron, dihidro-epiendesteron (DHA) ve progesteron; etki sürelerinin kısa olması nedeniyle pek kullanılmazlar.

2-Anabolik steroidler

Anabolik steroidler yapıcı testesteron türevi olup beş çeşidi anabolizan amaçla kullanılmaktadır.

2.1. 19-nortestesteron türevleri

a)- Nandrolon (19-nortestesteron)

-N.dekonat

-N.fenilpropionat

-N.hekzafenilpropionat

b)- 4-hidroksinortestesteron

c)- Etil sternal siklopentil propionat

2.2. 17- α alkil testesteron türevleri

a)-Metandrostenolon (Metadienon)

b)-Klausteron

2.3. Dihidrotestesteron türevleri

a)-Metanolon

-M.asetat

-M.enantat

b)-Stanazolol

c)-Oksimetolon

d)-Oksandrolon

2.4. Androstenedion türevleri

a)-Metandriol

2.5. Diğer türevleri

a)-Testolakton

Bu grupta yer alan anabolik steroidler özellikle kas içi enjeksiyonla verildiğinde, uygulama yerinden yavaş emilir, dolaşıma geçen ilaçtaki ester bağının yavaş yavaş kopmasıyla serbest kalır ve uzun süreli etki oluşturur (4,6).

3-Yapay östrojenler

3.1. Dietilstilbestrol (DES)

3.2. Hekzestol

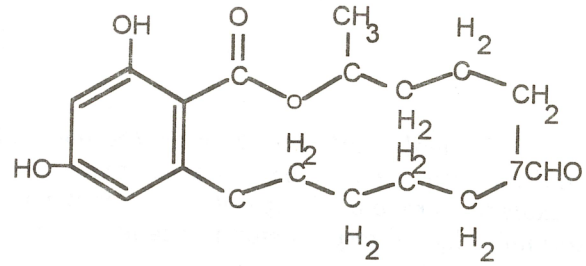
3.3. Dienestrol

3.4. Etinilstandrol

Anabolik ajanlar bu şekilde sınıflandırıldıktan sonra; ülkemizde hayvancılık sektöründe gelişmeyi hızlandırmak amacıyla

kullanılan ve bir mikoöstrojen olan zeranol üzerinde durulacaktır.

Kimyasal yapısı; 1962 yılında bulunan zeranol zayıf östrojenik etkili bir rezorsiklik asid laktonu'dur. Zeranol, *Fusarium roseum* ve *Fusarium graminearum* kültürlerinin bir ürünü olan zearalenone'dan çok kademeli bir fermentasyon sonucu elde edilmektedir. Açık formülü Şekil 1'deki gibidir.



Şekil 1: Zeranol ($C_8H_{26}O_5$, Molekül ağırlığı: 322.40)

Farmasötik yapısı ve kullanım şekli;

Zeranol, erkek hayvanlarda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını artırmak amacıyla, koyunlarda 12 mg, sığırlarda 36 mg'lık peletler halinde kulak derisi altına implante edilerek kullanılmakta ve piyasada 12 ve 36 mg'lık peletler halinde bulunmaktadır. Piyasada tüketime sunulan zeranol peletleri uygulamayı takip eden 90 ile 100 gün etkilerini gösterirler (1,5,7,8,9,10).

Etki mekanizması; Bir anabolik ajan olan zeranol; vücutta azotun tutulmasına, proteinler ve amino asitlerin parçalanmasının azalmasına yol açarak kas kitlesinin artmasına neden olur. Anabolik maddeler, eritropoetin sentezinin artmasına ve kemik iliğindeki kan yapıcı merkezin uyarılmasına yol açarak kan yapımını da artırırlar. Anabolik maddeler azotun yanında, vücutta sodyum, potasyum, kükürt, fosfor ve klorun tutulmasına da neden olurlar (3,4,5,7).

