

HAYVANSAL ÜRETİMDE GELİŞMEYİ HIZLANDIRICI MADDELER  
VE SAKINICALARI

**Sezai Kaya\***

**Growth promoters in animal production and their hazardous effects to human health**

**Summary:** *In this article, growth promoters that have been widely used in animal production for the promotion of the growth rate were reviewed. Growth promoters include anabolic hormones and hormone-like substances having anabolic action, antibacterials and other chemicals used for this purpose. Growth promoters increase the rate of growth in animals by stimulating protein synthesis and accretion, as in anabolics, or by providing the treatment of sub-clinical infections, as in antibacterials, or by modifying the ruminal fermentation, like monensin. Anabolics may increase the growth to the extent of about 25 percent, according to age, species of animal used. Effectiveness of antibacterials in this respect was about 10 to 15 percent. Along with these useful action, growth promoters have also hazardous effects on the human consumers. One of the most important is the residue problem. In addition, occurrence of resistant bacteria emerging from the excessive and unproper use of antibacterials is also considerably important.*

*The purpose of this article is to mention certain pharmacological properties and the ways of application of the growth promoters and to discuss possible harmful effects of such type of applications on human health and to give information for the control and limitation of residues of growth promoters.*

**Özet:** *Bu derleme kapsamında, hayvansal üretimde gelişmeyi hızlandıran olarak kullanılan maddeler incelendi. Bu amaçla kullanılan başlıca maddelerin etki şekilleri ile uygulamalarından sağlanan yararları değerlendirildi. Bu tür uygulamaların insan sağlığı üzerinde doğurabileceği olumsuz etkiler tartışıldı.*

\* Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Bilim Dalı. Ankara.

## Giriş

Artan dünya nüfusununa bağlı olarak, daha fazla miktarda ve kalitede hayvansal kaynaklı besinlerin üretilmesi de zorunlu olmaktadır. Bilimsel düzeyde elde edilen bilgilerin saha uygulamalarına yaylaştırılma ile bugün hayvancılık sektöründe et, süt ve yumurta üretiminde nitelik ve nicelik yönünden önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu başarıda, hayvansal üretimi etkileyen beslenme ve seleksiyon için öngörülen kriterler yanında, besisi ve verim performansını artıran gelişmeyi hızlandırıcı maddelerin kullanıma girmeleri de çok önemli rol oynamıştır. İlk kez 1940'lı yılların sonuna doğru uygulamaya giren ve bugün gelişmiş ve bir ölçüde de gelişmekte olan ülkelerde, hemen hemen tüm hayvancılık sektöründe, kullanılması kaçınılmaz hale gelen gelişmeyi hızlandırıcı maddelerin en çok yararlanılanları anabolizan hormon ve hormon benzeri maddelerle antibakteriyel ilaçlardır. Ayrıca, çeşitli kimyasal maddelere, rumen fermentasyonu değiştiricilerine ve bazan da trankilizer ilaçlara başvurulmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Gelişmeyi hızlandırıcı maddeler

Anabolizan Hormonlar	Antibakteriyel maddeler	Spesifik olmayan kim. maddeler	Rumen Ferm. Değs.	Trankilizerler
<i>Endojen Steroidler</i> -17 $\beta$ -estradiol -Progesteron -Testosteron <i>Eksojen Steroidler</i> -Estradiol benzoat. -Estradiol monopalmitat -Testosteron propionat -Trenbolon asetat <i>Steroid yapılı olmayan sentetik maddeler</i> -Dietilstilbestrol -Hekzostrol -Dienoestrol diasetat -Zeranol (Rezorsilik asit lakton) Büyüme hormonu Tiroksin vb.	<i>Antibiyotikler</i> Penisilinler, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, basit-rasin, streptomisin, gentamisin, gramisidin, neomisin, oleandomisin, eritromisin, flavomisin, klindamisin, linkomisin, vankomisin, spektinomisin, virginyamisin, tilosin v.s. <i>Sulfonamidler</i> <i>Nitrofuronlar</i> Nitrovin, furazolidon v.s. <i>Nitroimidazoller</i> Dimetridazol ve metronidazol <i>DDVP</i>	Bakır Kobalt Arsanilik asit ve Sodyum arsenilat Vitamin-A	Monensin	Rezerpin, hidrokksizin, perfenazin, klorpromazin promazin

Daha fazla hayvansal besin üretebilmek amacıyla, bugün artık gelişmeyi hızlandırıcı maddelerin kullanılmasının gerekliliği tartışılmamaktadır. Ancak, anılan bu maddelerin kullanılmasından kaynaklanan toplum sağlığını ilgilendiren sakıncaları da çok iyi bilinmektedir. Şöyleki, anabolizan madde kalıntılarını içeren besinleri tüketenlerde cinsiyet karakterlerinde değişiklikle oluşabileceği, hayvanlara uzun süre yem katkı maddesi halinde antibakteriyel maddelerin verilmesi sonucunda çeşitli bakteri türlerinde ilaçlara dirençli suşların ortaya çıkabileceği ve artıkların hayvansal ürünlere yansmasıyla da yaygın boyurlu kirlenme olgusu şekillenebileceği belirtilmiştir(30).

