



DERLEME/REVIEW

KASAPLIK HAYVANLARDA ZERANOLÜN ANABOLİZAN OLARAK KULLANIMI VE ÖNEMİ Göknur TERZİ¹

ÖZ

Zeranol, *Gibberella zea* (*Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum*) adlı mantar tarafından üretilen zearalenon adındaki mikotoksinin sentetik olarak elde edilen steroid olmayan bir anabolizandır. Zeranol protein birikimini arttırmak suretiyle azot dengesini pozitif olarak etkilemektedir. Uygulandığı hayvanda yağsız et üretimi ve yemden yararlanmayı arttırmaktadır. Zeranolün bu amaçla kullanımına ilişkin olarak Avrupa Birliği ülkeleri ile ABD arasında farklılıklar bulunmaktadır. Avrupa Birliği ülkeleri ve Türkiye’ de zeranolün kullanılmasına izin verilmezken, ABD’ de bu hormonun kabul edilebilir günlük alım miktarı ile maksimum kalıntı düzeyleri gözönüne alınarak kullanılmasına izin verilmiştir. Bu derlemede zeranolün kasaplık hayvanlara uygulanması, et üzerindeki kalıntıları ve insan sağlığı üzerine etkileri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Zeranol, Anabolizan, Kasaplık hayvanlar

THE USE AND IMPORTANCE OF ZERANOL AS AN ANABOLIC AGENT IN LIVESTOCK ABSTRACT

Zeranol is a nonsteroidal anabolizan that is provided sentetically from the zearalenone named mycotoxin of *Gibberella zea* (*Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum*) fungus. Zeranol effects the nitrogen balance positively by increasing the protein accumulation. The use of zeranol helps increasing the low fat meat production and getting benefit from their feed. There are differences between EU countries and USA concerning the use of zeranol for this aim. The use of zeranol was banned in EU countries and Turkey whereas it was approved in the USA considering acceptable daily intakes and maximum residue limits. This review considers the use of zeranol in livestock and the effects of the residues in meat on human health.

Key words: Zeranol, Anabolic, Livestock

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Tel: (362) 457 60 00/2812 Faks: (362) 457 60 00/2801 E-posta: goknurt@omu.edu.tr

1. GİRİŞ

Dünya nüfusunun hızlı artması karşısında gıda ihtiyacı her geçen gün büyük boyutlara ulaşmakta ve hayvansal üretimin rolü de bir o kadar artmaktadır. Bu durum göz önüne alınarak dünya ülkelerindeki beslenme şekline bakıldığında gelişmiş ülkelerde hayvansal gıdalar ön planda iken, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise tahıla dayalı beslenme ile karşılaşılmaktadır. Bu nedenlerle dünyadaki hayvansal protein açığını kapamak için bazı verim arttırıcı maddelerin kullanılmasına gidilmiştir. Bu amaçla da antibiyotikler, kemoterapotikler, iyonoforlar, hormon ve hormon benzeri anabolik maddeler kullanılmıştır. Bunların arasında zeranol (rezorsilik asit laktan; RAL) üzerinde en çok tartışılan anabolizan olmuştur. Et üretimini arttırmak için kullanılan anabolik maddeler protein sentezini uyarak organizmada azot depolanmasında etkili olmakta, böylelikle hayvanda yemden yararlanma arttırılıp, hızlı bir canlı ağırlık artışı sağlanmaktadır. Anabolik maddeler hayvancılıkta verimliliği arttırırken aynı zamanda bu hormon ve hormon benzeri maddelerin bilinçsizce kullanılması sonucu hayvan vücudunun çeşitli organ ve dokularında birikerek kalıntı bırakmakta ve bu etleri tüketen insanlarda çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu nedenlerle kasaplık hayvan etlerinin trenbolone asetat, zeranol ve diethylstilbestrol gibi bazı anabolizan maddelerle kirlenmelerinin önlenmesi güncel bir sorun haline gelmiştir (Akıllı, 1995; Saraç vd., 1999; Şanlı, 1989).

2. ZERANOLÜN GENEL ÖZELLİKLERİ

Sinonimi: α -zeralanol

Moleküler formülü: $C_{18}H_{26}O_5$

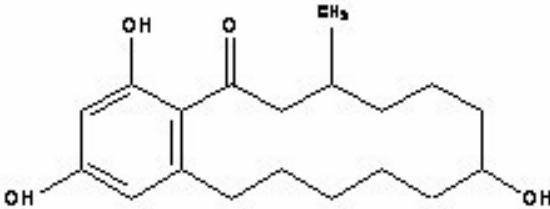
Kimyasal ismi: (3S, 7R)-3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12-decahydro- 7, 14, 16- trihidroxy, 3 methyl- 1H-2-benzoxacyclotetradecin -1-one}

6-(6, 10-dihydroxyundecyl)- β -resorcylic acid α -lactone

Molekül ağırlığı: 322.40

Görünümü: Beyaz kristalize toz

Erime noktası: 181-185 °C (FAO, 1988) (Şekil 1).



Şekil 1. Zeranolün yapısal formülü

Zeranol mısırdaki üreyen *Gibberella zea* isimli mantarın süspansiyon kültürlerinden doğal olarak elde edilen zeralenon' dan ticari olarak hazırlanır. İşlemler sırasında zeranol ve teleranol karışımı elde edilir. Zeranol bu karışımdan %99 saflığa kadar ayrılır, rekristalize edilir. Bu madde Ralgro olarak bilinen ticari formülün

esasını oluşturur. Ralgro-R ticari adıyla satılan tabletler 36 mg zeranol içerir. Forplix ise 140 mg trenbolone+360mg zeronol içerir (FAO, 1988). Zeralenon üreten mantar türleri arasında *Fusarium roseum*, *Fusarium tricinctum*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium avenaceum*, *Fusarium nivale* ve *Fusarium sambucinum* bulunmaktadır. Bunlar içinde en iyi bilineni *Gibberella* adı verilen *Fusarium roseum*' dur. Zeranol ve zeralenon her ikisi birden β rezorsilik asit laktan olarak adlandırılırlar, bunlara kısaca RAL da denmektedir (Sundlof ve Strickland,1985). Zeranol doğal olarak 5 farklı zeralenon üreten *Fusarium* türlerinden elde edilen bir metabolittir. *Fusarium* türlerinin ürettiği bu temel zeranol bileşikler şunlardır; zeranol (α zeralanol), α zeralenol, zeralenon, zeralanon, teleranol (β zeralanol) (FAO, 1988).