Gelişmeyi sağlayıcı maddeleri kullanmadaki amaç, canlı ağırlık artışı ve daha iyi nitelikli et ile daha az yağ artışı şeklindedir. Zira anabolik etkiye sahip bu maddeler, metabolizmayı kas kitlesi ve kemik şekillenmesi

ile yağ depolarının harcanması yönünde değiştirir. Çünkü, kas ve kemik dokunun sentezi için gereken enerji miktarı, aynı ağırlıktaki yağın sentezlenmesi için gerekenden daha azdır ve karkastaki su oranı vücut yağındakinden daha yüksektir(3).

Metabolizması: Düşük östrojenik aktiviteye sahip olan bu molekül karaciğerde zearalenon ve taleranol'e metabolize edilir. Bakteri ve memeliler üzerinde yapılan çalışmalarda zearalenon ve taleranol'un mutajen etkisi bulunmadığı ortaya çıkmıştır (11,12).

Yan etkileri: Son yıllarda, zeranol ve metabolitlerinin mutajen etki ve kronik toksisitesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Fakat şimdiye dek mutajenik ve karsinojenik etkisi bulunmamıştır(1,5,8).

Dişi hayvanlarda yumurtalıklarda Corpora lutea'nın oluşmasına ve uterus hipertrofisi ile karakterize yalancı gebeliklere neden olduğu için kullanılamaz. Gebe hayvanlarda kullanılması durumunda ise uterus plasental membran ve fötusun gelişmesini de yavaşlatmaktadır (13).

Zeranolun canlı ağırlık artışı sağlamanın yanı sıra, zayıf östrojenik özelliği ile genital sistem üzerinde de değişikliklere yol açtığı da bildirilmektedir (8).

Konya'da Çiftçi ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmada, zeranol implante edilen danaların Tubulus seminiferus çaplarında küçülme, spermatogenesiste gecikme; epididimislerdeki interduktal bağ dokuda ve duktus epididimislerin kas tabakasında artış, prostat, gl.vezikularis ve gl.bulbourethralis'te alveolar yapısında azalma ile interalveolar dokuda artış saptanmıştır.

Zeranolun merinos erkek kuzularının genital sistemleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (14), zeranol implantasyonundan 80 gün sonra kesilen kuzularda testis ağırlığı ve bu ağırlığın vücut ağırlığına oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Zeranolun genital sistem üzerindeki etkisini, hipofiz ve leydig hücre fonksiyonunu geçici değiştirerek gonadotropinlerin sentezini inhibe etmek suretiyle yaptığı ileri sürülmekte, ayrıca zeranol implante edilen prepubertal

danaların kan FSH, LH ve testesteron düzeylerinde geçici düşüşlerin görüldüğü de bildirilmektedir (16). Genital organlardaki bu bozuklukların hayvanın implantasyon zamanındaki yaşına göre değiştiği; prepubertal dönemde daha etkili olmasına karşın, yaşın ilerlemesiyle bu etkinin azaldığı; cinsel olgunluğa ulaşanlarda ise pek etkili olmadığı bildirilmektedir (7,14,17).

Acet ve arkadaşları (16) tarafından yapılan çalışmada, zeranol implante edilen erkek kuzularda total protein ve K^+ değerlerinde azalmalar, glikoz, GOT, Na^+ ve kolesterol seviyelerinde ise artışlar elde edilmiştir. Bu çalışmada özellikle GOT ve glikoz üzerinde zeranolun etkisinin çok belirgin olduğu ifade edilmektedir.

Zeranolun toksisitesini saptamak amacıyla akut ve kronik toksisite çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada (9) zeranol ve metabolitlerinin (zearalenone, taleranol) akut toksik etkilerinin bulunmadığı saptanmıştır. LD₅₀ saptamasına ilişkin Hidy ve arkadaşları (18) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Zeranol ve metabolitlerinin akut oral toksisitesinin (LD₅₀) değişik tür ve cinsiyetteki deney hayvanlarındaki sonuçları.

