

Gelişmeyi Hızlandırıcı Maddeler

Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ
Ankara Üni. Veteriner Fak.
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
2017-18 Bahar Dönemi

Dünya nüfusu hızla artmakta ve bilinçlenmekte



Fazla miktarda ve iyi nitelikli gıda üretimi gerekmektedir



Çare

1. Hayvanların bakım ve beslenmesini iyileştirmek



2. Islah ve seleksiyon yapmak



3. Genetik yapısıyla oynamak



4. İlaç, hormon vb kimyasal maddeleri kullanmak



İlaç ve benzeri maddelerin kullanım amaçları

- * Bireysel veya toplu halde hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi;
- ** Gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanmanın artırılması

Hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan maddeler.

1. Anabolik Hormonlar
2. Antibiyotikler (Büyütme faktörleri)
3. Protozoa'ya etkiyen maddeler
4. Vitamin ve mineral maddeler
5. Rumen sindirimi değiştiricileri
6. Nöroleptikler
7. β_2 -reseptör uyarıcıları
8. Enzim ve probiyotikler

Anabolik Hormonlar

1. Doğal hormonlar: Testosteron, östradiol, progesteron
2. Steroidler(Yarı-sentetik ve sentetik hormonlar)
3. Testosteron esterleri, nandrolon, stanozolol, trenbolon, metilandrostenediol gibi
4. Östrojen esterleri: Östradiol benzoat gibi
5. Progestinler: Melengestrol, miboleron, etilestrenol gibi
6. Steroid yapıda olmayanlar: Zeranol, DES vb
7. Diğer hormonlar: Büyüme hormonu, somatomedinler, insülin, tiroid hormonları gibi

Antibiyotikler

- Avilamisin, * flavomisin,
- * avoparsin, * çinko basitrasin,
- efrotamisin, * karbadoks,
- * lasalosid, * monensin,
- olakuindoks, * roksarson, * salinomisin,
- spiramisin, * tilosin, * virginiamisin
- dimetridazol,

Protozoa'ya etkiyen maddeler

- Amprolyum, * amprolyum-etopabat, * arprinosisid,
- dekokuinat, * diklazuril, * dimetridazol,
- dinitolmid, * halofuginon, * ipronidazol,
- klopidol, * klopidol-metilbenzokuat, * lasalosisid,
- maduramisin, * monensin, * narasin,
- narasin-nikarbazin, * nifursol, * robenidin,
- ronidazol, * salinomisin, * semduramisin,
- sülfadimetoksin

Vitamin ve mineral maddeler

- Vitamin A,
- bakır,
- kobalt,
- arsanilik asit,
- sodyum arsanilat,
- roksarson



Rumen sindirimi değiştiricileri

- Monensin,
- lasalosid,
- narasin,
- avoparsin gibi



Nöroleptikler

- Promazin,
- klorpromazin,
- reserpin vb



β_2 -reseptör uyarıcıları

- Klenbuterol,
- simaterol,
- salbutamol vb

Enzim ve probiyotikler

- *Lipaz,*
- *proteaz,*
- *amilaz,*
- Lactobacilli,
- Streptococci

Antibiyotikler

Etki şekilleri

- Sindirim kanalında gizli halde seyreden bakteriyel veya protozoal etkinliği azaltmak veya önlemek,
- Hayvanların gelişme hızını yavaşlatabilen, amonyak ve monoaminler de dahil, gaz veya toksinler şekillendirip-salgılayabilen bakteriyel üremeyi baskı altına almak,
- Bilinen veya bilinmeyen besin maddelerini sentezleyebilen bakterilerin gelişmesini uyarmak,

- Hayvanın besinine ortak olabilen bakterilerin gelişmesini azaltmak,
- Vitamin ve diğer büyütme faktörlerinin sentezini artırmak,
- Sindirimi kolaylaştıran bakteri topluluğunun gelişmesine fırsat vermek,
- Bağırsakların emme yeteneğini artırmak.

Bu maddelerin bakterilerden yoksun ortamlarda gelişmeyi hızlandırıcı etkileri olmamaktadır. Bu durum söz konusu maddelerin gelişmeyi hızlandırıcı etkilerinin farmakolojik etkilerinin yani protozoa veya bakterilerin gelişmesini-üremesini engellemelerinin bir sonucu olduğunu gösterir.