3. ZERANOLÜN UYGULAMA ŞEKLİ VE DOZU

Endojen anabolik ajanların uygulanma yolu parenteraldir. Ağız yoluyla kullanıldıklarında çok az aktif veya inaktiftirler. Eksojen anabolik ajanlar ise yeme katılarak ağızdan, enjeksiyon veya kulağa implantasyon şeklinde kullanılabilirler (Ergun, 1988). Zeranol sığır ve koyunda, ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanmayı arttırmak amacıyla kullanılmakta olup kulak derisi altına koyunlara 12 mg, sığırlara ise 36 mg dozda implante edilir. Her bir zeranol peleti 12 mg zeranol içermekte ve sığırlara 3 pelet, koyunlara ise 1 pelet uygulanmaktadır. Zeranol uygulandıktan sonra bekleme süresi koyunlarda 40 gün, sığırlarda 65 gündür. Zeranol hayvanlara usulüne uygun olarak implante edildiği takdirde implantasyondan sonraki herhangi bir günde kasta en fazla 2 μ g/kg, karaciğerde 10 μ g/kg kabul edilebilir bir kalıntı kalır. İnsanlar tarafından alınabilecek kabul edilebilir günlük miktar WHO/FAO Birleşik Uzmanlar Komitesi tarafından en fazla 0.5 μ g/kg olarak Tablo 1' de verilmiştir (WHO, 1988).

Tablo 1. WHO/FAO Birleşik Uzmanlar Grubunun tavsiye ettiği kabul edilebilir kalıntı miktarları (FAO, 1988).

Anabolizan madde	İnsanlar için kabul edilebilir günlük miktardır (ADI)	Kabul edilebilir kalıntı seviyesi
Estradiol 17 β	-	-
Progesteron	-	-
Testesteron	-	-
Trenbolone acetate	0-0.1 μ g/kg	1.4 μ g/kg (β trenbolone için kasta) 14 μ g/kg (∞ trenbolone için karaciğer ve böbrekte)
Zeranol	0-0.5 μ g/kg	10 μ g/kg (karaciğerde) 2 μ g/kg (kasta)

4. ZERANOLÜN ETKİ MEKANİZMASI

Steroid hormonlar hücre içine girer ve hücre nükleusu düzeyinde RNA ve protein sentezini başlatacak olayları stimüle ederler. Bu hormonlar yalnızca hücre sitoplazmasında ve çekirdeğinde bulunan reseptörlere etkimez, aynı zamanda protein sentezini arttırarak hücrenin büyümesini ve gelişmesini de sağlarlar (Anon, 1989). Steroid hormonlar hücre içine girdikten sonra, sitoplazmada kendilerine özgü reseptör protein ile birleşirler. Meydana gelen bu hormon reseptör kompleksi hücrenin çekirdeğine girer ve hücre çekirdeğinin kromotini üzerinde özel yerlere bağlanır. Hormon reseptör kompleksi DNA zinciri üzerinde kendine uyan regülör genini etkileyerek kromotindeki DNA'dan mRNA oluşumunu uyarır. mRNA çekirdekten ayrılır ve sitoplazmaya geçerek ribozomlara gider. Böylece ribozomda hormona özgü yeni proteinler oluşur (Yılmaz, 1999). Yapılan çalışmalarda zeralanolün, zeralanona oksidasyonunun geri-dönüşümlü bir reaksiyon olduğu, zeralanolün indirgenme ürünü olarak zeralanol ve taleranolün meydana geldiği bildirilmektedir (FAO, 1988). Zeralanol metabolizması üzerine kuzu karaciğerinde yapılan araştırmada ortama NAD (nikotinamid adenin dinükleotit) kofaktör olarak ilave edildiğinde 7-β zeralanolün zeralanona oksitlendiği, zeralanolün da indirgenmesi sonucu 7-α zeralanol oluştuğu bildirilmiştir. 7α zeralanol içeren indirgeyici karışıma NAD ve NADH kofaktör olarak ilave edildiğinde zeralanolün daha fazla indirgenmesi sonucu β zeralanolün üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Pompa vd., 1988).

Zeralanol ve metabolitlerinin vücuttan atılması serbest bileşikler ve konjugatlar (sulfat, glukuronidaz) halinde olmaktadır. İnsanda zeralanol ve metabolitleri öncelikle üriner yolla, köpeklerde ise serbest şekilde dışkı yoluyla atılmaktadır. Bileşimler intestinal yola biliar konjugatlar olarak girerler, beta glukuronidaz ve sulfataz aktivitelerinin etkisiyle serbest şekillere dönüşerek, dışkıyla bağlanmamış şekilde atılırlar. Yapılan çalışmalarda zeralanolün en büyük faz 1 metabolitinin zeralanone en küçük metabolitinin ise taleranol olduğu tespit edilmiştir. Zeralanolün hem kendisi hem de metabolitleri etkili olmakla birlikte zeralanol ve taleranolün ana bileşiğe oranla daha az aktif olduğu bildirilmiştir. Zeralanolün biyolojik yarılanma ömrü üzerine yapılan çalışmalarda 36 mg trityumla işaretli zeralanol sığırlara derialtı implante edildikten sonra kan da yapılan ölçümlerine göre biyolojik yarılanma ömrünün 28 gün olduğu ve zeralanolün %96.3'ünün 65 günde absorbe edildiği bildirilmiştir. İnsanda oral yolla verilen tek doz zeralanolün yarılanma ömrünün 22 saat, tavsanda ise 26 saat olduğu tespit edilmiştir (FAO, 1988).

5. ZERANOLÜN ETTEKİ KALINTILARI

Sığırlara 36 mg zeralanol implante edildikten sonra 2., 5., 15., 30., 45. ve 65. günlerde kesilmiş ve karaciğer, dalak, kas ve yağ dokudaki kalıntı miktarlarına bakılmıştır. İmplantasyondan sonraki 5. günde kalıntı miktarının en yüksek karaciğer dokusunda 8.2 ppb,

kasta ise 0.13 ppb olduğu bildirilmiştir. 65 gün sonra karaciğerde tespit edilen miktarın 1.5 ppb, kasta ise 0.04 ppb olduğu bildirilmiştir. Tablo 2' de görüldüğü üzere implantasyondan sonraki 5. ve 15. günlerde kalıntı miktarı en yüksek, sonra yavaşça azalmış ve 65. günde ise implant bölgesinde başlangıç dozun yaklaşık %60'ı kalmıştır. Sığırlarda yapılan çalışmalarda zeralanol implantasyondan sonra karaciğerde maksimum kalıntı miktarının 10 µg/kg'ı, kasta 0.2 µg/kg'ı, yağ dokuda 0.3 µg/kg'ı, böbrekte 2 µg/kg'ı aşmadığı bildirilmektedir. Bu kalıntı miktarları ve süreleri göz önüne alındığında, kasaplık hayvanların zeralanol uygulamasından 65 gün sonra kesilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Cordle, 1988; FAO, 1988).