Verilen madde	Hayvan Türü	mg/kg	
		Erkek	Dişi
Zeranol	Fare	>40,000	>40,000
	Rat	>40,000	>40,000
Zearalenone	Fare	--	>20,000
	Rat	>10,000	>10,000
Taleranol	Fare	>10,000	>10,000
	Rat	>10,000	>10,000

Çiftçi ve Kıran (17) tarafından erkek merinos kuzulara implante edilen zeranolun genital organlara etkisini belirlemek amacıyla yapılan histopatolojik çalışmada, testislerdeki değişikliklerin reverzibl olmasına karşın, epididimis, prostat, gl.bulbourethralis ve gl.vezikulozodaki değişikliklerin irreversibl olduğu; bu nedenle zeranol implante edilen kuzularda cinsel yetersizliklerin ortaya

çıkabileceği ve bu hayvanların damızlık olarak kullanılmasının sakıncalı olabileceği bildirilmektedir.

Canlı ağırlık artışına etkisi: Acet ve arkadaşları (16) tarafından Konya merinosu erkek kuzularda yapılan çalışmada; kuzularda 0.-90.günler arasında günlük canlı ağırlık artışı bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca aynı çalışmada ele alınan büyüme ve yemden yararlanma özelliklerine zeranol implantasyonunun önemli bir etki yapmaması da dikkat çekicidir.

Bursa'da Erdinç ve arkadaşları (19) tarafından zeranol implantasyonunun meradaki süttten kesilmiş ramliç erkek kuzuların canlı ağırlık artışına etkisinin araştırıldığı çalışmada; 12 mg zeranol implante edilen kuzular 3 ay süreyle beslenmiş ve merada beslenen kuzulara ek konsantre yem verilmiştir. Canlı ağırlık artışı bakımından kontrolle deneme grubu arasında bir fark bulunamamıştır.

Rhind ve arkadaşları (20) merada otlamakta olan kuzulara implante ettikleri zeranolun ek yem verilmediği ve verildiği durumların her ikisinde de kontrole göre günlük 21 ve 67 gram daha fazla canlı ağırlık artışı sağladıklarını bildirmişlerdir.

Erdinç ve arkadaşları (21) tarafından besi sığırlarında yapılan çalışmada ise; 36 mg zeranol implantasyonundan 89 gün sonra yapılan ölçümlerde; zeranol implante edilenlerin, edilmeyenlere göre 2.29 kg daha fazla canlı ağırlık artışı kazandıkları saptanmıştır.

Şenel ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada; 10 hayvanın kulak altına 36 mg zeranol implantasyonundan 60 gün sonra yapılan ölçümlerde, zeranol implante edilen hayvanların, edilmeyen gruptakilerden 9.2 kg daha fazla canlı ağırlık artışı kazandıkları belirlenmiştir.

Kalıntı sorunu: Uzun süreli etki gösteren zeranolun hayvan dokularına yansıyan artıkları üzerinde önemle durulmaktadır. Çünkü zeranol artıkları da

çok düşük dokusal düzeylerde bile etkinliğe sahiptir. Benzeri etkiye sahip olan bazı doğal hormonlar, küf mantarlarının metabolizma ürünleri ve benzeri kimyasal kirleticilerle sinerjistik yönde etkileşime girmesi söz konusudur.

Yukarıda açıklanan gerekçeleri gözönünde tutan pek çok ülkede zeranolun anabolizan ajan olarak kullanımı konusunda farklı görüş ve uygulamalar bulunmaktadır. Bazı AET ülkelerinde (Almanya, Belçika, Danimarka, Hollanda, Yunanistan, Avusturya ve İsviçre) zeranol dahil tüm anabolizan ajanların hayvan yetiştiriciliğinde kullanılması yasaklanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, İngiltere ve İrlanda'nın yanında sayıları 35'i bulan ülkede de tüketimi yasal denetime bağlanmıştır. Bu kapsamda olmak üzere zeranolun hayvanlara uygulanması, fizyolojik klerens sürecinin limiti ile hayvanın kesim tarihi arasında 60-70 günlük bir bekletme süresinin geçmesi, zeranol uygulanan hayvanların dokularında zeranol etken maddesi için sıfır tolerans limiti uygulanmaktadır. Yani böyle hayvanların etlerinde hiç zeranol kalıntısının bulunmaması zorunluluğu getirilmiştir (13).