Etkileri

Hayvanlarda gelişme hızını %5-25 arasında artırabilirler, yem tüketimini ise %6'ya varan oranda azaltabilirler.

Yumurtadan yeni çıkmış civcivlere verildiklerinde, yararlı etkileri birkaç gün içinde görülmeye başlar ve bu etkiler 1-2 hafta içinde üst seviyeye çıkar; etkinlik hayvanların yaşlanması ile zayıflar.

Antibiyotiklerin etkileri hayvanların yaşına göre değişir; genellikle 8 haftalığa kadarki kuzulara, 13 haftalığa kadarki buzağılara ve en çok 26 haftalığa kadarki kanatlılara (genellikle 8-10 haftalığa kadarkiler) ve 3 aylığa kadarki krk hayvanlarına güvenle verilebilirler.

Sindirime yardımcı olan bakteri topluluğunu baskı altına alabileceğinden, 13 haftalıktan büyük buzağı-danalarda zararlı olabilirler. Buna karşılık, antibiyotikler düşük nitelikli yem veya ot verilen hayvanlarda proteinli ve şekerli-nişastalı maddelerin sindirimini kolaylaştırabilirler; bu sebeple, az miktarlarda yeme katılarak 18 aya kadarki danalarda kullanılabilirler.

Dirençlilik sebebiyle, çinko basitrasin, avoparsin, tilosin, spiramisin ve virginiamisin, kanserojen olması sebebiyle de dimetridazol, metronidazol ve ronidazolun Türkiye'de gıda değeri olan hayvanlarda büyütme faktörü olarak kullanılması yasaklanmıştır.



Anabolik maddeler

Bunlar vücutta azotun tutulmasını sağlayarak protein sentezini artıran maddeler olarak tanımlanır. Hemen hepsi de steroid yapıda doğal ve sentetik erkeklik ve dişilik hormonları ile steroid yapıda olmayan ama anabolik etkileri olan maddelerdir. Ayrıca, büyüme hormonu ve somatomedinler ile insülin ve tiroid bezi hormonlarının da kas kitesini artırıcı etkileri vardır.



Hormon = Uyarıcı

Vücutta iç salgı bezleri tarafından hazırlanıp, dolaşıma salıverilen ve kanla vücudun diğer kısımlarına taşınan veya buralara nüfuz eden ve organ ya da dokuların görevlerini düzenleyen ve kontrol eden son derece etkin madde olarak tanımlanır.

Hormonlar özel olayların hızını düzenlerler; hızı azaltır veya artırırılar.

Metabolik bir olayı başlatamaz ve enerji oluşturamazlar.

Hayvanlarda gelişmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılan hormonlar, aslında bütün hayvan ve insanların vücudunda doğal olarak üretilen kimyasal maddelerdir.



Hormonlar az miktarda salıverilir
ama büyüme, gelişme ve üreme
gibi en önemli vücut
fonksiyonlarını kontrol ederler



Tarihçe

1930'ların başında ineklere inek hipofizbezi ekstresi injekte edildiğinde daha fazla süt elde edildiği dikkati çekti. Bunun nedeni Büyüme Hormonu.

O zamanlar teknoloji, bu materyalin kullanımını için hayvanlardan büyük miktarlarda temin edilmesine olanak tanımıyordu.

1980'lerde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak saf sığır büyüme hormonunun (bGH) büyük miktarlarda üretilmesi mümkün oldu.

Tarihçe

- 1993'te FDA rbGH onayladı, ayrıca süt sığırlarında kullanım için bu madde rekombinant sığır somatotropini (rbST) olarak tanındı.



Tarihçe

- Östrojenin de 1930'larda sığır ve kanatlılarda büyümeyi artırdığı ortaya kondu.
- Östrojenin kimyası anlaşıldıktan sonra da büyük miktarlarda hormonun sentetik olarak üretilmesi mümkün oldu.
- Böylece 1947'de tavukların ve 1954 yılında da sığırların gelişimini arttırmak için sentetik östrojenler kullanılmaya başlandı. Dietilstilbestrol (DES), etçi piliçlerde ABD'de ticari olarak kullanılan ve ilk östrojenik olarak üretilen sentetik hormonlardan biridir. DES ayrıca insan hekimliğinde de bir ilaç olarak kullanılmıştır.