Tablo 2. 36 mg işaretli zeralanolün implante edildiği sığır dokusundaki kalıntı seviyeleri (FAO, 1988).

İmplantasyondan sonra (gün)	Karaciğer (ppb)	Böbrek (ppb)	Kas dokusu (ppb)	Yağ dokusu
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

Dixon vd. (1986) tarafından inekler üzerine yapılan çalışmada 36 mg zeralanol implante edildikten 70 gün sonra inekler kesilmiş, kas, yağ, karaciğer ve böbrekteki kalıntı miktarları sırasıyla; 0.278, 0.121, 0.373 ve 0.11 µg/kg olarak saptanmıştır. Yine aynı araştırmacılar tarafından bu kez boğalar üzerine yapılan çalışmada 36 mg zeralanol implante edildikten 70 gün sonra boğalar kesilmiş, karaciğer, böbrek, kas ve yağ dokudaki kalıntı miktarları sırasıyla; 200, 126, 725, 75 ng/kg, safrada ise 3.28mg/l olarak saptanmıştır.

Jansen vd. (1986) tarafından 36 mg zeralanol ve 140 mg trenbolone asetat kombinasyon şeklinde danalara implante edilmiş ve yapılan analizler sonucunda idrarda zeralanol, zeralanol ve taleranol kalıntısının bulunduğu ve bu bileşikler arasında en yüksek düzeyde taleranol rastlanıldığı bildirilmiştir.

Zeralanol ve metabolitleriyle ilgili olarak Amerikan Tarım Bakanlığı ve Teksas Üniversitesi' nin katılımıyla müşterek olarak yapılan bir çalışmada, sığırlara 24 mg' dan 168 mg' a kadar zeralanol implante edilmiş ve implantasyondan sonraki 5. günde sığırlar kesilmiştir. Kas ve karaciğer dokusundaki zeralanol ve metabolitlerine ait kalıntı miktarları Tablo 3' de verilmiştir. Yine aynı çalışmada sığırlara bu defa zeralanol

solüsyon halinde 552-4128 mg dozları arasında intravenöz yolla günde iki kez olmak üzere 3 gün süreyle verilmiştir. Yapılan son enjeksiyondan sonraki 3. günde sığırlar kesilerek dokuları toplanmış ve kalıntı yönünden analiz sonuçları Tablo 3' de olduğu gibi ifade edilmiştir (Cross ve Byers, 1987).

Tablo 3. Zeranol ve metabolitlerinin sığır karaciğer ve kas dokusundaki kalıntı miktarları (Cross ve Byers, 1987).

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

Akıllı (1995) tarafından 300 adet sığır eti, 100 adet sucuk ve 100 adet pastırma numunesi zeranol ve diethylstilbestrol (DES) yönünden analiz edilmiştir. Sucuk ve pastırma numunelerinin hiçbirisinde zeranol ve DES tespit edilemezken 5 et numunesinde sırasıyla 39.73, 53.69, 135.8, 170.8 ve 279.8 ppb düzeyinde ve % 1.66 oranında zeranol bulunduğu bildirilmiştir.

Etlük Merkez Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Hormon Analiz Laboratuvarı tarafından 1990-1995 yılları arasında Türkiye genelinde yürütülen survey programında 1317 adet sığır eti örneği test edilmiş ve 7 adet örnekte zeranol kalıntısına rastlanıldığı bildirilmiştir (Akıllı, 1996).

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden toplanan danalara ait 311 adet dışkı örneğinde zeranol analizleri yapılmış ve dışkı örneklerinin % 21'i pozitif bulunmuştur. Pozitif dışkı örneklerinin % 72.7'sinin 2.5-10 ppb arasında, % 27.3'ünün 10 ppb ve daha yukarısında olduğu bildirilmiştir (Sel vd., 1996).

6. ZERANOLÜN KASAPLIK HAYVANLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

6.1 Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi

Zeranol azot depolanmasına etki ederek canlı ağırlık kazancı, yemden yararlanma ve büyümeyi arttırmaktadır (Ergun, 1988). Vücutta azot tutulmasında artışın, sodyum, potasyum, kükürt ve klor iyonlarının tutulması sonucu şekillendiği, anabolik maddelerin uygulanması durdurulduğunda sodyum, klor ve suyun vücuttan hızla, fosfor ve potasyumun ise daha yavaş

olarak atıldığı, buna karşın depolanmış azotun haftalarca vücutta kaldığı bildirilmektedir (Hufstedler ve Greene, 1995). Bu konuyla ilgili olarak buzağılara zeranol uygulamasından sonra yeterli besleme ile canlı ağırlıkta günde en az 0.6 kg'lık artış sağlandığı bildirilmiştir (Sawyer vd., 1987). Besi sığırlarında yapılan çalışmada ise 36 mg zeranol implante edildikten 89 gün sonra yapılan ölçümlerde zeranol implante edilenlerin, implante edilmeyenlere göre 2.29 kg daha fazla canlı ağırlık artışı kazandığı bildirilmiştir (Erdoğan vd., 1986).

Rhind vd. (1984) tarafından merada otlatılan kuzulara 12 mg zeranol implante edildikten sonra günlük canlı ağırlık artışının 21 g, ek yem verildiğinde ise 67 g olduğu bildirilmiştir. Kuzular üzerine yapılan başka bir çalışmada 12mg zeranol implante edildikten sonra ilk 14 günde canlı ağırlıkta önemli bir farklılığın olmadığı 28. ve 46. günlerde gelişme gözlemlendiği bildirilmiştir (Wiggins vd., 1979). Boğalarda yapılan çalışmada zeranol implantasyonundan sonra ilk 6 hafta boyunca canlı ağırlıkta maksimum gelişme kaydedildiği bildirilmiştir (Egan vd., 1993). Sığırlar üzerine yapılan çalışmada zeranol implante edilen sığırlarda, implante edilmeyenlere oranla daha hızlı canlı ağırlık artışı sağlandığı fakat kasin rengi, dayanıklılığı, tekstüründe bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Calkins vd., 1986). Yapılan çalışmalarda hayvanlara zeranol uygulamasıyla, karkas ağırlığında, günlük canlı ağırlık artışında, mermerleşmede, 12. kaburga yağı, böbrek, kalp ve pelvis bölgesi yağlarında artış sağlandığı bildirilmiştir (Staigmiller vd., 1985).

Zeranolün tavuk, hindi, ördek ve domuzda canlı ağırlık kazancını arttırmada faydalı olmadığı ve bu nedenle de tercih edilmediği bildirilmektedir (Anon, 2000a). Yapılan bir çalışmada hindi rasyonuna 800mg/kg'lık zeranol 2 hafta katılmış çalışma sonunda yemden yararlanmada ve canlı ağırlık artışında bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Olsen vd., 1986). Yine hindiler üzerine yapılan başka bir çalışmada zeranol uygulaması ile karkasta yağ, protein, enerji, potasyum, kalsiyum oranlarında bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Castaldo vd., 1990).