### 1. Anabolik hormonlar

Anabolik maddeler canlıda nitrojen tutulmasını artırarak protein sentezini uyaran bileşikler olarak tanımlanabilir. Hemen hepsi de hormon ya da hormon benzeri maddelerdir. Steroid yapıli erkeklik ve dişilik hormonları ile steroid bir yapı göstermeyen östrojenik etkili bileşikler bu grup içine girer. Klinisyen ve endokrinolojist açısından anabolikler kimyasal yönden sadece testosteron ve 19-nortestosteron'a akraba veya bunlardan türetilen steroidleri kucaklar (14, 22). Ayrıca, büyüme hormonu, tiroksin ve insülin gibi bazı hormonlar da anabolik olarak kullanılabilirler (22).

Seks hormonları olarak sınıflandırılabilen anabolik maddeler kimyasal yapılarına göre üç alt grupta toplanabilirler (Tablo 1). İlk grupta yer alanlar ağız ya da parenteral olarak dışardan uygulandığında, endojen hormonlara benzer bir yol izleyerek metabolize edilirler; biyolojik olarak daha az etkin metabolitlere çevrildikten sonra, başta gaita ile olmak üzere, idrarla atılırlar. Vücuda yabancı eksojen steroidler ya endojen steroidlerin basit esterleridir (estradiol benzoat ve testostern propiyonat) ya da steroid yapıda yapılan bazı temel değişiklikler sonucu elde edilen maddelerdir (trenbolon asetat gibi). Canlı vücudunda ester bağının parçalanmasından sonra söz konusu bileşikler de endojen steroidlere benzer metabolik yol izlerler. Steroid bir yapı göstermeyen anabolik bileşikler vücutta ya hiç metabolize edilmezler ya da önemsiz derecede metabolize edilirler(14).

Anabolik maddeler nitrojen retensiyonu sağlayarak protein sentezini artırırılar. Bu etkilerinin mekanizması henüz tümüyle aydınlatılmamıştır. Ancak kas proteinlerinin sentezlenme hızını fizyolojik olarak transkripsiyonal düzeyde etkilediklerine inanılmaktadır. Kabul

edildiğine göre, tüm steroid hormonların etkileri hedef hücrede sitoplazmik hormon-reseptör kompleksinin şekillenmesi, bunların hücre çekirdeğine nakledilmesi, transkripsiyon ve sonuçta translasyonun artırılması safhalarından oluşmaktadır. Transkripsiyonun düzeyi ve şekillenen translasyon ürünlerinin miktarı ve çeşitleri hormona özgüdür. Sekonder cinsiyet organlarında cinsiyet hormonlarına özgün reseptörlerin gösterilmesi, reseptör yoğunluğu ve hormon duyarlılığı arasında ilişkiyi ifade eden "hedef hücre" kavramına önder olmuştur. Ancak, tek bir hücrede bir cinsiyet reseptörünün aynı zamanda bulunduğu anlaşılması ve reseptör turnoveri üzerindeki bilgi birikimi sonucu bu görüş terk edilmiştir. Reseptör içeriği bakımından son derece fakir ve böylece hedef organ durumunda olmayan çizgili kas gibi dokular reseptörlerle aracılık edilen steroid hormonların etkilerine son derece duyarlı oldukları saptanmıştır. Ratların kalça kasında prostattaki dihidrotosteron reseptörlerinin aynı olmayan çok az sayıda testosteron reseptörlerinin bulunduğu belirlenmesi bu görüşü desteklemekte ve reseptör çeşitliliği konusuna yeni bir bakış açısı getirmektedir (8).

Yukarıda belirtildiği gibi sitoplazmik hormon-reseptör kompleksinin hücre çekirdeğine girmesinden sonra, karakteristik metabolik değişiklikler görülür. RNA polimeraz etkinliği, spesifik mRNA ve bazı spesifik ancak bilinmeyen proteinlerin sentezlenme hızı artar. Protein ve nükleik asitlerin sentezinde meydana gelen değişiklikler karmaşık ve henüz tümüyle aydınlatılamamıştır. (12). Başta östradiol olmak üzere steroid hormonlar plazma membranının geçirgenliğini, ve substratın hücreye girişini artırmaktadırlar (8).

Anabolik maddelerin uygulanmasından sonra insan ya da hayvanlarda görülen etkileri şu şekilde sıralayabiliriz: Vücutta nitrojen tutulmasında artış, potasyum, sodyum, fosfor, kükürt ve klor iyonlarının tutulması ve tüm bu etkiler sonucu ağırlık artışı. Anabolik maddenin uygulanması durdurulduğunda, sodyum, klor ve su vücuttan hızla, fosfor ve potasyum daha yavaş olarak atılır, buna karşılık depolanmış nitrojen haftalarca kalır (12).

Anabolik etkili steroidler etki özellikleri bakımından androjenik, östrojenik veya progesterojeniktirler. Sığırlarda gelişmeyi hızlandırıcı olarak en fazla testosteron ya da 16 -nortestosterona akraba ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık başvurulan bileşikler trenbolon asetat, testosteron propiyonat, östradiol benzoat ve östradiol monopal-

mitat'tır. Ayrıca hekzostral, dietilstilbestrol, dienocetrol, melengestrol ve zeranol gibi steroid yapı göstermeyen östrojenik etkileri yanında, özellikle anabolik etkileriyle belirginleşen sentetik bileşikler de sıklıkla kullanılan maddelerdir (7,9,10,11,14,17,25,33).

