

BÜYÜME VE GELİŞMEYİ HIZLANDIRICILAR

Prof.Dr. Emine BAYDAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı

- 1950'lerin ortalarından itibaren DES (diethylstilboestrol) ve heksoestrol, ABD ve Birleşik Krallık'ta, sığırlara yem katkı maddesi veya implant olarak artan şekilde uygulanmış ve diğer tür maddelerin de kullanımı yavaş yavaş gündeme gelmiştir.
- Genel olarak, böyle bir tedavi, günlük ağırlıkta % 10-15 artış, yemin değerlendirilmesinde iyileşme, karkas kalitesinde yağ oranında düşüş, kas oranında artış ile sonuçlanmıştır. Böylelikle üretilen proteinin birim ağırlığı başına gereken enerji miktarında önemli bir azalma olmuştur ve bunun ekonomik sonuçları büyük olmuştur.
- Ancak, bu hormonların kullanımındaki artış endişeleri de beraberinde getirmiştir. İlk olarak 1973'te ABD'de DES'in kanserojen etkisinden dolayı kullanımı yasaklanmıştır. Deneysel çalışmalar DES'in kanserojen etkisini gösterirken, ette bu maddenin kalıntılarından kaynaklı insanlarda kaydedilmiş risklerin olmadığı da vurgulanmaktadır.

- Hayvan üretiminde doğal hormonlar kullanıldığında, «sıfır tolerans kalıntı seviyesi» iddiaları anlamlı değildir, çünkü bu bileşikler, tedavi edilmiş olsun ya da olmasın tüm hayvanların dokularında olduğu kadar vücut sıvılarında da saptanabilir ve oldukça değişken konsantrasyonlarda meydana gelir.
- Hormonal aktiviteye sahip diğer maddeler için durum farklıdır. Bununla birlikte, kalıntı seviyeleri aşırı derecede düşük olduğunda, bu bileşiklerin bazılarının hayvansal protein üretiminde sahip olduğu tartışmasız olumlu etkilere karşı potansiyel riskleri tartmak makuldür.
- Kullanılan hormonlar hayvanlarda da feminizasyon, yükselmiş kuyruk başı gibi vücut yapısında bazı değişikliklere neden olduğu kaydedilmiştir.

- Tüketicilere önemli bir risk oluşturmadan, yemin yüksek kalitede insan gıda ürünlerine dönüşümünün arttırılmasıyla verimliliğin sağlanması, dünya çapında hayvancılık üreticilerinin önemli bir hedefidir.
- Büyümeyi teşvik eden (destekleyen) maddeler, yem kullanımını ve çiftlik hayvanlarının büyümesini geliştirmek için yemlere takviye şeklinde eklenen veya enjeksiyon şeklinde uygulanan maddelerdir.
- Hayvan yetiştiriciliğinde yetiştirme boyutunu etkileyen iki önemli faktör **beslenme** ve **genetik** durumudur.
- Sığır üreticileri büyüme oranlarını arttırmak ve genel verimliliği ve ürün kalitesini arttırmak, hayvan yeminin ete dönüşümünü iyileştirmek için büyüme destekleyicileri kullanır.
- En yaygın olarak uygulanan büyüme destekleyici yem katkı maddeleri, **anabolik implantlar** (hem östrojenik hem de androjenik), **sığır somatotropini**, **Beta-agonistler**, **antimikrobiyaller** ve **probiyotiklerdir**.

• **STEROİD HORMONLAR**

- Genel olarak, hormonlar tedavi edilecek hayvanlarda eksik olan hormonu yerine koyma amacıyla kullanılırlar.
- Ayrıca hızlı büyümeyi teşvik için de çiftlik hayvanlarında kullanılırlar.
- Besi ve süt veren hayvanlarda verimi artırmak amacıyla doğal ve sentetik (eksojen) hormon kullanımı söz konusu olmuştur.
- Ancak, doğal hormonların elde edilmesi zor olduğundan daha çok sentetikleri kullanılmıştır.
- Doğal hormonlar **östradiol (östrojen), progesteron ve testosteron** ve bunların sentetik alternatifleri **zeranol, melengestrol asetat ve trenbelon asetat** Kanada'da Veterinary Drugs Directorate (VDD) tarafından sığır yetiştiriciliğinde uygun görülmüştür.
- Ancak FDA buzağılara uygulanmasına izin vermemektedir.

Hormonların büyüme ve gelişmeyi hızlandırıcı etkileri;

- Yağı azaltarak et kalitesini artırma,
- yemden yararlanmayı artırma (az yemle daha hızlı büyüme),
- sığır büyüme hormonu ile birlikte enjekte edildiği zaman İneklerde laktasyon periyodunu uzatma,
- endojen östrojen üretimi ve büyümenin hızlandırılması şeklindedir.