6.2 Yağ Depolanması Üzerine Etkisi

Buzağıda zeranol implantasyonu ile meme ağırlığı ve total meme yağının etkilenmediği bunu yansıtır meme yağ oranının düştüğü, meme adipoz doku ile total meme adipoz dokuda ise artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Zeranol implantasyonu ile deri altı yağ dokunun pek etkilenmediği bildirilmiştir. Yağ depolarındaki artışın hiperplaziden ziyade adipoz hipertrofi kaynaklandığı bildirilmiştir. Meme ve deri altı yağ dokunun miktarı ile çapı arasında ters bir oran olduğu, yağ dokunun miktarı arttıkça çapının azaldığı bildirilmiştir (Prichard vd., 1989).

6.3 Kemikte Mineral Gelişimi Üzerine Etkisi

Kemikte mineral gelişimin saptanması amacıyla yapılan çalışmada erkek kuzulara 45, 90 ve 135 gün-

lükken 12.5 mg zeranol uygulanmış ve 163 gün sonra alınan serum örneklerinde kalsiyum, fosfor, magnezyum, kemik alkalen fosfataz (ALP), tartrat rezistant asit fosfataz (TRAP), 1,25-dihidroksivitamin D, gelişme hormonu (GH), insülin benzeri gelişme faktörü 1 (IGF-1), kemik mineral içeriği ve kemik yoğunluğu değerleri ölçülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda 60. günde serumda Ca, Mg, Zn miktarları ile metakarpal uzunluğun arttığı bildirilmiştir. Buna ilaveten zeranol uygulanması ile Ca' un gastrointestinal sistemden absorbe olarak kemiklerde biriktiği, serumda 1,25-dihidroksivitamin D, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve büyüme hormonunun (GH) arttığı bildirilmiştir (Chanetsa vd., 2000).

6.4 Seksüel Gelişme ve Endokrin Parametreler Üzerine Etkisi

Kasaplık hayvanlarda zeranol uygulanmasıyla dişilerde hiperöstrojenizm, anormal reproduktif aktivite, uzayan östrus, spontan östrus, anöstrus, infertilite, memelerde büyüme, süt salgısında artış, mastitis, vulvovaginitis, rektal ve vajinal prolapsus, uterusu ve vulvada büyüme, kanama, ovaryumlarda küçülme, yalancı gebelik, gebelerde abort şekillendiği, erkeklerde ise testislerde küçülme, memelerde büyüme ve yağlanma gibi dişilik özelliklerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Sundlof ve Strickland, 1985; Powel vd., 1996). Yapılan bir çalışmada buzağılara 36 mg zeranol implante edildikten 210 gün sonra buzağı kesilmiş, elde edilen analiz bulguları sonucu cornu uterusun çapı ve ağırlığında artış gözlenirken ovaryumların ağırlığı, boyutu ve folikül sayısında bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Prichard vd., 1989).

Staigmiller vd. (1985) tarafından boğalara 72 mg zeranol uygulanmasından sonra testis gelişiminde sınırlanma, testis ağırlığında azalma, scrotum çevresinde küçülme gözlemlendiği ve penis anomalilerinin arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada sperm motilitesi ve ejakulasyonunda azalma saptandığı, seksüel gelişmenin kısıtlandığı fakat tam bir sterilite gözlenmediği bildirilmiştir (Staigmiller vd., 1985). Yine zeranol uygulanmasıyla hayvanlarda saldırgan hareketler, tos vurma, ısırma, sürtünme gibi davranışların azaldığı, genel bir sakinlik hali gözlemlendiği bildirilmiştir (Unruh vd., 1986). 6 aylık Akkaraman ırkı erkek kuzularda yapılan çalışmada 12 mg zeranol kulak derisi altına uygulandıktan 90 gün sonra kuzu kesilerek testis, epididimis ve eklenti bezlerinden alınan örnekler incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda testislerde tubulus seminiferusun çapında azalma, epididimiste yer yer kalınlaşma, spermatogenezde azalma, cowper bezi, glandula vesiculosa ve prostatta bağ doku artışı ile plazmada hücre infiltrasyonunun tespit edildiği bildirilmiştir (Gülüöz vd., 1996).

Zeranol uygulaması sonucu T4 düzeyinde azalma gözlenirken, tiroid, pituitary ve adrenal bez ağırlığında artış olmakla birlikte önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Wiggins vd., 1979). Zeranol uygulamasının serum estradiol 17 β , insülin ve tiroksin konsantrasyonunu geliştirdiği bildirilmiştir (Gray vd., 1986).

Yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde zeranol uygulaması sonucu kan kolesterol düzeyi düşerken trigliseritlerin etkilenmediği bildirilmiştir (Hidy vd., 1977).

7. ZERANOLÜN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Zeranol pelet implantasyonu şeklinde deri altına uygulandıktan sonra, ilaca ve preparata göre değişen etki süreleri sonunda hayvanın et ve diğer dokularında kalan madde miktarı azalmaya başlar ve nihayet tüm vücuttan atılır. Bu nedenle insan sağlığı yönünden önemli nokta ; hormonun ilaç etki süresi yani hormonun tamamıyla vücuttan atıldıktan sonra kasaplık hayvanların kesilmesidir. İnsan sağlığı üzerindeki zarar, et ve yenilen diğer hayvansal organlardaki hormon miktarına bağlıdır ve onunla orantılıdır. Tekniğine uygun şekilde zeranol uygulanmamış hayvan eti yiyen insanda akut toksite belirtileri görülmezken genellikle ağır olmayan kronik toksite ve hormonal değişimler meydana gelmektedir (Anon, 1989).

Zeranol implante edilmiş hayvanın etinden 50-500 g tüketilmesi ile alınan 10-100 ng zeranol kabul edilebilir günlük alımın yanında bir potansiyel oluşturmaktadır. 70 kg gelen bir insan için etkili olmayan doz 0.05 mg/kg/gün olduğundan zeranol için bu emniyet sınırı 500 misliden fazladır (Lindsay, 1985).