Doğal ya da sentetik hormon veya hormon benzeri maddeler ağız yoluyla verilebildikleri gibi, tablet şeklinde, kulak arkasındaki deri altına dikme "implantation" şeklinde de uygulanırlar (3) Ayrıca, yeme katılarak da verilebilirler (19). Anabolik bileşikler hayvanlarda canlı ağırlık artışını ortalama olarak % 25 artırabilmeleri yanında, yemden yararlanmayı da önemli ölçüde yükseltirler. Canlı ağırlıktaki artış daha kaliteli karkas ve daha az yağ artışı şeklindedir. Çünkü, hormonlar metabolizmayı kas ve kemik şekillenmesi ve yağ depolarının harcanması yönünde değiştirirler. Zira, kas ve kemik dokunun sentezi için gereken enerji miktarı aynı ağırlıktaki yağın sentezlenmesi için gerekenden daha azdır ve karkastaki su oranı vücut yağındakinden daha fazladır. Bunun sonucu, belli bir miktarda verilen besin maddesi hormon uygulanan hayvanlarda, uygulanmayanlara göre daha fazla canlı ağırlık artışı sağlayacaktır (19).

Değişik araştırmacılar tarafından anabolik bileşiklerle yapılan çok sayıdaki çalışmadan burada ayrı ayrı bahsetmektense, bu çalışmaların belirli özelliklerinin tablollaştırılarak verilmesi daha yararlı olacağı inancındayım (Tablo 2).

### **Anabolik hormon kullanımının sakıncaları**

Hayvansal üretimde gelişmeyi hızlandırıcı olarak anabolik maddelerin kullanılmasından ileri gelen en önemli sakınca, hayvanların yenilebilir dokularında kalıntı bırakmaları sorunudur. Bunun doğal bir sonucu olarak, böyle besinleri tüketenlerin cinsiyet karakterlerinde bozukluk ve değişiklikler görülmesi beklenilebilir.

Doku kalıntılarının oluşumu, uygulanan maddenin vücuttan atılma hızı yanında, uygulama şekli, formülü ve kesim öncesi yasal bekleme süresi gibi faktörlere bağlılık gösterir. Hayvanlara ilaç uygulaması öngörülen şekillerde yapıldığında, uygulama alanı dışında, nicel olarak dokulardaki hormon kalıntıları, nanogram düzeyinde duyarlılığı olan radio-immüno assay yöntemlerle ortaya konulabilecek ölçüde düşüktür (14). Radio-traser teknik kullanarak Sharp ve Dyer (27) 72 mg Zeranol'un uygulanmasından 65 gün sonra et sığırlarının karaciğer, böbrek ve yağ dokusunda ilaç kalıntısı bulamamışlardır. Rumsey

Tablo 2: Gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan hormon ve hormon benzeri maddelerin uygulamaları ve sağlanan canlı ağırlık değerleri

Kullanılan bileşik	Hayvan	Doz ve uygulama süresi	Canlı ağırlık kazancı (%)	Literatür
Hekzoestrol	Kuzu	15 mg/ hayvan/ 90 gün	27	19
Hekzoestrol (H) + Trenbolon asetat (TBA)	Boğa	45 mg H + 300 mg TBA/ hayvan/ 90 gün	12	10
Östradiol + Progesteron	Et sığırı	20 mg östradiol benzoat + 200 mg progesteron/ hayvan/ 120 gün	23	17
Zeranol (Z)	Et sığırı	36 mg/ hayvan/ 58 gün	2.3	
Zeranol + TBA	Et sığırı	36 mg Z + 300 mg TBA/ hayvan/ 65-70 gün	3.2	
17 $\beta$ -östradiol + TBA	Et sığırı	20 mg 017 $\beta$ + 140 mg TBA/ hayvan/ 65-71 gün	6.1	25
17 $\beta$ östradiol + TBA	Et sığırı	20 mg 017 $\beta$ + 140 mg TBA/ hayvan/ 65-71 gün sonra tekrar	7.4	
Zeranol + TBA	Et sığırı	36 mg Z + 300 mg TBA/ 65-70 gün sonra tekrar	7.3	
TBA	Koyun	40 mg/ hayvan/ 60 gün	29	11

ve ark. (26) 30 mg dietilstilbestrol uyguladıktan 56 gün sonra kesilen sığırların karaciğerinde 0.5 ppb'den az kalıntı bulunduğunu belirlemişlerdir. Yüz kırk mg TBA ve 20 mg 17  $\beta$ -östradiol uygulanan ve 70 gün sonra kesilen süt danalarından elde edilen çeşitli doku ve organ örneklerinde belirlenen TBA / 017  $\beta$  düzeyleri ppb olarak şu şekilde sıralanmıştır (14): kas 0.09 / 0.12; karaciğer 0.38 / 0.91; böbrek 0.28 / 0.43 ve yağ 0.48 / 0.46.