Dişiler normal olarak östrojen üretir, bu nedenle androjenlerin, örneğin **trenbolon asetatin** (TBA) uygulanmasından daha iyi sonuçlar elde edilir. Östrojenler üreme amacıyla tutulacak hayvanlarda kullanılmamalıdır. İmplant doğru yerleştirilmeli ve doğru doz uygulanmalıdır.

Anabolik hormonlar büyümeyi teşvik etmek amacıyla **im enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.**

Anabolik androjenler kas hücresi zarındaki reseptör bölgeleri için glukokortikoidlerle yarışır. Glukokortikoidler dokular üzerinde katabolik bir etkiye sahip olduğundan, kas hücrelerinden yer değiştirmeleri katabolizmayı azaltacaktır. Tek başınaya göre, TBA ve östradiol-17 β ile kombine edildiğinde daha fazla boğalarda plazma toplam tiroksin konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya neden olduğu bildirilmektedir.

Endojen steroidler

- Bir hayvanın cinsiyeti ve olgunluğu, büyüme hızını ve vücut kompozisyonunu etkiler.
- Gıda hayvanlarında anabolik amaç için kullanılan steroidale bileşikler **östradiol-17 β** , **progesteron** ve **testosteron**dur. Bunlar “klasik” steroid seks hormonlarıdır.
- Bu bileşikler ya serbest formda ya da esterleri şeklinde, esas olarak propiyonik ya da benzoik asit şeklinde kullanılırlar. **Esterleştirme genellikle vücuttaki bileşiklerin yarılanma ömrünün % 40 ila 50 oranında uzamasına neden olur.**
- Karaciğerde hızlı konjugasyon ve metabolik dönüşüm nedeniyle oral yoldan uygulandığında düşük biyoyararlanım gösteren doğal hormonlar, bu nedenle subkutan implantasyon yoluyla uygulanırlar.

- **Östradiol-17 β** , doğal hormondur. Compudose adıyla piyasaya çıkarılmıştır. Kulak arkasına implant halinde uygulandığında yaklaşık 200 gün etkinlik sağlar. Buzakılarda % 5-%16 arasında ağırlık kazancı sağlar.
- 17 β -östradiolün tam bir kanserojen olarak kabul edilmesi gerektiğine dair önemli yeni kanıtlar olduğu belirtilmektedir. Hem tümörü başlatan hem de tümörü teşvik eden etkiler uygular.
- Östrojenler östrojen reseptörüne (ER) bağlanır ve ardından hücre proliferasyonunda rol oynayan genlerin transkripsiyonel regülasyonu ile kanser hücresi büyümesini uyarır. Östrojen varlığına bağlı kanserler arasında meme, endometriyal ve yumurtalık kanseri bulunur.

- **Sığır somatotropini (BST)**, sığırların hipofiz bezinden sentezlenen bir hormondur. Bu hormon bir proteindir, insülin benzeridir, fakat seks hormonları veya kortizol gibi steroid değildir. Laktasyon sırasında BST vücut yağını enerji temini için mobilize eder. Bu enerji doku sentezinden ziyade süt üretimi için kullanılır. BST süt üretimini %0-15 oranında artırmaktadır. Besi hayvanlarında ise yağsız et üretimi yönünde etkili olur.

Testosteron

- **Finaplix S** olarak çıkarılmıştır. İçinde 140 mg **trenbelon asetat** vardır. Belirtilen yıllarda ilaç prospektüsünde geri çekilme periyodu gerekmediği vurgulanmıştır.
- Periferik dolaşımda 1-5 ng/mL konsantrasyonlarda güçlü bir anabolik etki gösteren testosteron, çiftlik hayvanlarında kendi başına bir anabolik madde olarak kullanılmaz, çünkü uzun süre mevcut dağıtım sistemleriyle etkili fizyolojik konsantrasyonları sağlamak çok zordur (100 güne kadar).
- Genellikle sıkıştırılmış bir tablet implantında **20 mg estradiol benzoat (EB) ile birlikte propiyonat formülasyonu şeklinde kullanılır**; sıkıştırılmış peletteki en büyük rolü östradiol salım hızını yavaşlatmak olarak düşünülmektedir.
- Kandaki yüksek konsantrasyonlarda, testosteron erkek cinsel davranışını (örn. Saldırganlık ve diğer) indükler, ancak bu etkiler kulağa uygulanan sıkıştırılmış peletler (1 ng / mL) tarafından sağlanan konsantrasyonlarda görülmez.
- 20 mg EB ve 200 mg progesteron kullanımından kaynaklanan davranış, 20 mg EB ve 200 mg testosteron propionat kullanımından sonra görüldenden farklı değildir.