7.1 Hormonal Etki

Zeranolün çocuklarda diyetle birlikte alınması durumunda seksüel gelişmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu çerçevede çocuklarda 8 yaşından önce memelerde gelişme, erken cinsel olgunluğa ulaşma, jinekoma, yağ dağılımının erişkinlere özgü hal alması, puberta ve mensturasyonun erken başlamasına neden olduğu bildirilmiştir (Sundlof ve Strickland, 1985; Moran vd., 1990). Erişkin erkeklerde antiandrojenik etkinlik nedeniyle testislerde atrofi ve feminizasyona neden olduğu, spermatogenez ve testesteron salgısının durduğu, libidonun kaybolduğu, impotens geliştiği, epitel, salgı bezleri ve prostatın atrofiye uğradığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra erkeklerde memelerde büyüme, yağ dokusunda kadınlara özgü değişimler ve sesin incelmeye neden olduğu bildirilmiştir. Erişkin kadınlarda ise endometriumda hiperplazi, buna bağlı menstrual siklusun düzeninde bozulma, memede dolgunluk, duyarlılık, emziren kadınlarda süt veriminde azalma, laktasyonun durması, vücutta su ve tuz tutulmasına yol açarak kilo almaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kanın pıhtılaşma yeteneğini arttırarak tromboembolik olay insidensinde artış ve karaciğerde kolestatik sarılık oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Anon, 1989).

7.2 Teratojenik Etki

Zeranol, DES (diethylstilbestrol) ile karşılaştırıldığında zeranolün teratojenik ve genotoksik etkisinin olmadığı, DES kullanan hamile kadınlardan doğan kız çocuklarında ise genç kızlık döneminde vajina

adenomu veya nadiren vajina kanserlerinin görüldüğü bildirilmiştir (Anon, 1989; Lindsay, 1985). Zeranol ve metabolitlerinin genotoksik aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada β -rezorsilik asit laktan bileşiklerinin genotoksik olmadığı bildirilmiştir. DNA bağlanma çalışmalarında estradiol 17 β 'nin zeranola kıyasla yedi kat daha yüksek seviyede DNA bağlanma kapasitesine sahip olduğu fakat iki bileşiğin de bağlanma kapasitelerinin bilinen genotoksik karsinojenlerle kıyaslandığında çok düşük olduğu bildirilmiştir (Boutibonnes ve Laquet, 1979).

7.3 Karsinojenik Etki

Zeranolün östrojenik etkinliğinin diğer östrojenik hormonlardan 100-1000 kat daha az olduğu bildirilmiştir (Lindsay, 1985). Uzun süre östrojenle tedavi edilen hastalarda meme ve endometrium kanseri görülmüş bunu sonucu olarak da östrojenlerin karsinojenik etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Periyodik ve devamlı östrojen tedavisi yapılan olgularda endometrium kanseri insidensinin arttığı saptanmıştır. İnsanda meme kanserinin östrojenik hormon etkinliğinin fazlalığına bağlı olduğunu gösteren indirekt kanıtların bulunduğu bildirilmiştir (Lang vd., 1997). Östrojenik hormonlar serviks uteri, corpus uteri ve memede karsinojenik etki yaparken zeranolün böyle bir toksik veya karsinojenik etkisine rastlanılmadığı bildirilmiştir (Rico, 1984). 1984 yılında İngiltere' de karsinojenite komitesi tarafından yapılan çalışmalarda zeranolün güvenilir olduğu bunu takiben 1987 yılında toksijenite komitesi tarafından yapılan çalışmada zeranolün genotoksik olmadığı fakat karsinojenik etkisi üzerine yeterli bilgi olmadığı ifade edilmiştir. 1988 yılında mutajenite komitesi tarafından mikotoksin olan zeralenonun muhtemelen mutajenik olduğu, fakat zeranolün böyle bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Anon, 2000d). Yine bir grup araştırmacı tarafından mutajenite üzerine yapılan çalışmalarda zeranol ve metabolitlerinin mutajenik olmadığı belirtilmiştir. Mutajenite deney sonuçlarına göre zeranolün çok düşük DNA bağlanma potansiyeline sahip olması nedeniyle karsinojeniteyi başlatmasının muhtemel olmayacağı bildirilmiştir. Ratların diyetlerine 0.25, 2.5, 25 ppm'e kadar zeranol 104 hafta boyunca verilmiş, bu süre sonunda canlı kalan hayvanlar otopsiye alınmış ve dokulardaki histopatolojik bulguların incelenmesi sonucunda hiçbir neoplazma bulgusuna rastlanılmadığı belirtilmiştir (WHO, 1988).

7.4 Kemikte Mineral Gelişimi Üzerine Etkisi

Çocuklarda kistik fibroz, juvenil romatoid artrit, beslenme bozuklukları, Turner' s sendromu gibi genetik bozuklukların osteopeni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Osteopeninin oluşumunda aktivitenin azalması, düşük vücut ağırlığı, zayıf beslenme gibi bir çok risk faktörünün etkili olduğu bununla birlikte düşük ya da yetersiz gonadal steroid üretiminin kemik mineral gelişiminde duraklamalara neden olduğu bildirilmiştir. Menopoz sonrası kadınlarda, yaşlı erkeklerde kemik azalmasının önlenmesinde östrojenlerin etkin rolü olduğu bildirilmiş fakat kemik mineralizasyonunda öst-

rojenlerin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. En az iki tip östrojen reseptörünün (α ve β) osteoblastik ve kondrosit aktiviteyi uyardığı, büyüme hormonunun da etkisiyle kemik büyüme plağında hipertrofik ve proliferatif etki yaparak periostal yüzeyi geliştirdiği bildirilmiştir (Chanetsa vd., 2000).

8. DÜNYADA VE TÜRKİYEKİ DURUM

Hormon ve benzeri maddelerin kullanılmasında uluslararası bir mütabakat yoktur. Hayvanlarda gelişmeyi artırıcı hormonların kullanımı konusunda Avrupa Birliği, ABD ve Dünya Ticaret Organizasyonu (WTO) ortak bir karara varamamışlardır. Sadece stilben grubu anabolik maddelerin kullanımı tüm ülkelerde yasaklanmıştır (Lamming, 1987).

Kanada ve ABD et üretimini arttırmak amacıyla gelişimi uyarıcı hormonların kullanımını kabul etmiştir. Kuzey Amerika' da 1960 yılından itibaren testosteron, progesteron ve estradiol 17 β gibi doğal hormonlar ile zeranol, trenbolone asetat (TBA), melenogestrol asetat (MGA) gibi sentetik hormonlar yaygın olarak kullanılmıştır. Zeranolün kullanımı Kanada' da 1973 yılında onaylanmıştır. Amerika ve Kanada' nın yanısıra Avustralya, Yeni Zelanda, Japonya, Güney Kore, Filipinler, Güney Afrika, Meksika, Latin Amerika Ülkeleri' nde de hormonların terapötik ve verim artırıcı olarak kullanılmaları onaylanmıştır (Anon, 2000c; Leonard, 1998).