Anabolik madde uygulanan hayvanlardan sağlanan ve kalıntı ihtiva eden et ve ürünlerinin tüketiciler yönünden önemi ne olabilir? Bunu bir örnekle açıklayabiliriz. TBA dikkate alındığında, kadınlarda erkekleşmeye neden olabilen androjenik etkinlik ile menstrual siklusta bozukluklar ve erkeklerde spermatogenezisin inhibisyonuna önder olabilen antigonadotropik etkiler görülebilir. Çocuklarda blüg çağına ulaşma gecikebilir. Sıralanan bu istenilmeyen etkilerin insanlarda günde 5-7 mg TBA alınmasıyla görülebileceği hesaplanmıştır (22). Erkeklerde sentetik östrojenik etkili bileşikler feminizasyon yanında,

vücutta sodyumun alıkanulmasına ve dolayısıyla ödem oluşmasına yol açabileceği gösterilmiştir. Uzun süre hormon kullanmaya bağlı olarak gonadlarda gelişmeme ve ovaryum kistleri meydana gelebilir. Memelerin gelişmesi bozulur ve ineklerde yüksek oranda güç doğum görülebilir (3) Diğer yandan, karkasta bulunan sentetik östrojenik hormon benzeri madde kalıntılarının karsinojenik olduklarının gösterilmesi, halk sağlığı yönünde çok önemli bir sakınca teşkil eder. Bundan dolayı, diestilstilbestrol uygulanan hayvanlardan sağlanan etlerde ilaç kalıntısı bulunmasına izin verilmemektedir (19).

Yukarıda özet halinde verilen anabolik madde kullanımının doğurabileceği yan etkileri ve ilaç kalıntılarını en az düzeye indirmek veya tümüyle önleyebilmek için gelişmiş ülkelerde kullanılması gerekli hormon miktarı ve uygulama şekli çok iyi bir şekilde belirlenmiş ve hayvansal besinlerde bulunmasına izin verilen düzeyleri çok sıkı şekilde denetlenmektedir. Bugün için en geçerli önlem, hayvanların ilaç uygulandıktan sonra her madde için ayrı ayrı olarak belirlenen yasal bekletme süresi dolmadan kasaplık olarak değerlendirilmemeleridir. Söz konusu yasal bekletme süresi TBA için 60-65, zeranol için 70 ve hekzoestraol için 90 gün olarak belirlenmiştir (3).

## 2. Antibiyotikler ve diğer antibakteriyel ilaçlar

Doğal olarak mikroplar tarafından meydana getirilen ve çoğu sentetik olarak da hazırlanan, bakterilerin çoğalmasını önleyen ya da onları öldürebilen antibakteriyel ilaçlar beşeri ve veteriner hekimlikte hastalıkların sağıtılmasında veya önlenmesinde kullanılırlar. İlk kez 1949 yılında bazı antibiyotiklerin az miktarlarda yeme katılarak verildiklerinde, domuz ve piliçlerde büyümeyi hızlandırdıkları anlaşılmıştır (19). Bundan sonra, çok sayıda antibakteriyel madde gelişmeyi hızlandırıcı özellikleri bakımından denenmiş ve başlıcaları Tablo 1 'de verilmiştir.

Rasyonla az miktarlarda alınan antibakteriyel maddelerin hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı etkilerinin mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir. Çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre (15, 19) birçok görüş ileri sürülmüştür. Buna göre, antibakteriyel maddelerin anılan etkileri tek değil birçok mekanizmayla etkimlerinin bir sonucu olduğunu göstermektedir. Antibakteriyel maddelerin gelişmeyi hızlandırıcı etkileri bir ölçüde tedavisel etkinliklerinden kaynak-

lanmaktadır ve 1. sub-klinik enfeksiyonlara neden olan bakterilerin etkinliklerini önleyerek ya da azaltarak; 2. hayvanın gelişme hızını yavaşlatabilen toksinler oluşturan bakterileri yok ederek; 3. bilinen veya bilinmeyen besin maddelerini sentezleyen bakterilerin gelişmesini stimüle ederek; 4. besin maddelerini sağlamak için konakçı ile yarışmaya giren bakterilerin gelişmesini azaltarak ve 5. barsakların emme kapasitesini artırarak etkidiklerine inanılmaktadır (19). İyi bir bakım ve beslenme uygulanan mikropsuz hayvanlarda anılan bu maddelerin gelişmeyi hızlandırıcı etkileri görülmemekte veya çok önemsiz bir düzeyde kalmakta olduğu belirlenmiştir (5,15). Bu da anılan maddelerin etkilerinin farmakolojik etkinlikleri sonucu olduğunu göstermektedir.