- Boğalar, öküzlere göre % 8 -% 12 daha hızlı büyür, daha iyi yem verimine sahiptir ve daha zayıf karkaslar üretir.
- Boğaların üstün performansı, testislerde üretilen steroidlerden kaynaklanır (esas olarak testosteron değil, aynı zamanda ruminantlarda da anabolik olan ve nispeten büyük miktarlarda üretilen estradiol).
- Testosteron veya fizyolojik olarak aktif metabolitlerinden biri, kastaki reseptörlere bağlanır ve amino asitlerin protein sentezine daha fazla dahil edilmesini uyarır, böylece yağ dokusunda eşzamanlı bir artış olmadan kas kütlesini arttırır.
- Öte yandan östradiol, büyüme hormonunu arttırmak için somatotropik eksenin uyarılması ve böylece insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı proteinlerin modülasyonu ile IGF-1 üretimi ile de etki edebilir.

Progesteron

- Çiftlik hayvanlarında progesteronun anabolik olduğunu gösteren kesin veriler yoktur. Başlıca kullanımı, sıkıştırılmış pelet implantlarından estradiol salınımını yavaşlatmaktır. **Synovex** adıyla **progesteron (200 mg)+östradiol benzoat (20 mg) kombinasyonu şeklinde** kullanılmıştır. Bu preparat sadece boğalarda kullanım için önerilmektedir. Otlayan boğalarda %10-14 kazanç sağlar
- Doğal olarak üretilen endojen steroidler oral olarak aktif değildir, fizyolojik etkiler için kandaki estradiol ve nanogram testosteron konsantrasyonları gerektirir ve tedavi edilen hayvanların davranışlarını geçici olarak etkileyebilir.
- 5–100 pg/mL kan konsantrasyonlarında geviş getiren hayvanlarda güçlü bir anabolik etki yapan estradiol, bir kulak implantı olarak, sıkıştırılmış tabletler veya silastik kauçuk implantlar şeklinde uygulanır. Estradiol sıkıştırılmış tabletler olarak formüle edildiğinde, genellikle yüksek enerjili bir diyetle beslenen besi hayvanlarında (sığır) ikinci bir steroid (genellikle androjenik steroid testosteron, TBA veya progesteron) ile uygulanır.

- Sıkıştırılmış formülasyonlardan hormonların salınması iki fazlıdır, yerleştirme işleminden 2-7 gün sonra (taban çizgisinden 50-100 kat daha fazla) nispeten hızlı bir dağılım ve ardından sonraki 30-100 gün içinde daha yavaş bir salım (hızı-taban çizgisinden daha büyük) görülür.
- Hormon konsantrasyonları 80-100. güne kadar kademeli olarak azalır.
- Silastik kauçukta formüle edilen östradiolün, implant forma göre etkisi daha uzundur. Salım paterni yerleştirildikten sonra 2-5 gün boyunca plazma östrojen konsantrasyonunda kısa ömürlü bir artış, ardından stabil ancak daha az bir artış (taban çizgisinden 5-10 kat daha büyük) görülür. İmplantın etkili ömrünün sonuna doğru, kontrol hayvanlarında bulunan östradiol konsantrasyonlarında kademeli bir düşüş vardır.
- Östradiol, tek başına, azot retensiyonunu artırarak öküzlerde büyüme oranını % 10 -% 20, yağsız et içeriğini % 1 - % 3 ve yem verimliliğini % 5 - % 8 arttırır. Düveler ve danalarda da anabolik etkileri olmakla birlikte en iyi etki iğdiş edilmiş boğalarda (**öküz**) görülür.
- Kuzularda ise androjenlerle birlikte daha iyi çalışır.
- Domuzlarda anabolik bir ajan olarak etkili değildir.

Table 1. Guidelines for currently approved implants for suckling beef calves and stocker cattle.

Implant trade name	Marketing company	Active ingredient(s)	Target animal	Estimated payout period
Implus-C® or Calf-oid®	UpJohn Co.	100 mg progesterone 10 mg estradiol benzoate	Suckling beef calves up to 400 lbs.; not for use in calves less than 45 days old or calves intended for reproduction	100 - 140 days
Component-C®	VetLife, Inc.	100 mg progesterone 10 mg estradiol benzoate	Steer and heifer calves up to 400 lbs.; not for use in calves less than 45 days old or bull calves intended for reproduction	100 - 140 days
Synovex-C®	Ft. Dodge Animal Health	100 mg progesterone 10 mg estradiol benzoate	Steer and heifer calves up to 400 lbs.; not for use in calves less than 45 days old or bull calves intended for reproduction	100 - 140 days
Ralgro®	Schering-Plough Animal Health	36 mg zeranol	Steer and heifer calves; weaned steers and heifers; not for use in calves less than 30 days old or bull calves intended for reproduction	70 - 100 days
Compudose®	VetLife, Inc.	25.7 mg estradiol	Suckling steers; weaned steers and heifers; not for replacement heifers	170 - 200 days
Encore®	VetLife, Inc.	43.9 mg estradiol	Suckling steers; weaned steers and heifers; not for replacement heifers	400 days
Component-H®	VetLife, Inc.	200 mg testosterone 20 mg estradiol benzoate	Heifers over 400 lbs.; not for replacement heifers	100 - 140 days
Component-S®	VetLife, Inc.	200 mg progesterone 20 mg estradiol benzoate	Steers over 400 lbs.	100 - 140 days
Implus-H®	UpJohn Co.	200 mg testosterone 20 mg estradiol benzoate	Heifers over 400 lbs.; not for replacement heifers	100 - 140 days
Implus-S®	UpJohn Co.	200 mg progesterone 20 mg estradiol benzoate	Steers over 400 lbs.	100 - 140 days
Synovex-H®	Ft. Dodge Animal Health	200 mg testosterone 20 mg estradiol benzoate	Heifers over 400 lbs.; not for replacement heifers	100 - 140 days
Synovex-S®	Ft. Dodge Animal Health	200 mg progesterone 20 mg estradiol benzoate	Steers over 400 lbs.	100 - 140 days
Revalor-G®	Hoechst-Roussel Agri-Vet Co.	8 mg estradiol 40 mg trenbolone acetate	Weaned steers and heifers; not for replacement heifers	100 - 140 days