Avrupa ülkelerinde 1981 yılları öncesinde hayvanlarda gelişmeyi uyarıcı hormonların kullanımı konusunda ortak bir politika bulunmamaktaydı. Belçika ve Yunanistan' da bu hormonların kullanımına asla izin verilmemiş, İtalya' da 1961, Danimarka' da 1963, Almanya' da 1977, İrlanda' da 1985 yılından itibaren kullanımları yasaklamıştır. Fransa, İspanya, İngiltere ve Hollanda' da ise melenogestrol asetat hariç bu hormonların kullanımına izin verilmiştir. 1980 yılında Avrupa tüketici organizasyonu karsinojenik olarak bilinen diethylstilbestrolün yasal olmayan kullanımı nedeniyle dana eti tüketimini boykot etmiş ve bunun sonucu 1 Ekim 1980 yılında diethylstilbestrolün kullanımı yasaklanmıştır. Avrupa ülkeleri arasında ortak bir mütabakata varmak amacıyla 31 Temmuz 1981 tarihinde Avrupalı 22 bilim adamı İngiltere' den Prof. Dr. G.E. Lamming başkanlığında toplanmış ve oluşturulan Avrupa Ekonomik Topluluğu Konseyi 81/602/EEC direktifleri doğrultusunda hormonlar ve tayrostatik etkiye sahip maddelerden stilbenler ile bunların türevleri, tuzları ve esterlerinin hayvanlarda verim artırılması amacıyla kullanılmasının yasaklanmasını kabul etmiş, fakat doğal hormonlardan estradiol 17 β , testosteron ve progesteronun kullanılmasına izin vermiş, küf kökenli hormon benzeri etkiye sahip zeranol, trenbolone asetat (TBA) ve melenogestrol asetat (MGA) gibi ksenobiotikler hakkında karar alınmasında görüş birliğine varamamıştır. Kesin bir görüşe varmak amacıyla Avrupa Birliği 1988 yılında 85/649/EEC kararıyla üye ülkelerde zeranol dahil, tüm anabolizan etkili kimyasalların kullanımını yasaklamış ve bu karar

1 Ocak 1989 tarihinde yürürlüğe girmiştir (Anon, 2000c; Lamming, 1987; Leonard, 1998).

WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA), Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Food (CC/RVDF) tarafından 1 Aralık 1987 tarihinde melenogestrol asetat hariç beş hormonun (estradiol 17 β , progesteron, testesteron, zeranol, trenbolone asetat) ruhsatlı olarak kullanılması onaylanmıştır. Gelişmeyi uyaran üç doğal hormon (estradiol 17 β , progesteron, testesteron) için kabul edilir günlük alım miktarlarını belirlemeye gerek yokken, zeranol ve trenbolone asetat için bu değerlerin bilinmesi gıda güvenliği açısından önemli görülmüştür. U.S. Food and Drug Administration (FDA) estradiol 17 β , progesteron, testesteron, zeranol, trenbolone asetatın sığırlarda gelişmeyi arttırıcı olarak kulak derisi altına uygulanmasını onaylamış buna ilaveten melenogestrol asetatında da ağırlık artışı sağlamak amacıyla kullanılmasını onaylamıştır (Anon, 1997a; Anon, 1999; Leonard, 2000).

ABD, Kanada ve Avrupa Birliği ülkeleri arasındaki bu görüş farklılıkları tartışmalara yol açmıştır. ABD, insanların büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan protein ihtiyacının karşılanmasında kasaplık hayvanlarda gelişimi uyarıcı hormonların uygun bir şekilde, yasal bekleme sürelerine uyulması şartıyla kullanılmasında bir sakınca görmemiştir. ABD'inde bu hormonların endüstride kullanılması ekonomik bir rekabete neden olmuştur. Bununla birlikte endüstride güçlü diğer rekabetçiler Avustralya, Yeni Zelanda, Arjantin, Uruguay gibi ülkelerin de gelişimi arttırıcı hormonların kullanımını onaylaması bu ülkeler arasında ekonomik alışverişin devamını sağlamıştır. Buna karşın Avrupa Birliği gelişimi hızlandırıcı hormon ve benzeri maddelerin tümünün kullanımını insan sağlığına riskli olabileceği kanısıyla yasaklamıştır. ABD ve Kanada başta olmak üzere bu hormonları kullanan ülkeler ile et ve et ürünleri ithalatını da kesmiştir. Avrupa Birliği'nin böyle bir tutum almasındaki nedenler arasında insan sağlığını tehdit eden BSE, Creutzfeldt-Jacob hastalığı ve *E. coli* salgınları, 1980 yılında İtalya'da patlak veren hormon skandalı ve bu konularda Avrupa Birliği'nin daha duyarlı olması yer almaktadır. Bu görüş farklılığı tartışmasında Dünya Ticaret Organizasyonu (WTO) ABD ile aynı çizgide yer almış, Avrupa Birliği'nin gelişmeyi hızlandırıcı hormonların yasaklanması görüşünü, insan sağlığına zararlarına ilişkin yeterli bir kanıt ileri süremediklerinden dolayı reddetmiştir (Anon, 2000c).

Türkiye'de 07.08.1989 tarihinde T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nün 6 nolu genelgesi ile AB'de olduğu üzere bu maddelerin kullanımı yasaklanmıştır (Saraç vd., 1999; Anon, 2000b). Türk Gıda Kodeksinde ise zeranolün kabul edilebilir tolerans düzeyleri sığır etinde 0.002 ppm, sığır karaciğerinde 0.01ppm, böbrek, süt ve yumurtada ise 0 olarak bildirilmiştir (Anon, 1997b).

9. ZERANOL TAYİNİNDE KULLANILAN LABORATUVAR METODLARI

Zeranol tayininde kullanılan laboratuvar metodları arasında; ince tabaka kromatografisi (TLC), gaz kromatografisi (GC), kütle spektrometrisi (MS ve GC-MS), immunoassay (IA), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yer almaktadır.