Kanatlılarda antibakteriyel maddelerin etkisi çevre şartlarına göre önemli derecede değişir. Yukarıda da belirtildiği gibi hijyenik şartlar altında anılan etki düzeyi düşüktür. İnfekte barınaklarda tutulan kanatlılarda, bu tür medikasyonlar gelişme hızını ve yemden yararlanmayı yaklaşık % 10 oranında artırabilmektedir. Belli şartlarda piliç rasyonlarındaki 1 mg / kg gibi son derece düşük düzeydeki antibiyotik yoğunlukları ile büyüme hızı anlamlı derecede artırılabilir. Yumurtadan yeni çıkan civcivlere verildiğinde, ilaçlı rasyonun etkisi bir kaç gün içinde görülebilir ve bu etki bir veya ikinci hafta sonunda en üst düzeye ulaşır. Etki yaşla azalır. Hندی palazlarında antibakteriyel madde uygulamasından daha başarılı sonuçlar alınmakta ve bunlarda büyüme hızı ortalama % 15 oranında artırılabilir (19).

Antibakteriyel maddelerin etkisi sığırlarda basit mideli hayvanlardan farklıdır. Bu nedenle, 8 haftalıktan önce yani rumeni etkinlik kazanmamış hayvanlara uygulandığında, antibakteriyel medikasyondan iyi sonuç alınmaktadır. Sindirime yardımcı olan bakterilerin etkinlikleri baskı altına alındığından, bu dönemden sonra yapılan uygulama zararlı da olabilmektedir. Buna karşılık, antibakteriyel maddelerin düşük kaliteli rasyon verilen hayvanlarda proteinlerin metabolize edilmesine ve nişastanın sindirilmesine yardımcı oldukları belirtilmiştir (13, 19). Antibakteriyel madde uygulamasıyla genç danalarda elde edilen gelişme oranı % 5 -25 arasında değişmektedir (19). Gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan çeşitli antibakteriyel ilaçların uygulama şekilleri ile miktarlarına ilişkin bazı örnekler Tablo '3' de özetlenmiştir.



### Antibakteriyel maddelerin kullanılmasından ileri gelen sağlık sakıncaları ve bazı sınırlamalar

Verimi artırmak amacıyla, uzun süre düşük düzeylerde verilen antibakteriyel maddelere karşı hayvanlarda çeşitli türden bakterilerde dirençli suşlar ortaya çıkabilmekte ve kalıntılarının et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlere geçmesiyle de geniş boyutlu besin kirlenmesi görülebilmektedir (18, 24). Ortaya çıkan dirençlilik durumu

Tablo 3. Gelişmeyi hızlandırıcı ve yemden yararlanmayı artıran bazı antibakteriyel maddelerin uygulama şekli ve miktarları

İlaç	Hayvan	Doz, uygulama şekli ve süresi	Literatür
Basitrasin	Kanath	4-55 mg/ kg yem	
	Et sığırı	35 mg/ hayvan/ gün	
Klortetra siklin	Dana	25-70 mg/ hayvan/ gün	3,5
	Et sığırı süt ineği	350 mg/ hayvan/ gün	
	Et sığırı	11 mg/ kg Can. Ağ/ gün/ 60 gün	
	Kanath	10-25 mg/ kg yem	4
Klortetra siklin + Sulfamethazin	Et sığırı	350 mg/ hayvan/ gün + 350 mg/ hayvan/ gün	
Monensin	Et sığırı	5-30 mg/ kg yem	
Monensin + Tilosin	Et sığırı	10-30 mg monensin + 10 mg tilosin/ kg yem	
Neomisin baz	Dana-sığırı	70-140 mg/ kg yem	3
	Buzağı	50-140 mg süt replaseri	
Oksitetrasiklin	Buzağı (12 haftalı liğa kad.)	0.11-0.22 mg/ kg Can.Ağ./ gün	4
	Buzağı	25-75 mg/ hayvan/ gün	
	Kanath	10-25 mg/ kg yem	
Penisilin	Kanath	2-10 mg/ kg yem	
Tilosin	Kanath	25 mg/ kg yem	5
	Sığır	8-10 mg/ kg yem	3
	Sığır	60-90 mg/ hayvan/ gün	

antibiyotiklerden birine karşı olabileceği gibi, aralarında yapısal benzerlik bulunan veya tümüyle farklı kimyasal yapıda olupta, benzer şekilde etkileyen diğer ilaçlara karşı da “çapraz dirençlilik” şeklinde görülebilmektedir (30, 31). Bu durumun doğal bir sonucu olarak, antibakteriyel ilaçların etkinliklerinin azalacağı veya tümüyle etkisiz kalacakları kaçınılmaz olacaktır, insan ve hayvanlarda karşılaşılan çok sayıda sistemik ve yerel enfeksiyöz hastalıkların eldeki ilaçlarla tedavi imkanı giderek ortadan kalkmaktadır. Nitekim Orta ve Güney Amerika ülkelerinde karşılaşılan tifo ve dizanteri salgını örneklerinde olduğu gibi, dirençli bakterilerden ileri gelen enfeksiyon hastalıklarının tedavisi son yıllarda hekimliğin karşılaştığı en zor problemlerden birisi haline gelmiştir (30). Diğer yandan çoğul dirençli bakterilerin hayvanlardan insanlara, özellikle hayvan bakıcıları ve veterinerlere, geçebilme olasılığı önemli sağlık sorunu doğurmaktadır (28, 32). Bugün, hayvanlarda R-faktörü taşıyan patojenik bakterilerin ortaya çıkış sıklığı arttığı ve aynı durumun insanlarda da söz konusu olduğu bilinmektedir. (18). Tüm bu olumsuz etkilerin doğal bir sonucu olarak gerek insan ve gerekse hayvanlarda karşılaşılan bazı hastalıklar sağıtıma artık cevap vermemekte ve bulunan bir ilacın uygulanma ömrü kısa süreli olmaktadır. Ayrıca, bu tür dirençli bakterilere çeşitli et ve süt ürünlerinde de rastlanmıştır (16, 20).