Eksojen steroidler (Senterik steroidler)

- Büyümeyi teşvik eden implantlar, yem verimliliğini ve büyüme oranını iyileştirmek için 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan implantların çoğu östrojenik, androjenik veya östrojenik + androjenik aktivitenin bir kombinasyonu şeklindedir.
- Ticari sentetik steroidler androjenik (TBA) veya progestojeniktir (melengestrol asetat [MGA]).
- **Melengestrol asetat** bir progestindir ve endojen östrojen üretimi ve büyüme üzerine etki eder.
- Östrojenlerden, **stilben dietilstilboestrol (DES)** ve heksoestrol türevleri yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir ve yaygın şekilde kullanılmıştır. İmplantasyonun yanı sıra oral olarak da aktiftirler. Oral olarak aktif diğer östrojenler arasında, gerçek hormonun daha yavaş metabolize olan bir türevi olan etinil-östradiol, daha yüksek aktiviteye sahiptir.

- Tamamen farklı bir yapıya sahip bir östrojen olan **zeranol**, *Giberella zeae* mantarından meydana gelen bir resorsilik asit lakton türevidir. Yani zeranol bir miko-östrojen (Zearalenon) dir. Etkisini östrojen reseptörleri üzerinden gösterir. Tek veya TBA ile kombine kullanılır. FDA tarafından Ralgro adıyla kullanımı uygun bulunmuştur. Boğalarda %10-15, gelişmekte olan ineklerde %10-12 kazanç sağlar
- Sentetik androjenler, çoğu steroid olan çok sayıda madde içerir. Bunlardan, **trenbolon asetat** (TBA) güçlü anabolik özelliklere sahiptir ve son yıllarda tek başına veya bir östrojen ile kombinasyon halinde kullanılan çok dikkat çekmiştir. Başka bir anabolik steroid, metil-testosterondur.

İstenmeyen etkileri

- Gıda değeri olan hayvanlarda kalıntısına rastlama sıklığı en fazla olan ilaçların başında, anabolik, androjenik ve östrojenik etkili büyümeyi ilerletici etkiye sahip doğal ve sentetik steroidler, zeranol, stilbenler, tirostatik hormonlar, β -adrenerjik reseptör (β A-R) agonistler ve antibiyotikler, antelmentik gibi koruyucu veya sağaltıcı amaçla kullanılan ilaçlar gelmektedir. Kronolojik olarak sığır ve kanatlı yetiştiriciliğinde 1950-1970 yılları arasında stilbenler suistimal düzeyinde kullanılmışken, 1980-81'li yıllarda danalarda yasa dışı dietilstilbestrol (DES) kullanımı, 1982-85 arasında steroidler, trenbelon ve zeranol kullanımı söz konusu olmuştur. AB, 1981'den bu yana büyüme önleyici implantlar kullanılarak üretilen sığır eti üretimini yasakladı.
- Avrupa Ekonomik Topluluğu'nun, Dünya Ticaret Örgütü tarafından "Lamming Komitesi" olarak adlandırılan kendi bilimsel uzmanları ve Kodeks Alimentarius Komisyonu tarafından tüketiciler için risk oluşturmadığına yönelik bulgulara rağmen AB yasağını sürdürdü. AB, Rusya ve Çin dahil olmak üzere bazı ülkeler, β AA'ların kullanılmasına izin veren ülkelerden sığır ve domuz eti üzerinde toplam yasak getirirken, diğer ülkeler Kodeks Alimentarius Komisyonu tarafından belirlenen bileşikler için maksimum kalıntı limitlerini (MRL) kabul etmiştir. FDA, ABD'de Kodeks standardından daha büyük bir MRL uygular.