Bunlardan ince tabaka kromatografisi; hızlı, ucuz, güvenilir, IA, HPLC, GC-MS ve diğer metodlarla analiz yapmadan önce tarama yapmak için oldukça uygun bir metoddur. Et ve idrar numunelerinde çok sayıda anabolizanı aynı anda tayin edebilir. Hassasiyeti 1-3 ppb'dir. Gaz kromatografisi; hem tek başına hemde kütle spektrometrisi ile birlikte kullanılabilen hassas, güvenilir bir metoddur. Kütle spektrometrisi ile kullanılabilirdiğinden resmi analiz metodu olarak uygundur. Yalnız gaz kromatografisinde tek pikler halinde ayrılabilen hormonların türevleri toplanıp tekrar analize alınmazlar. Halbuki HPLC ile pikleri tek tek toplayıp bir başka metod ile analiz etmek mümkündür. Gaz kromatografisinin hassasiyeti 20 ppb'dir. Immunoassay metodu; anabolizan maddelerin yenilebilir hayvan dokularında tayini için en hassas metodlar içindedir. Fakat IA ile anabolizan kalıntılarını aynı numunede kromatografik metodlarda olduğu gibi tek analizle teşhis etmek mümkün değildir. Şüpheli numunelerin GC-MS ile teyidi tavsiye edilmektedir. Bu yöntemde kullanılan antikorlar tek anabolizana özgü olduğundan bir analizde bir hormon tayin edilebilir. Karaciğer dokusunda hassasiyeti 0.05 ppb'dir. Yüksek performanslı likit kromatografisi; hem anabolizan maddelerin tek tek kantitatif tayininde hem de çeşitli anabolizanların birbirlerinden ve numunedeki diğer kontamine edici maddelerden saflaştırılmasında kullanılan bir metoddur. Elektrokimyasal dedektörler kullanılarak hayvansal dokulardan zeranol ve metabolitleri 5 ppb hassasiyetle tayin edilebilmiştir. Bu yöntemde sonuçlar GC-MS ve LC-MS ile teyit edilebilmektedir. Ayrıca HPLC birden fazla anabolizan maddeyi tayin edebilmek için RIA tekniği ile birlikte kullanılabilir (Anon, 1989; Baldwin vd., 1983; Ryan, 1976).

10. SONUÇ

Kasaplık hayvanlarda yemden yararlanma ve canlı ağırlık artışı sağlamak amacıyla zeranol vb. anabolik maddelerin bilinçsizce yüksek dozlarda kullanılması, yasal bekleme sürelerine uyulmaması sonucu bu hormonlar ette kalıntı bırakmakta ve bu etleri tüketen çocuklarda erken cinsel olgunluğa ulaşma, jinekomasti, erkeklerde testislerde atrofi, feminizasyon, libido, spermatojenез ve testesteron salgısında durma, erişkin kadınlarda endometriumda hiperplazi, menstral siklusun düzeninde bozukluklara yol açmaktadır. Bu nedenlerle Avrupa Birliği ülkeleri ve Türkiye'de zeranol vb. anabolik maddelerin kullanımı yasaklanırken, ABD'de bu hormonun kabul edilebilir günlük alım miktarı ile maksimum kalıntı düzeyleri dikkate alınmak koşuluyla kullanılmasına izin verilmiştir.

KAYNAKÇA

- Akıllı, A. (1995). Türkiye’de üretilen et ve mamullerinde (pastırma, sucuk) dietilstilbestrol ve zeranol kalıntıları. *Etlik Vet. Mikrobiol. Derg.* 8 (1), 127-146.
- Akıllı, A. (1996). Gıdalarda veteriner ilaç ve anabolizan maddelerin kalıntı düzeylerinin tespiti. Gıdalarda katkı, kalıntı ve bulaşanların izlenmesi. *T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Kuruma Kontrol Genel Müdürlüğü Yayınları.*
- Anon (1989). Hormon ve benzeri maddelerin hayvancılıkta verimi artırıcı olarak kullanılması. *Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu. 17 Mayıs, İhtisas Komisyonu Toplantısı.*
- Anon (1997a). European ban on hormone treated cattle rejected by WTO. Food and Agriculture Organizations. [<http://www.fao.org/News/1997/970601>]. Erişim tarihi: 21.09.2000.
- Anon (1997b). Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. *T.C. Resmi Gazete*, 16 Kasım 1997, 23172:143.
- Anon (1999). A primer on beef hormones. [<http://www.fas.usda.gov/itp/polcy/hormone2.htm>]. Erişim tarihi:29.08.2000.
- Anon (2000a). Consumer concerns about hormones in food. [<http://www.cfe.cornell.edu>]. Erişim tarihi:18.09.2000.
- Anon (2000b). The hormone case: Background and history. [<http://www.plant.uoguelph.ca/riskcomm/archives/fsnet>]. Erişim tarihi:21.09.2000.
- Anon (2000c). Revalor-H case study. [http://www.nrtee.trnee.ca/eng/programs/health/Revalor-H_e.htm]. Erişim tarihi:18.09.2000.
- Anon (2000d). Sub-grup of the veterinary products committee. [http://www.vmd.gov.uk/Old%20VMD/%20web/20pages/finalrep_1099.htm]. Erişim tarihi: 06.08.2000.
- Baldwin, R.S., Williams, R.D. ve Terry, M.K. (1983). Zeranol: A review of the metabolism, toxicology and analytical methods for detection of tissue residues. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 3(1), 9-25.
- Boutibonnes, P. ve Loquet, C. (1979). Antibacterial activity DNA attacking ability and mutagenic ability of the mycotoxin zeralenon. *Int. Res. Comun. Syst. Med. Sci.* 7, 204.
- Calkins, C.R., Clanton, D.C., Berg, T. J. ve Kinder, J.E. (1986). Growth carcass and palatability traits of intact males and steers implanted with zeranol or estradiol early and throughout life. *J. Anim. Sci.* 62, 625-631.
- Castaldo, D.J., Jones, J.E. ve Maurice, D.V. (1990). Growth and carcass composition of female turkeys implante with anabolic agents and fed high protein and low protein diets. *Arch. Tierernahr.* 40(8), 703-712.
- Chanetsa, F., Hillman, L.S., Thomas, M.G. ve Keisler, D.H. (2000). Estrogen agonist (Zeranol) treatment in castrated male lamb model: Effects on growth and bone mineral accretion. *J. Bone Mineral Res.* 15(7), 1361-1367.
- Cordle, M. K. (1988). USDA regulation of residues in meat and poultry products. *J. Anim. Sci.* 66, 413-433.
- Cross, H.R. ve Bryers, S.M. (1987). Zeranol incurred tissue study using implant and IV delivery in cattle. *Unpublished report from Texas A&M University, College Station, Texas, U.S.A. Submitted to FAO by United States Department of Agriculture, Washington, D.C.*
- Dixon, S.N., Russell, K.L., Heitzman, R.J. ve Mallinson, C.B. (1986). Radioimmunoassay of anabolic agent zeranol. V. Residues of zeranol in the edible tissues, urine, faeces and bile of steers treated with Ralagro. *J.Vet. Pharmacol. Therap.* 9, 353-358.
- Egan, C.L., Wilson, L.L., Drake, T.R., Henning, W.R., Mills, E. W., Meyer, S. D. ve Kenison, D. C. (1993). Effect of different doses of zeranol on growth, hemoglobin and carcass traits in veal calves. *J. Anim. Sci.* 71, 1081-1087.
- Erdinç, H., Başpınar, H. ve Şener, E. (1986). Meradaki süttten kesilmiş ramliç erkek kuzularına ralgro implantasyonunun canlı ağırlık artışına etkisi. *U.Ü. Vet. Fak. Derg.* (5-6), 131-133.
- Ergun, H. (1988). Hormon ve hormon benzeri anabolik ajanlar. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.* 35 (2-3), 353-363.
- FAO (1988). Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *Food and Nutrition Paper* 41, Rome.
- Gray, D.G., Unruh, J.A., Dikeman, M.E. ve Stevenson, J. S. (1986). Implanting young bulls with zeranol from to four slaughter ages: III. Growth performance and endocrine aspects. *J. Anim. Sci.* 63, 747-756.
- Gülyüz, F., Aksoy, A., Uğraş, S. Türel, İ. ve Dağoğlu, G. (1996). Zeranol ve 19-nortestesteron’un (nandrolon) Akkaraman ırkı erkek kuzuların genital organlarına etkisi üzerine histopatolojik incelemeler. *Y.Y.Ü., Sağlık Bilimleri Derg.* 2(1-2), 6-11.
- Hidy, P. H., Baldwin, R. S., Greasham, R. L., Keith, C. L. ve McMullen, J. R. (1977). Zeralenon and