DES'in kansere neden olduğu
anlaşıldıktan sonra 1959'da
piliçlerde ve 1979'da sığırılarda
kullanımı yasaklanmıştır



ABD'de gıda üretiminde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış 6 farklı steroid hormon vardır;

Östradiol → Doğal dişi cinsiyet hormonu

Progesteron

Testosteron → Doğal erkek cinsiyet hormonu

Zeranol

Trenbolon asetat

melengestrol asetat

→ sentetik büyüme artırıcılar

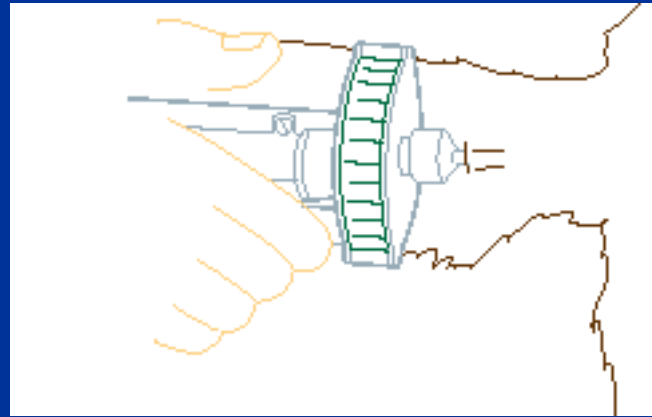
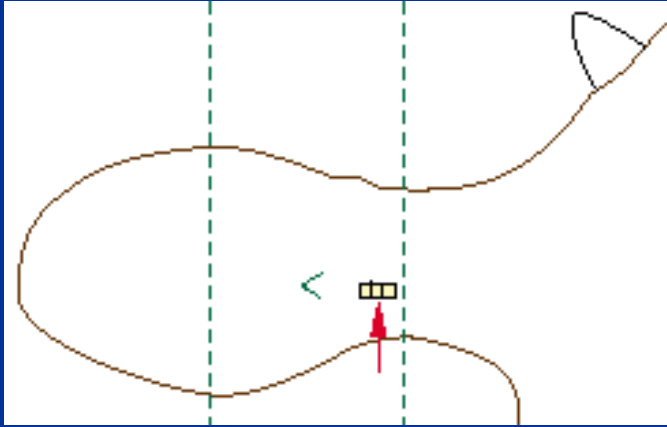
Günümüzde ABD federal yasaları bu hormonların sığır ve koyunların gelişimini hızlandırmak için kullanımına izin vermekte ama kanatlı (tavuk, hindi, ördek) ve domuzlarda kullanımına izin verilmemektedir.

Daha önce adı geçen protein yapılı hormon olan rbGH'in süt üretimi için kullanımına da FDA tarafından izin verilmekte ama bu hormon besi sığırlarında kullanılmamaktadır



Bilindiği gibi AB ülkeleri 88/146/EEC sayılı yönergeyle 1 Ocak 1989'dan itibaren halk sağlığını gerekçe göstererek bunların anabolik amaçla kullanımına izin vermemektedir. Ancak östradiol, testosteron ve progesteronun tedavi amacıyla enjeksiyonluk sıvı, vajinal sünger veya spiral şeklinde veteriner hekim tarafından kullanımı serbesttir. Bunların implant şekilleri ise yasaktır. Benzer durum ülkemiz için de geçerlidir (19.06.2003 tarih ve 2003/18 sayılı Tebliğ).

Steroid hormonlar genellikle kulak derisi altına yerleştirilen bir pellet (kulak implantı) aracılığıyla hayvanlara uygulanır. Kesim sırasında hayvanın kulakları uzaklaştırılır. ABD federal yasaları farklı kullanımı uygun görmemektedir.



Melengestrol asetat'ın ise ayrıca hayvan yemlerine katılarak kullanılabilir bir şekli de vardır.