- Bu hormonlar türlere göre bazı ufak değişiklikler göstermekle birlikte gıdalarla kalıntılar şeklinde alındığında insanlarda DA benzer etkiler oluşturacağı beklenmektedir. Ancak, tüm türlerde etkileri ortaya konmamıştır Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (US-FDA), gıdalarla alınacak kalıntıların insan vücudunda günlük sentezlenen miktarlardan çok daha düşük olduğunu ileri sürerek bunların zararlı etkilerinin oluşmayacağını bildirmiştir. Ancak, Turner sendromlu kızlardaki çalışmalar çok düşük östrojen miktarının epifizyal büyüme üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.
- Sentetik seks steroidleri ile doğal olanlar arasında bazı farklılıklar söz konusu olabilmektedir. Sentetik seks steroidler plazmadaki taşıyıcı proteine çok az bağlanırken, doğallar %98-99 bağlanmaktadır. Bu durum sentetiklerin endojenler kadar, hatta daha düşük miktarlarda bile doğallardan daha güçlü biyolojik etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.

- Diğer yandan eksojen steroidler ile doğalların metabolize edilmelerinde de farklılıklar bulunmaktadır. Bütün bu belirsizlikler hayvanlarda büyüme ilerleticisi olarak eksojen hormon kullanımınının 1981'de AB'de, 2003'de ise Türkiye de (2003/18 sayılı Teblię) ve diğer ülkelerde yasaklanmasına neden olmuştur. Bu kapsamda, AB'de oestradiol-17 β , testosteron, progesteron, zeranol, trenbolon asetat, melengestrol asetat'ın yem katkısı olarak kullanımı, Türkiye'de vurgulanan Teblię hükümleri kapsamında, stilbenler, stilben türevleri, tuzları ve esterleri, anabolizan amaçla kullanıma uygun steroidler, zeranol de dahil olmak üzere rezorsilik asit laktonların gıda değeri olan hayvanlarda uygulanmasına yasaklama getirilmiştir. Türkiye'de cinsiyet hormonları, tirostatik hormonlar, β A-R agonistler gibi maddelerin kullanımına sadece zooteknik veya tedavi amacıyla izin verilmektedir. Bu maddeler büyümeyi ve gelişmeyi teşvik edici amaçla kullanılamazlar.

ANTİMİKROBİYALLER

- **1. Antibiyotikler**

- Bir dönem antibiyotikler hayvanları hastalıklardan korumak amacıyla tedavi dozlarının altında ve hayvan kesime gidene kadar yemle kullanılmışlardır.
- Bu amaçla penisilin türevleri, tetrasiklinler, sülfonamidler, avoparsin, olakindoks, tilosin, çinko basitrasin, spiramisin, virjinamisin gibi çeşitli antibiyotikler kullanılmıştır.
- Hayvansal gıdalardaki veteriner ilaç kalıntılarından kaynaklı istenmeyen etkilerin gözlenmesi, başta AB ülkeleri olmak üzere dünya'da pek çok ülkede bunların yasal denetimlerinin yapılması ve kimi ilaçların kullanımının yasaklanması zorunluluğunu gündeme getirmiştir. Bu amaçla antibiyotikler kapsamında ilk uygulamalar 1969'da İsveç'te başlamıştır

Tablo. Yıllar itibariyle ülkeler bazında kullanımı yasaklanan ilaçlar

Yıl	Ülke	Karar
1969	İsveç	Antibiyotik büyütme faktörleri bölümsel olarak yasaklandı
1970	AB	Antibiyotik büyütme faktörlerinde geçici sınırlandırmalar <u>başladı</u>
1970	İngiltere	Penisilin ve <u>tetrasiklin</u> yasaklandı
1971	AB	<u>Tetrasiklin</u> yasaklandı
1971	İsveç	<u>Tetrasiklin</u> ve antibiyotik büyütme faktörlerinin bir kısmı yasaklandı
1986	İsveç	Antibiyotik büyütme faktörlerinin tümü yasaklandı
1997	AB	<u>Avoparsin</u> yasaklandı
1998	Hollanda	<u>Olakindoks</u> yasaklandı
1998	Danimarka	<u>Virjinamisin</u> ve antibiyotik büyütme faktörlerinin tümü yasaklandı
1998	İsviçre	Antibiyotik büyütme faktörlerinin tümü yasaklandı
1998	AB	<u>Tilosin fosfat</u> , çinko <u>basitrasin</u> , <u>spiramisin</u> , <u>virjinamisin</u> yasaklandı
1999	İngiltere	<u>Tilosin fosfat</u> , çinko <u>basitrasin</u> , <u>spiramisin</u> , <u>virjinamisin</u> yasaklandı
2006	AB	Antibiyotik büyütme faktörlerinin tümü yasaklandı
2006	Türkiye	Antibiyotik büyütme faktörlerinin tümü yasaklandı

Antibakteriyellerin büyümeyi teşvik mekanizması

Dört hipotez ileri sürülmüştür;