Antribakteriyel madde kullanımının doğurduğu önemli bir diğer konu kalıntı sorunudur. Gelişmeyi hızlandırıcı veya sağıtıcı amaçla kullanılan antibakteriyel maddelerin çoğu kasaplık hayvanlarda kesim öncesi yasal bekletme süresine uymama, ilacı önerilenden fazla ve uzun süre verme, ilaçlı yem ve suyu birlikte verme ve bazı yedirme hataları sonucu hayvanların etleri ile süt ve yumurtalarında kalıntı bırakırlar (1,2, 21, 24). Hayvansal besinlerde bulunabilen etkin antibakteriyel madde ve toksik metabolitlerinin akut ve kronik toksisite-leri henüz tümüyle aydınlatılabilmiş değildir. Ancak, başta penisilin olmak üzere, pek çok antibakteriyel madde çeşidinin tüketicide eozinofili, antibiyotik ateşi ve anafilaktik şoka kadar gidebilen değişik derecede allerjik reaksiyonlara neden olmakta, aplastik anemi ve diğer hematolojik bozukluklar ile karaciğer, kemik iliği ve böbrek üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Diğer yandan, kirlilik halinde sürekli biçimde alınan antibakteriyel madde artıklarının sindirim sistemindeki mikroflorayı olumsuz yönde etkileyebileceği ve bazı vitamin yetersizlikleri ile sindirim bozukluklarına yol açabileceği de bilinmektedir. Ayrıca, sütle atılan antibakteriyel madde artıklarının fermentas-

yon işlemini bastırabilmesi nedeniyle, süt endüstrisinde ekonomik kayıplara yol açabileceği ifade edilmiştir (23, 30).

Gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan antibakteriyel maddelerin yukarıda kısaca verilen olumsuz etkilerini önleyebilmek için gelişmiş ülkelerde yemlere katılması gerekli ilaç düzeyleri ile hayvansal besinlerde bulunmasına izin verilen miktarlara çok sıkı şekilde denetlenmektedir. Hazırlanan yasa ve yöntemliklerle hemen her çeşit antibakteriyel ilaç için maksimum katılma oranı ile hayvansal besinlere geçebilen ve tüketiminde sakınca görülmeyen tolerans limitleri belirlenmiştir (30). Örneğin, A.B.D.'nde Besin ve İlaç İdaresi yenilebilir hayvansal dokularda klor- ve oksitetrasiklin için, sırasıyla, 1 ve 4 ppm düzeyinde kalıntı bulunmasına izin verirken, bu tür besinlerde kloramfenikol kalıntısı bulunmasına müsaade edilmemektedir. (23). Sulfonamidler için söz konusu değer 0.1 ppm'dir. (24). Yenilebilir hayvansal dokulardaki ilaç kalıntılarının önlenmesi ve kontrolü için çeşitli yollara başvurulmaktadır. Kalıntı analiz laboratuvarları aracılığı ile, düzenli bir biçimde, hayvansal besinler analiz yapılarak sakıncalı şekilde kirlenmiş olanların tüketimine izin verilmemektedir. Diğer bir uygulama şekli de, ilaç uygulanan hayvanların belirli bir süre bekletildikten sonra kasaplık olarak değerlendirilmeleridir. Uygulanan diğer bir önlem ise, tüm antibakteriyel ilaçları "yem katkı maddesi" ve "sağıtıcı" olarak kullanılanlar diye ikiye ayırarak sadece sağıtımda kullanılanlara karşı dirençli bakterilerin ortaya çıkış insidensini düşük seviyede tutmak suretiyle, enfeksiyon hastalıklarının sağıtımında başarı şansı yüksek tutulmaya çalışılmaktadır (19, 30).

### 3. Spesifik olmayan kimyasal maddeler

Antibakteriyel maddeler ve anabolizan hormonlar kullanılmaya başlanmadan önce bakır, kobalt ve arsenik gibi maddeler az miktarlarda yemlere katılarak gelişmeyi hızlandırmak için kullanılmaktaydı.

*Arsenikli bileşikler*: Arsenikli bileşikler veteriner hekimlikte hayvanların genel görünüş ve performansını düzeltmek amacıyla uzun süredir tonik olarak kullanılmaktadır. Söz konusu etkinliği bulunan veya bu amaçla kullanılan başlıca arsenik bileşikleri arsanilik asit (p-amino fenilarsonik asit), sodyum arsanilat ve 3-nitro-4-hidroksifenil arsonik asit'tir. Anılan bileşiklerin etki mekanizmaları bilinmemekle beraber, barsak mikroflorası üzerine yararlı etkilerinden ileri geldiği sanılmaktadır (19). Arsenikli bileşikler gelişmeyi hızlandırıcı

olarak kanatlı yemlerine genellikle 100 ppm yoğunlukta katılırlar. Uygulamada arseniğin dokularda yüksek derecede birikebileceği gözden uzak tutulmamalı ve 0.25 ppm'den fazla kalıntı içerenlerin tüketimine izin verilmemelidir (29).