- some derivatives: Production and biological activities. *Adv. Appl. Microbiol.* 22, 59-82.
- Hufstedler, G.D. ve Greene, L.W. (1995). Mineral and nitrogen balance in lambs implanted with zeranol. *J. Anim. Sci.* 73(12), 3785-3788.
- Jansen, E.H.J.M., Van Den Berg, R.H., Zomer, G., Enkelaar Willemsen, C. ve Stephan R.W. (1986). A chemiluminescent immunoassay for zeranol and its metabolites. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 9, 101-108.
- Lamming, G.E. (1987). Scientific report on anabolic agents in animal production. *Vet. Rec.* 24, 389-391.
- Lang, B.A., Vermousek, I., Simickova, M., Cernoch, M., Nekulova, M., Pacovsky, Z. ve Jerthar, A. (1997). Phylloid breast tumor and three steroid hormone receptors. *Neoplasma* 44 (1), 53-57.
- Leonard, W. C. (1998). The WTO dispute between The United States and European Union involving growth-promoting hormones: An abbreviated history. *American Meat Institute* 24 June.
- Lindsay, D.G. (1985). Zeranol a nature identical oestrogen. *Food Chem. Toxicol.* 23(8), 767-774.
- Moran, C., Prendivile, D.J., Quirke, J.F. ve Roche, J.F. (1990). Effects of oestradiol, zeranol or trenbolone acetate implants on puberty, reproduction and fertility in heifers. *J. Reprod. Fertil.* 89(2), 527-536.
- Olsen, M., Mirocha, C.J., Abba, H.K. ve Johansson, B. (1986). Metabolism of high concentrations of dietary zeralenon by young male turkey poults. *Poult. Sci.* 65(10), 1905-1910.
- Pompa, G., Montesissa, C., Di Lauro, FM., Fadini, L. ve Capua, C. (1988). Zeranol metabolism by subcellular fractions from lamb liver. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 11(2), 197-203.
- Powell, M.R., Kaps, N., Lamberson, W.R. ve Keisler, D.H. (1996). Use of melengestrol acetate based treatments to induce and synchronize estrus seasonally anestrous ewes. *J. Anim. Sci.* 74(10), 2292-2302.
- Prichard, D.L., Marshall, T.T., Hargrove, D.D. ve Olson, T.A. (1989). Effects of creep feeding, zeranol, implants and breed type on beef production: II. Reproductive development and fat deposition in heifers. *J. Anim. Sci.*, 67, 617-623.
- Rhind, S.M., Zygoiannis, D., Doney, J.M., Leslie, L.D. ve Hart, I.C. (1984). Effect of zeranol implant and dietary supplement on growth rate, endocrine status and blood metabolic levels of growing lambs at pasture. *Anim. Product.* 39(2), 269-276.
- Rico, A.G. (1984). Carcinogenic potential of estrogens in breeding. *Food Addit. Contam.* 1(2), 95-100.
- Ryan, J.J. (1976). Chromatographic analysis of hormone residues in food. *J. Chromatogr.* 127, 53.
- Saraç, B. M., Zerrin, M. ve Altunçul, V. (1999). Deneysel zeranol enjeksiyonunun tavşanlardaki kan tablosu üzerine etkisi. *Bornova Vet. Kont. Araşt. Enst. Derg.* 24 (38), 11-14.
- Sawyer, G. J., Casey, R. H. ve Barker, D. J. (1987). Growth response of steer calves treated with zeranol oestradiol 17 β or progesterone - oestradiol benzoate implants before and after weaning. *Aust. Vet. J.* 64 (2), 371-374.
- Sel, T., Kırvar, E., Karagül, H. ve Salmanoğlu, B. (1996). Türkiye' nin çeşitli bölgelerinde danalara ait dışkı örneklerinde Radioimmunoassay (RIA) ile Zeranol ve Trenbolan tayini. *Türk Vet. Hek. Derg.* 8(1), 23-25.
- Staigmiller, R.B., Brownson, R.M., Kartchner, R.J. ve Williams, J.H. (1985). Sexual development in beef bulls following zeranol implants. *J. Anim. Sci.* 60 (2), 342-351.
- Sundlof, S. F. ve Strickland, C. (1985). Zeralenon and zeranol: Potential residue problem in livestock. *Vet. Hum. Toxicol.* 28(3), 242-250.
- Şanlı, Y. (1989). Et üretiminin tavukçulukla ilişkileri: Anabolik hormon, *Çiftlik Dergisi* 66.
- Unruh, J. A., Gray, D. G. ve Dikeman, M. E. (1986). Implanting young bulls with zeranol from birth to four slaughter ages: I. live measurements, behavior, masculinity and carcass characteristics. *J. Anim. Sci.* 62, 279-289.
- 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, Genova.
- Wiggins, J. P., Rothenbacher, H., Wilson, L. L., Martin, R. J., Wangness, P. J. ve Ziegler, J. H. (1979). Growth and endocrine responses of lambs to zeranol implants: Effects of preimplant growth rate and breed of sire. *J. Anim. Sci.* 49 (2), 291-297.
- Yılmaz, B. (1999). *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*, Feryal Matbacılık, Ankara.



1975 yılında Samsun'da doğdu. İlk öğrenimini Samsun, orta ve lise öğrenimini Konya'da tamamladıktan sonra 1993-1998 yılları arasında Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakülte-sinde okudu. 1998-2003 yılları arasında aynı fakültenin Besin Hijyeni ve Teknolojisi

Anabilim Dalı'nda doktora eğitimini tamamladı. 2003 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı'na yardımcı doçent olarak atandı. Halen aynı fakültede yardımcı doçent olarak görev yapmaktadır.