- (i) besinler, bakteriyel yıkıma karşı korunabilir
- (ii) ince bağırsak bariyerinin incelmesi nedeniyle besin maddelerinin emilimi artabilir
- (iii) antibiyotikler bağırsak bakterilerinin toksin üretimini azaltabilir
- (iv) subklinik bağırsak enfeksiyonlarının insidansında bir azalma olabilir

İyonoforlar

- Hayvanlarda iyonoforlar esas olarak büyümeyi teşvik etmek ve koksidiyozun önlenmesinde koksidiyostat olarak kullanılır.
- 1970'lerin ortalarından beri iyonoforlar rumen fermantasyonunu manipüle etmek, yem kullanımının verimliliğini artırmak ve büyüyen ruminantların kilo alımını arttırmak için yaygın olarak kullanılmıştır.
- İyonofor antibiyotiklerin çoğu *Streptomyces* spp. tarafından üretilir. Mikroorganizmaların doğal ürünleri ile birlikte, kimyasal olarak modifiye edilmiş birkaç iyonofor bulunur.
- Ticari olarak kullanılan veya büyüyen hayvanlarda kullanım için araştırılan iyonofor örnekleri, monensin, lasalocid, tetronasin, salinomisin, lizosellin, narasin, nigerisin, laidlomisin ve valinomisindir.

- Etkileri;
- 1) Rumen ve (veya) hayvanlarda enerji metabolizmasının verimliliğinin arttırılması;
- 2) rumende ve (veya) hayvanlarda azot metabolizmasının iyileştirilmesi ve
- 3) besleme grubu bozukluklarının, özellikle laktik asidozun (kronik) geriletilmesi şeklindedir.
- İyonofor uygulaması üzerine en tutarlı gözlem propiyonik asidin artan molar oranıdır. Bu asit ruminantlarda üretim verimliliğini artırır. İyonoforlar verimliliği farklı şekillerde geliştirir ve artırır.
- Sığırlarda metan% 12'lik bir yem enerjisi kaybını temsil edebilir. İyonoforlar bu kaybı% 30'a kadar azaltabilir. İyonoforlar ayrıca **VFA propiyonatını** arttırır ve VFA asetatını azaltır. **Propionat, sığırların glikoza dönüşmesi için en iyi VFA olarak bilinir.** Propionat, yem enerjisinden verimli kullanım için en yüksek kabiliyete sahiptir. Rumen fermantasyonundaki bu tür değişimler geviş getiren hayvanların genel üretkenlik verimliliğini arttırmalıdır.

- İyonofor antibiyotiklerden monensinin, hücre zarındaki sodyum/potasyum pompasını hızlandırmak için sodyum iyonlarının hücreye taşınmasını kolaylaştırarak bakteri üzerinde etki eder ve iyon dengesizliğine yol açar. Taşıma mekanizması adenozin trifosfat (ATP) şeklinde enerji gerektirdiğinden, Monensin'e sürekli maruz kalma hücrenin enerji kaynaklarını tüketmesine yol açabilir, bu da hücrenin ozmotik bozulması nedeniyle ölümlü sonuçlanabilir.

2. Antikoksidialler

- Koksidiozis, başta kanatlı yetiştiriciliği olmak üzere, kısmen diğer evcil hayvanlarda da sorun olan ve bir çeşit protozoonun özellikle bağırsak epitellerini tahrip etmesiyle seyreden bir hastalıktır. Yetiştiricilikte önemli kayıplara neden olduğundan yakın zamana kadar ilaçlar sağaltım dozlarının altında hayvanları hastalıktan korumak amacıyla özellikle yemlerine katılarak uygulanmıştır. Bu amaçla sulfonamidler, monensin, lasolosid, salinomisin gibi iyonofor antibiyotikler kullanılmıştır.

β -AGONİSTLER

- Hücre yüzeyindeki beta adrenerjik reseptörleri uyararak etkilerini gösterirler. Daha düşük yağ ve daha fazla kas proteini (%40'dan fazla) yaparak karkası etkiler. Ayrıca, kan akımını da teşvik etmektedirler. Her iki beta (β_1 ve 2) reseptörler üzerinden agonist olarak etkiyen simaterol, klenbuterol, fenoterol, isoprenali, mabuterol, raktopamin, salbutamol, terbutali ve zilpaterol bunlara örnektir. Zilpaterol'le %55 büyüme performansı elde edilmiştir. Bu maddelerle ilgili en önemli sorun down-regülasyona yol açmaları ve ilaç kesildikten sonra “rebound” etki, yağ depolamada artış, kasta düşüştür. Bu nedenle bunların kesimden önceki son evre olan 1-2 ay önce kullanılması önerilir.