*Bakır sülfat* : Bakır sülfat yeme 250 ppm düzeyinde yada % 0.1 oranında katılarak, özellikle domuzlarda, yemden yararlanmayı artırmak ve gelişmeyi hızlandırmak için kullanılır (3, 19).

*Kobalt oksit* : Özellikle büyüme dönemindeki kuzularda, depo tabet halinde, kobalt eksikliği bulunan bölgelerde kullanılır (3).

*Vitamin A* : Et sığırlarına (225-3450 kg'lık) rasyonla günde 20000 İ.Ü. miktarda verilen vitamin A canlı ağırlık kazancını % 16-18, yemi değerlendirme % 8-11 oranında artırabilmektedir (16).

#### 4. Rumendeki fermentasyonu değiştirebilen maddeler

Ruminantlarda kaba olmayan besinlerin ete çevrilmesi basit mideli hayvanlara göre daha zayıftır. Bu durum kısmen rumendeki bakteriyel floranın besinleri sindirerek uçucu yağ asitlerinin, mikrobiyal protein ve gazların oluşumu sonucu enerji kaybından ileri gelmektedir. Meydana gelen asetat, propiyonat ve butirat gibi primer yağ asitleri ruminantlar tarafından enerji için kullanılırlar. Fermentasyon esnasında karbon dioksit ve metan gibi gazlar da şekillenir, ancak bunlar değerlendirilemez ve dolayısıyla enerji kaybı sözkonusu olur. İşte rumen fermentasyonu değiştiricisi, hayvanın total enerji teminini artıracak şekilde rumen fermentasyonunu değiştirebilen bir madde olarak tanımlanır. Böyle bir maddenin etkisi ile propiyonat oluşumu artırılarak, daha fazla ATP meydana getirilir. Buna karşılık asetat ve butirat şekillenmesi ve dolayısıyla hidrojen oluşumu ve sonuçta bunun karbon dioksitle birleşerek metan şekillenmesi ve enerji kaybı önlenerek, hayvanın karbonhidratlardan oluşan enerjiyi daha etkin biçimde kullanması sağlanır. *Streptomyces cinnamomensis* isimli mikroorganizmadan elde edilen Monensin isimli antibiyotik, sodyumlu tuzu halinde ve premiks şeklinde, antibakteriyel ve antikoksidial etkilerine ilaveten, rumen fermentasyonu değiştiricisi olarak kullanılmaktadır. Monensin'in etkisi altında propiyonat oluşumu artarken, metan şekillenmesi azalır. Metabolik fekal enerji kaybı ve otlanırken enerji harcanması azalır. Yemle 25 ppm düzeyinde verilen monensin ağırlık kazancını % 3.7 ve yemi değerlendirmeyi de % 10.3 oranında artırabilmektedir (3).

## 5. Trankilizerler

Bu bileşikler normal olarak tedavide sakinleştirme, çevreye ilginin azaltılması, sinirliliğin yatıştırılması ve dolayısıyla hareket-sizlik sağlamak amacıyla kullanılırlar. Gelişmeyi hızlandırıcı etkilerinin anılan bu farmakolojik etkilerinin doğal bir sonucu olarak, enerji kaybının azaltılması ile olduğuna inanılmaktadır (19).

### Literatür

1. **Biehl, L.G., Bevil, R.F., Limpoka, M. and Koritz, G.D.** (1982): *Sulphamethazine residues in swine*. J. Vet. Pharmacol. Therap., 4:285-290.
2. **Blair, R.** (1983): *Update on Canadian regulations governing drugs and growthpromoters in animal feeds*. Feedstuffs, 55: 15-19.
3. **Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.** (1982): *Veterinary applied pharmacology and therapeutics*. 4 th ed. Bailliere Tindall. London.
4. **British Veterinary Codex** (1965): *The pharmaceutical press*. London.
5. **Bunyan, J., Jeffries, L., Sayers, J.R., Gulliver, A.L. and Coleman, K.** (1977): *Antimicrobial substances and chick growth promotion: the growth promoting activities of antimicrobial substances, including fifty-two used either in therapy or as dietary additives*. Br. Poult. Sci., 18: 283-294.
6. **Daghir, N.J. and Hariri, N.N.** (1977): *Determination of arsenic residues in chicken eggs*. J. Agr. Food Chem., 25: 1009-1010.
7. **Fabry, J., Renaville, R. and Burny, A.** (1983): *Feedlot performance: composition of beef cattle anabolized with trenbolone acetate-zeranol or trenbolone acetate-oestradiol or diethylstilboestrol or dexamethazone*. J. Anim. Sci. (Abst. 147), 57, Suppl. 1, 192.
8. **FAO/WHO Symposium** (1975): *FAO/WHO symposium on the use of anabolic agents in animal production and its public health aspects* Food and Agriculture organization of the united nations. Rome.
9. **Galbraith, H.** (1980): *The effects of trenbolone acetate on growth, blood hormones and metabolites and balance of beef heifers*. Anim. Prod., 30:389-394.
10. **Galbraith, H.** (1982): *Growth, hormonal and metabolic response of postpubertal entire male cattle to trenbolone acetate and hexoestrol*. Anim. Prod., 35: 269-276.
11. **Galbraith, H., Macvinish, L.J., Sulieman, R.H. and Topps, J.H.** (1983): *Growth, body composition and steroid concentration in female sheep implanted with trenbolone acetate*. J. Anim. Sci. (Abst. 149), 57, Suppl. 1, 193.
12. **Goodman, A.G., Goodman, G.S. and Gilman, A.** (1980): *The pharmacological basis of therapeutics*. 6 th ed. Macmillan Publishing Co., Inc. New York.
13. **Göğüş, A.K.** (1967): *Hayvan besleme bilgisi*. A. Ü. Basımevi. Ankara.