Süt sığırlarına rbGH deri altına injeksiyonla kullanılabilir. Bu hormonun kazara doz aşımını önlemek için tek dozluk injeksiyonluk şekilleri vardır



Uygulama şekilleri: Anabolik maddeler genellikle dikme tablet şeklinde kulak arkasına deri altı olarak uygulanırlar; böylece, insan besini olarak tüketim için pek yararlanılmayan bu kısımda ileri gelebilecek tehlike büyük ölçüde azaltılır.

Dikme tabletlerden sıkıştırılmış *pellet* halinde hazırlananlar 90-120 gün süreyle etki oluştururlar; bunlar ilk 30-50 gün yüksek ve sonra yavaş hızda madde salıverirler ve tablet artıkları vücut tarafından sindirilir.

Silastik kauçuk tabletler kısmen veya tamamen %10-20 arasında değişen oranda, özellikle östrojen olmak üzere, hormon emdirilmiş şekilde hazırlanırlar; bunlar 200-400 gün süreyle ve günlük olarak durağan şekilde hormon salıverirler; tablet kalıntıları vücut tarafından sindirilmediği için, hayvanlar mezbahaya gönderilmeden önce gerekirse uzaklaştırılır.

Polilaktik asit tabletleri genellikle östrojen içerirler ve 200-400 gün etki oluştururlar; tablet kalıntıları vücutta yıkımlanır. Hayvanlara ikinci kez uygulama pek önerilmez; zira, yararlı etkisi pek görülmez. Ayrıca, hormonlar uzun etkili müstahzarları şeklinde KI yolla da verilebilirler; bu şekilde 2-4 hafta süreli etki oluştururlar. Keza, melengestrol asetat ile kullanımı yasaklanana kadar DES ve diğer bazı stilbenler yem katkı maddesi halinde de kullanılırlar.

Etkileri: Anabolik maddeler vücutta azotun tutulmasına, proteinler ve amino asitlerin parçalanmasının azalmasına yol açarak kas kütlesini artırır; vücutta, azot yanında, sodyum, potasyum, kükürt, fosfor ve klorun tutulmasına da sebep olurlar. Androjenik-anabolik maddeler kemiklerde özellikle uzunlamasına büyümeyi hızlandırır; böylece, genç-büyüme dönemindeki hayvanlarda boyun uzamasına yol açarlar.

Hayvanlarda canlı ağırlık kazancını %10-25 ve yemden yararlanmayı (birim canlı ağırlık artışı için daha az yem yemek) %5-10 arasında artırır; canlı ağırlıktaki artış daha az yağ içeren ama daha iyi nitelikli et hazırlanması şeklindedir. Zira, anabolik maddeler metabolizmayı kas kütlesi ve kemik şekillenmesini artırıcı ama yağ depolarının harcanması yönünde değiştirir; çünkü, kas ve kemik dokunun sentezi için gerekli enerji miktarı aynı ağırlıktaki yağın sentezi için gerekenden daha az ve karkastaki su oranı da vücut yağından daha yüksektir. Bunun sonucu, hormon uygulanan hayvanlarda hormon verilmeyenlere göre belli miktarda verilen yem daha fazla canlı ağırlık artışı sağlar.

Özellikle androjenik-anabolik etkili maddeler *eritropoietin* sentezinin artmasına ve kemik iliğindeki kan yapıcı merkezin uyarılmasına yol açarak kan yapımını da artırırlar.

β_2 -adrenerjik reseptör uyarıcıları

Bu grupta bulunan *klenbuterol*, *salbutamol*, *simaterol* gibi maddeler yağ dokuda dağılım gösteren β_2 -adrenerjik reseptörlere olan etkileri (yağların erimesine yol açıcı ve sentezini azaltıcı etkileri) sebebiyle, son yıllarda hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanıma girmişlerdir. Ayrıca, bu maddeler vücutta azotun tutulmasına ve böylece protein sentezinin artmasına; özellikle bacaklara doğru olmak üzere, kan akımını artırmaları neticesi vücut ısısının yükselmesi ile ısı gerilimine karşı dayanma gücünün artmasına da yol açarlar.



Bu maddelerin etkisiyle hayvanda yağ oranı son derece düşük ama daha kaliteli et üretimi oluşur; şöyle ki, karkasta kırmızı-yağsız et oranı %10 dolayında artarken, yağ oranı da %5-7 arasında azalır. Ama, belirtilen yararlı etkilerine karşılık, hayvansal dokularda ciddi kalıntı tehlikesi söz konusudur. Bu sebeple, birçok ülkede klorbuterolun gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılması yasaklanmıştır.