ALTERNATİFLER

- Bitkisel veya bitkisel özler, aromalar ve uçucu yağlar (EO) artık 1831/2003 Avrupa Komisyonu Yönetmeliği kapsamına girmektedir. Ancak, işlenmemiş otlar hala yem materyali olarak kabul edilir ve herhangi bir izne ihtiyaç duymaz
- Uçucu yağların sergilediği başlıca etkiler, sindirim enzimlerinin salınımını artırmak ve bağırsak lümeninde bakteri üremesi için mevcut besin miktarını azaltmaktır.
- İdeal bir alternatif antibiyotik etkili büyüme ilerleticisinin (AGP) aynı yararlı etkilerine sahip olmalı, optimum hayvan performansı sağlamalı ve besin kullanılabilirliğini arttırmalıdır. Kanatlı hayvan üretiminde probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, organik asitler, enzimler, fitogenikler ve metaller gibi çeşitli alternatif sınıflar önerilmiş ve test edilmiştir. Son yıllarda hiperimmün yumurta sarısı IgY, antimikrobiyal peptitler (AMP), bakteriyofajlar ve kil gibi yeni alternatifler ortaya çıkmıştır.

Probiyotikler

- Çeşitli bakteri (Bacillus, Bifidobacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Streptococcus ve Lactococcus spp.) ve bazı durumlarda kümes hayvanlarında probiyotik olarak maya (Saccharomyces spp.) bu amaçla kullanılmıştır. Civcivlere veya embriyo yumurtalarına spreyleme gibi yeni uygulama stratejileri de uygulanmakta ve in ovo uygulaması gibi potansiyel yöntemler de araştırılmaktadır. Yapılan araştırmanın büyük bir kısmı özellikle probiyotiklerin gastrointestinal sistemdeki patojenik mikroorganizmaların sayısını azaltma üzerindeki etkileri yönündedir. Ancak yapılan bazı çalışmalar görünür bir hastalık belirtisi olmayanlarda da büyüme performansında artışlar kaydedilmiştir.

- Niewold (2007) tarafından klasik mekanizmanın tersi olarak konakçı bağışıklık hücreleriyle etkileşimlerinden kaynaklanan bir mekanizma öne sürülmektedir. Bu teoriye göre antibiyotiklerin enflamatuvar yanıtları ve böylece iştahı azaltan ve kas katabolizmasını destekleyen proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı ve antiinflamatuvar etkiyle boşa giden enerjinin azalarak üretime yönlendirildiği savunulmaktadır. Ayrıca probiyotiklerin bağırsaktaki toksik amin üretimini ve amonyak seviyelerini azaltarak da etki gösterdikleri, proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, sekretör IgA üretimini artırarak ve patojenlere karşı spesifik ve spesifik olmayan bağışıklık cevaplarını teşvik ederek bağırsak bağışıklık tepkilerini (makrofajların aktivasyonu, intraepitelyal lenfositlerle sitokin üretimini artırır) modüle etme ve düzeltme şeklinde de gösterdikleri belirtilmektedir.

- Nitekim tek bir suş *Lactobacillus* sp. (*L. casei*, *L. fermentum*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*) broylerlerde vücut ağırlığını ve yem verimliliğini arttırdığı gösterilmiştir. Piliçlere birden fazla *Lactobacillus* sp. *Bacillus* sp.-tabanlı probiyotikler (*B. coagulans*, *B. subtilis*, *B. licheniformis* ve *B. amyloliquefaciens*) de kümes hayvanı diyetlerinde başarıyla kullanılmıştır ve büyümeyi teşvik edici etkileri olduğu gösterilmiştir.

Prebiyotikler

- Prebiyotikler, 'bağırsaktaki bir veya sınırlı sayıdaki bakterinin büyümesini ve /veya aktivitesini seçici bir şekilde uyararak konakçıyı faydalı bir şekilde etkileyen sindirilemeyen yem bileşenleri olarak tanımlanır. FAO (2007) ise prebiyotikleri “mikrobiyotanın modülasyonu ile ilişkili konakçıya bir sağlık yararı sağlayan canlı olmayan yem bileşenleri” olarak tanımlamaktadır. Prebiyotikler, bitkilerden türetilen veya mikroorganizmalar tarafından sentezlenen makromoleküllerdir. Prebiyotik olarak değerlendirilen nişasta olmayan polisakkaridler veya oligosakkaridler kapsamında mannan oligosakkarit (MOS), fruktooligosakkarit (FOS), inülin, oligofruktoz, galaktooligosakkarit, maltooligosakkarit, laktuloz, laktitol, glukooligosakkarid, ksilooligosakkarid, soya-oligosakkarid, isomaltooligosakkarid (IOS) ve pyrodekstrinler bu kapsamda yer alır. Mikroorganizma kaynaklı *Saccharomyces cerevisiae*'nin dış hücre duvarı tabakasından türetilen MOS, kümes hayvanı diyetlerinde prebiyotik bir takviye olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.
- Etlik piliçlere çeşitli seviyelerde MOS eklenmesinin vücut ağırlığını önemli ölçüde artırdığı ve yem dönüşüm verimliliğini artırdığı bildirilmiştir.