14. **Hoffmann, B. and Korg, H.** (1976): *Metabolic fate of anabolic agents in treated animals and residue levels in their meat.* In: **Lu, F.C. and Rendel, J.** (ed.) "anabolic agents in animal production" Environmental quality and safety. Suppl. Vol. V, 181-191.
15. **Jeffries, L., Coleman, K. and Bunyan, J.** (1977): *Antimicrobial substances and chick growth promotion: comparative studies on selected compounds in vitro and in vivo.* Br. Poul. Sci., 18:295-308.
16. **Jones, L.M.** (1972): *Veterinary pharmacology and therapeutics.* 3 rd ed. Iowa state Univ. press, Amcs, Iowa, USA.
17. **Kahl, S., Bitman, J. and Rumsey, T.S.** (1978): *Effects of synovex-s on growth rate and plasma thyroid hormone concentration in beef cattle.* J. Anim. Sci., 46: 232-237.
18. **Lehman, R.P.** (1972): *Implementation of recommendations contained in the report to the commissioner concerning the use of antibiotics in animal feed.* J. Anim. Sci., 35: 1340-1341.
19. **Mc Donald, P., Edwards, R.A. and Greenhalgh, J.F.D.** (1973): *Animal nutrition.* 2 nd ed. Oliver and Boyd. Edinburgh. London.
20. **Moorhouse, E.C., O'Grand, M.F. and O'Conner, M.F.** (1969): *Isolaton from sausages of antibiotic-resistant Escherichia coli with R-factors.* Lancet 2: 50-52.
21. **Mussman, H.C.** (1975): *Drug and chemical residues in domestic animals.* Fed. Proceeding 34: 197-201.
22. **Neumann, F.** (1976): *Pharmacological and endocrinological studies on anabolic agents.* In: **Lu, F.C. and Rendel, J.** (ed.) "Anabolic agents in animal production". Environmental quality and safety Suppl. Vol. V. 253-264. George Thieme Publishers. Stuttgart.
23. **Nouws, J.F.M.** (1981): *Tolerances and detection of antimicrobial residues in slaughtered animals.* Arc. für Lenbensmittelhyg., 32: 103-110.
24. **Penumarthy, L., Trabosh, H.M., Clark, G.M., Conrey, J.S., Rader, W.A. and Spaulding, J.E.** (1975): *Sulfa drug residues in uncooked edible tissues of cattle, calves, swine and poultry.* Feedstuffs, 47: 19-20.
25. **Roche, J.F. and Davis, W.D.** (1983): *Effect of re-implanting anabolic agents on liveweight and carcase weight of beef cattle.* Vet. Resc., 112:79-81.
26. **Rumsey, T.S., Oltjen, R.R. and Kozak, A.S.** (1974): *Implant absorption, performance and tissue analysis for beef steers implanted with diethylstilbestrole and fed on all-concentrate diet.* J. Anim. Sci., 39:1194.
27. **Sharp, G.D. and Dyer, I.A.** (1972): *Zearalanol metabolism in steers.* J. Anim. Sci., 34: 176.
28. **Smith, H.W.** (1969): *Transfer of antibiotic resistance from animal to resident E. coli in the alimentary tract of man .* Lancet 1: 1174-1176.
29. **Süren, L.** (1977): *Untersuchungen über arsenrückstände bei schlach tschweinen nach füttening von arsanilasäure.* Inaugural Dissertation, Fachbereich Triermedizin, Munchen.
30. **Şanlı, Y.** (1984): *Besinlerimizdeki antibiyotik artıkları.* Bilim ve Teknik. Cilt 17, Sayı 195: 29-31.
31. **Von de Heever, L.W.** (1972): *Antibiotic resistance and R-factors in Escherichia coli from calves, meat and milk.* J.S. Afr. Vet. Med. Ass., 43: 71-75.
32. **Von Houweling, C.D. and Kingma, F.J.** (1969): *The use of drugs in animals raised for food.* J.A.V.M.A., 155:2197-2200.
33. **Woody, H.D., Miyat, J.A., Young, A.W. and Bullard, H.R.** (1982): *Effect of monensin and estraidol implant in performance of grazing steers.* J. Anim. Sci. (Abst. 869), 55:475,