Vitamin ve Mineral Maddeler

Vitamin A: Et sığırlarına günlük olarak yeme katılarak verilen 20.000 U vitamin A canlı ağırlık kazancını %16-18 ve yemden yararlanmayı da %10 dolayında artırır.

Arsenik: Bazı organik arsenik bileşikleri (*arsanilik asit*, *sodyum arsanilat* gibi) özellikle kanatlılar ve domuzlarda gelişmenin hızlandırılması için uzun süredir kullanılmaktadır. Bu maddenin etki şekli, tam bilinmemekle beraber, bağırsak florasına olan yararlı etkisinden ileri geldiği sanılmaktadır. Arsenikli bileşikler kanatlı yemlerine genellikle 100 ppm miktarda katılarak kullanılırlar.

Rumen sindirimi değiştiricileri

Gevişenlerde kesif yemlerin ete çevrilmesi basit mideli hayvanlardan daha zayıftır. Bu durum kısmen rumendeki bakterilerin besinleri sindirimi sırasında yağ asitleri, bakteri proteinleri ve gazların oluşumu sonucu enerji kaybından ileri gelir. Ortaya çıkan asetik asit, propiyonik asit, butirik asit gibi yağ asitleri enerji için kullanılır. Rumendeki sindirim sırasında metan, karbondioksit, hidrojen gibi gazlar da ortaya çıkar; ama, bunlar değerlendirilemez ve dolayısıyla enerji kaybı söz konusudur.

İşte, bazı maddeler rumendeki bakteri topluluğunu etkileyip, sindirimi daha fazla oranda propiyonik asit oluşturacak şekilde değiştirerek, daha fazla miktarda ATP hazırlanmasına sebep olurlar. Buna karşılık, asetik asit ve butirik asit ile hidrojen şekillenmesi azalır; sonuçta, hidrojen ve karbondioksitin birleşerek metan şekillenmesi ve enerji kaybı önlenir. Böylece, hayvanların nişastalı-şekerli maddelerden oluşan enerjiyi daha faydalı şekilde kullanmaları sağlanır. Ayrıca, dışkıyla enerji kaybı ve otlarken enerji harcanması da azalır.

Bu amaçla en fazla kullanılan maddelerden birisi *monensin*dir; yeme 5-30 ppm arasında katılıp verilen monensin sığırlarda ağırlık kazancını ortalama %4 (%2-10), yemi değerlendirmeyi de %5 (%3-7) artırabilir ve yem tüketimini %6'ya varan oranda azaltabilir.

Rumen sindirimi değiştiricisi olarak, ayrıca, *lasalosid*, *narasin*, *avoparsin* gibi maddeler de kullanılabilir.

Bunlardan avoparsin glikoprotein yapılı bir bileşiktir; bakterilerde, hücre duvarı sentezini engellemesi yanında, hayvanlarda sindirim kanalında sindirimi de kolaylaştırır; son durumda proteinlerin ayrışması ve propiyonik asit oluşumunu hızlandırır.

Enzimler ve probiyotikler

Hayvan yemlerine katılan ve besin maddelerinin sindirimini gerçekleştiren *amilaz*, *lipaz* ve *proteaz* gibi enzimleri içeren preparatlar; bazı özel *Lactobacilli* ve *Streptococci* suşlarını içeren yem katkı maddeleri hayvanlarda yemin değerlendirilmesini artırır. Bu maddelerin etkisi ile gelişme ve üreme için gerekli net enerji üretimi artmaktadır.



Nöroleptikler

Bu maddeler farmakolojide normal olarak hayvanların sakinleştirilmesi, çevreye ilgilerinin azaltılması, sinirlilik hallerinin yatıştırılması ve böylece olabildiğince hareketsiz kalmalarının sağlanması için kullanılırlar. Gelişmeyi hızlandırıcı etkileri anılan farmakolojik etkilerinin doğal bir sonucu olarak enerji harcanmasının azaltılmasıyla ilgili olması muhtemeldir. Yalnız, nöroleptiklerin bu amaçla kullanımı bugün büyük ölçüde terkedilmiştir