Sinbiyotikler

- Sinbiyotikler, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin sinerjistik olarak etki ettiği kombine bir additif (yem katkısı) halinde kullanım şeklidir. Sinbiyotik etki, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin karışım halinde kullanıldığında prebiyotiklerin probiyotik organizmaların hayatta kalmasını ve implantasyonunu geliştirerek ve bağırsak yolundaki yararlı bakterilerin büyümesini veya metabolizmasını seçici olarak teşvik ederek konakçıya faydalı bir şekilde etki ettiği kavramına dayanmaktadır. Ayrıca bağırsak mukozasındaki villus yüksekliğini ve kripta derinliğini arttırdığı da gösterilmiştir. Synbiotiklerin kümes hayvanlarının bağırsaklarındaki performansı iyileştirmek ve patojenik yükü azaltmak için antibiyotik alternatifleri olarak kullanılması için büyük bir potansiyel olduğu bildirilmektedir. Ancak kombinasyonda aralarında sinerjizma göstereceklerin seçilmesi yönünde çok dikkatli olunmalıdır.

Organik asitler

- Diyet organik asitleri, antibakteriyel yapıları nedeniyle AGP'lere potansiyel alternatifler olarak kabul edilmiştir. Kimyasal olarak, gıda değeri olan hayvanların üretiminde kullanılan organik asitler ya basit monokarboksilik asitler (ör., Formik, asetik, propiyonik ve bütirik asitler) ya da hidroksil grubu taşıyan karboksilik asitler (örneğin, laktik, malik, tartarik ve sitrik asitler) dir. Hayvan veya bitki dokularının normal bileşenleri olarak doğada yaygın olarak bulunurlar ve bazıları (özellikle SCFA), karbonhidratların mikrobiyal fermantasyonu yoluyla gıda hayvanlarının ve insanların bağırsak sonlarında üretilir. Besleme veya içme suyunda uygulanabilirler ve tek tek veya tuzları (sodyum, potasyum veya kalsiyum) şeklinde veya çoklu asitlerin veya tuzlarının karışımları şeklinde kullanılabilirler. Organik asit kullanımının yıllar boyunca domuz ve kümes hayvanları üretiminde önemli faydaları olduğu gösterilmiştir. Etlik piliçlerde fumarik asidin diyet takviyesinin kilo alımını ve yem verimliliğini arttırdığı gösterilmiştir.

Bufferlar

- Yüksek taneli diyetlerde asidoz insidansını azaltmak veya silaj diyetlerinde lif sindirimini iyileştirmek için kullanılırlar. Tampon olarak kullanılan yem katkı maddeleri arasında sodyum bikarbonat, sodyum seskikarbonat, kireçtaşı, sodyum bentonit ve magnezyum oksit bulunur. Tamponlar kazanç ve yemden yararlanmayı yüzde 0-5 oranında artırabilir. Performans hayvana göre oldukça değişkendir. Sodyum bikarbonat ve sodyum seskikarbonat rasyon kuru maddesinin yüzde 0,75 ila 1,5'i arasında; kireçtaşı, rasyon kuru maddesinin yaklaşık yüzde 1'i; sodyum bentonit, rasyon kuru maddenin yüzde 1-2'si; ve magnezyum oksit, yüzde 0.5-0.75 rasyon kuru madde üzerinden kullanılır. Kesimden önce geri çekilme süresi gerekmez.

Enzimler

- Diyet enzimleri, daha fazla sindirim ve emilim için besin maddelerinin daha küçük bileşiklere kimyasal olarak parçalanmasını kolaylaştıran biyolojik olarak aktif proteinlerdir. Fermantasyon yoluyla mikroplardan (bakteri ve mantarlar) türetilen çeşitli enzimler, son birkaç yıldır domuz ve kümes hayvanı yemlerinde kullanılmıştır ve büyüme ve yem verimliliğini artırmadaki değerleri kaydedilmiştir. Yaygın olarak kullanılanlar fitaz, karbonhidrazlar (ksilanaz, selülaz, a-galaktosidaz, p-mannanaz, a-amilaz ve pektinaz) ve proteazları kapsar.

Fitojenler

- Fitobiyotikler doğal, fitojenik yem katkı maddeleri (PFA'lar)dir. PFA'ların ana biyoaktif bileşikleri polifenollerdir. Bileşimleri ve konsantrasyonları bitkiye, bitkinin bölümlerine, coğrafi kökene, hasat mevsimine, çevresel faktörlere, saklama koşullarına ve işleme tekniklerine göre değişir. Verimi artırmak için hayvan yemine dahil edilerek kullanılırlar. Çok çeşitli bitki ve ürünleri bu kategoriye girer. Katı, kurutulmuş ve öğütülmüş halde veya ekstraktlar (ham veya konsantre) şeklinde kullanılabilirler.