Dixon ve arkadaşlarının (23) yaptığı çalışmada; 36 mg Zeranol implante edilmiş 4 ineğin, implantasyondan 70 gün sonra kesilmesiyle elde edilen kas, yağ, karaciğer ve böbreklerdeki ortalama zeranol düzeyleri sırasıyla 0.127, 0.184, 0.299 ve 0.157 µg/kg olarak bulunmuştur.

Acet ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada araştırmanın farklı günlerinde (90., 120 ve 165. günler) alınan kas, karaciğer ve böbrek örneklerinde zeranol rezidülerinin tespit edilemediği saptanmıştır.

Zeranolun yüksek dozlarda (72 mg) implant şeklinde kullanıldığında, uygulamadan 65 gün sonra ette kalıntı bırakmadığı bildirilmektedir (1).

Bazı araştırmacıların (22) zeranolun dokulardaki rezidü miktarları üzerine yaptıkları araştırmaların sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sığır ve koyun dokularında zeranol rezidüleri (µg/kg).

Numune alınan günler	Kas	Yağ dokusu	Karaciğer	Böbrek
Koyun				0.05
0	0.06	0.06	-	0.24
10	0.23	0.11	-	0.73
20	0.15	0.15	-	0.29
30	0.15	0.17	-	0.20
42	0.14	0.08	-	0.26
60	0.10	0.07	-	0.16
80	0.10	0.06	-	
Sığır			0.10	0.10
0	0.28	0.08	0.47	-
7	0.29	0.08	0.73	-
14	0.57	0.19	0.35	-
21	0.21	0.12	0.81	-
30	0.81	0.11	0.35	-
50	0.24	0.14	0.20	0.13
70	0.73	0.07	0.14	0.06
90	0.14	0.08	0.10	0.08
120	0.28	0.07		

Dünya Sağlık Örgütünün zeranol için günlük insan gıdasında kabul ettiği miktar 0-0.5 µg/kg, rezidü olarak sığır kası için 10 µg/kg, sığır karaciğeri için ise 2 µg/kg dır(12).

Kalıntı saptama yöntemleri:
Anabolik maddelerin kontrolünde kullanımı en yaygın olan yöntem RIA'dır. RIA tekniği ile ppt düzeylerinde anabolik maddelerin tespit edilebileceği bildirilmektedir (7,24) Ayrıca GC/MS ve HPLC tekniği ile 50-150 ppt düzeyinde saptanabileceğini çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. Kimi araştırmacılar ise anabolik maddelerin analizinde, HPLC/RIA yöntemini önermişlerdir (24).

Kaynaklar:

- Şener, S.(1994): Anabolik ajanlar. Türkiye'de veteriner ilaçları üretimi, pazarlanması, güvenli kullanımı ve kalıntı sorunları sempozyumu. 13-14 Ekim-Ankara. 62-65
- Kaya, S.(1984): Hayvansal üretimde gelişmeyi hızlandırıcı maddeler ve sakıncaları. A.Ü.Vet.Fak.Derg. 30 (1), 410-423.
- Kaya, S.(1991): Gelişmeyi hızlandırıcı maddeler. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağtım Seçenekleri (Şanlı, Y., Kaya, S.). 544-550. Medisan Yayınları No:4. Ankara
- Kayaalp, O.(1990): Anabolik steroidler. Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji. 5.baskı. s.2643-2650. Feryal Matbaacılık. Ankara.
- Liman, B. L.(1994): Anabolik ilaçlar. Türk Vet.Hek.Dern. Derg.65 (4), 53-61.
- Booth, N. H., Mc Donald, L. E.(1986): Hormon effecting reproduction. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6 th. ed.
- Acet, A., Akmaz, A., Kadak, R., İnal, Ş., Tıraş, B., Demet, Ö., Odabaşoğlu, F., Deligözoğlu, F.(1990): Zeranol'un Konya Merinosu erkek kuzularında büyüme, yemden yararlanma, kesim ve karkas özelliklerine etkisi ve doku rezidü düzeylerinin araştırılması. Doğa-Tr.J.Vet. and Anim. Sci. 14, 467-478.
- Special Report(1987): Scientific report on anabolic agents in animal production. The Vet. Rec., October 24, 389-392.
- Baldwin, R. S., Williams, R. D. and Terry, M. K.(1983): Zeranol: A review of the metabolism, toxicology and analytical methods for detection of tissue residues. Reg.Toxicol.Pharm. 3, 9-25.
- Terry, M. and Martin, B. W.(1987): Update on the safety of zeranol. IMC/Pitman- Moore (unpublished).
- Şenel, H. S., Korkut, F., Taş, A., Acar, N.(1983): Mera-daki bir yaşlı danalara verilen ayçiçeği küspesi ve zeranol implantasyonunun canlı ağırlık artışına etkisi. İ.Ü.Vet. Fak.Derg.,9,1, 39-46.
- WHO (1988): Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series 763. p.26-28,40.
- Ersoy, E., Agthe, O., Ergun, Ş. H. ve Üresin, T.(1989): Etlik piliçlerde ve yemlerinde Diethylstilbestrol yönün-den ön çalışmalar. A.Ü.Vet.Fak.Derg., 35, (2-3),1-20.
- Tıprıdamaz, S., Acet, A., Kadak, R. ve Erden, H.(1986): Zeranolun merinos kuzularının erkek genital sistemleri üzerine etkisi. S.Ü.Vet.Fak.Derg. 2 (1), 67-76.
- Çiftçi, K., Deligözoğlu, F., Kaya, Z., Tıraş, B.(1990-91): Zeranol 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.
- 16.Acet, A., Tiftik, A. M., Traş, B. ve Başpınar, N.(1986): Zeranolin erkek kuzularda bazı biyokimyasal değerler üzerine etkisi. S.Ü.Vet.Fak.Derg. 2 (1), 51-65.
- 17.Çiftçi, K. ve Kıran, M. M.(1990-91): Erkek merinos kuzulara implante edilen zeranolin genital organlara etkisi üzerine histopatolojik incelemeler. S.Ü.Vet. Fak.Derg.,6,1, 16-22.
- 18.Hidy, P. H., Baldwin, R. S., Greasham, R. L., Keith, C. K. and McMullen, J. R.(1977): Zearalenone and some derivatives: Production and biological activities. Advan. Appl. Microbiol., 22, 59-82.
- 19.Erdinç, H., Başpınar, H. ve Şener, E.(1986-87): Meradaki sütten kesilmiş ramlıç erkek kuzularına ralgro implantasyonunun canlı ağırlık artışına etkisi. U. Ü. Vet. Fak. Derg. 5-6, 1-2-3, 131-133.
20. Rhind, S. M., Zygyiannis, D., Doney, J. M., Leslie, I. D. and Hart, I. C.(1984): Effect of zeranolin implant and dietary supplement on growth rate, endocrine status and blood metabolic levels of growing lambs at pasture. Animal production. 39 (2), 269-276.
- 21.Erdinç, H., Başpınar, H.(1986-87): Besi sığırlarına ralgro implantasyonunun canlı ağırlık artışına etkisi. U. Ü. Vet. Fak. Derg., 5-6, 1-2-3, 135-140.
- 22.Heitzman, R. J.: Drug in animal products. Compton, Newbury, UK.
- 23.Dixon, S. N., Russel, K. L., Heitzman, R. J. and Mallinson, C. B.(1986): Radioimmunoassay of the anabolic agent zeranolin V. Residues of zeranolin in the edible tissues, urine, faeces and bile of steers-treated with ralgro, J. Vet. Pharmacol. Theap., 9, 353-358.
- 24.Develi, N., Göktürk, S., Yılmaz, F.(1994): Hayvansal ürünlerde anabolik ajanların araştırılması. İl Kon Lab. Müd. Ankara