



Hormonlar ya da Hormon Benzeri Maddeler ve Kalıntılarının Veteriner Hekimliğindeki Önemi

Hasan SUSAR ¹, Çağla ÇELEBİ ¹, Murat ÇELEBİ ¹, İzzet KARAHAN ¹

¹ Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi / Received: 08.07.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 13.08.2021

ÖZ

Dünya’da insan popülasyonunun günden güne artış göstermesiyle birlikte hayvansal gıdalara duyulan talep bununla doğru orantılı olarak artmaktadır. Bilhassa sığır üretiminde hayvanlarda canlı ağırlık artışı, yemden en yüksek düzeyde faydalanabilme ve vücut kas doku oranının artırılıp, yağ doku miktarının en az düzeyde olmasını sağlamak için anabolik etkili ilaçların (maddelerin) kullanımı gündeme gelmiştir. 17β-östradiol, progesteron ve testosteron gibi doğal steroidler ile bunların sentetik türevleri olan zeranol, melengestrol asetat, trenbolon asetat gibi hormonal maddeler ve β2-adrenerjik reseptör uyarıcıları olarak bilinen klenbuterol, salbutamol, simetarol gibi maddeler, vitamin ve mineral maddeler, arsenik gibi bileşikler tek başına ya da kombine bir şekilde hayvanlarda gelişmeyi artırıcı/hızlandırıcı amaçla kullanılmaktadır. Doğal veya sentetik hormonlar ve hormonal etkili ilaçların tüketici sağlığına olan potansiyel zararları dikkate alındığında, hayvanlarda ve hayvansal kaynaklı gıdalarda, hayvanların tükettikleri yemlerde kalıntılarının güvenilir biçimde analiz edilmesi gereklidir. Bu amaçla; öncelikle analiz için uygun analitik metotların bulunması ve optimize edilmesiyle validasyonunun yapılması şarttır. Bu derlemede hormon veya hormonal etkiye sahip maddelerin gıda üretimi için yetiştirilen çiftlik hayvanlarının gelişimlerini arttırmak amacıyla kullanımları, hayvanlardan elde edilen ürünlerdeki kalıntılarının tüketici açısından potansiyel zararlı etkileri ve kalıntı miktarlarıyla, kalıntılarının tespit edilmesinde kullanılan analiz metotlarıyla ilgili bilgiler yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Hormon, Kalıntı, Steroid.

The Importance of Hormones or Hormon-Like Materials and Their Residues in Veterinary Medicine

ABSTRACT

The need for animal food is increasing day by day with the rapid increase in the world population. Especially in cattle breeding, the use of anabolic substances to raise the body weight, increase the weight of the muscle tissue and the body weight. 17β-euadradiol, natural steroids such as progesterone and testosterone, as well as their synthetic derivatives such as zeranol, melengestrol acetate, trenbolon acetate, and substances such as clenbuterol, salbutamol, cimetarole, known as β2-adrenergic receptor stimulants, vitamins and mineral substances, and compounds such as arsenic are used alone or in combination to increase development/accelerator in animals. Considering the potential harms of natural or synthetic hormones and hormonally effective drugs to consumer health, it is necessary to reliably analyze their residues in animals and foods of animal origin and in the feed consumed by animals. In this review, the use of hormone and hormone-like substances in order to increase the growth of the food obtained from the animals, the main effects of the residues in the food obtained from the animals used in the hormone and the amounts of the human health and the interest in the analysis methods used to determine the residues are presented.

Keywords: Hormone, Residue, Steroid.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hasan SUSAR, Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

E-mail: hasan.susar@balikesir.edu.tr

Bu makaleye atıf yapmak için / Cite this article: Susar, H, Çelebi, H, Çelebi, M, Karahan İ. (2021). Hormonlar ya da Hormon Benzeri Maddeler ve Kalıntılarının Veteriner Hekimliğindeki Önemi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2),205-213. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.966408>

©Copyright 2021 by the Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.



BAUN Sağ Bil Derg 2021 OPEN ACCESS <https://dergipark.org.tr/pub/balikesirsbd>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Dünya nüfusunun artması, yaşam tarzlarının değişmesi ve standartların günden güne artması ile birlikte yüksek miktarda ve kalitede, hayvansal besinlerin üretilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak için, yem katkı maddelerinin, hormon etkisine sahip maddelerin, antibiyotiklerin ve iyonoforların kullanılması, hayvanların genetik özelliklerinin artırılması bakım ve beslenme şartlarının iyileştirilmesi gibi yöntemler önem kazanmaktadır (Kaya ve ark., 1997). Organizmada oluşan yıkım olaylarına katabolizma, yapım olaylarına anabolizma, her ikisinin toplamına ise metabolizma adı verilmektedir. Anabolizmayı diğer bir deyişle vücuttaki sentez olaylarını arttıran maddeler de “anabolik etkili” veya “anabolizan maddeler” olarak adlandırılmaktadır. Bunlar içerisinde hormonlar ve hormon benzeri etki yapan maddeler önemli bir yer tutmaktadır. Anabolizan maddeler, yemlerle alınan proteinlerin, vücutta kalma oranına katkıda bulunarak canlı ağırlık artışı sağlamaktadır. Bunlar hayvanların yemleri ve sularına katılabilen veya implante edilebilen farmasötik şekillerde kullanılmaktadırlar (Coşkun ve ark., 1998). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde hayvanlarda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanmayı arttırmak amacıyla, 1947’de kanatlı yetiştiriciliğinde dietilstilbestrolle (DES) başlayan anabolik etkili maddelerin kullanımı ekonomik faydaları sebebiyle yaygınlaşmıştır (Şener, 1994).

Ülkemiz dahil olmak üzere dünyadaki diğer ülkelerde de büyük bir gider kalemi olan yemlerin maliyetini azaltmak ve yemlerden kalan artık ve fazla ürünleri değerlendirebilmek adına çeşitli araştırmalar yapılmış ve hala yapılmaktadır. Yemlerin esasını oluşturan hammadde kaynaklarının yetersiz gelmesi ve buna bağlı olarak fiyatlarının yükselmesi et üretiminde çözülmesi gereken bir problem olarak görülmektedir (Aras ve ark., 2000; Vandenberg ve Moccia, 1998).

Özellikle Kanada, İsveç, Norveç gibi gelişmiş kuşak ülkelerindeki bilim insanları beslenme problemlerinin çözümü için düşük enerjili gıdaların üretilmesine yönelmişlerdir. Bunun sebebi insanların tükettikleri etlerin kalorisinin düşük, miktarının ise çok olmasını istemeleridir. Tüketicilerin isteklerine karşılık olarak daha çok sığır, domuz ve koyun rasyonlarında hormon ve hormon etkine sahip maddelerin kullanılması gündeme gelmiştir. Bu maddelerin kullanılmasıyla hayvansal gıda üretiminde daha az yemle, daha fazla ürüne sahip olma olanağı sağlanmış ve bu hayvansal gıda üretiminde devrim sayılacak bir durum olarak değerlendirilmiştir (Dehaan ve ark., 1990; Dransfield, 1990; Keeton, 1994).

Hormon benzeri maddelerin doğal olarak temini çok zor olmaktadır. Örnek verilecek olursa bir gram tiroksin elde edebilmek için 700 tane koyun ve bir gram östrojen için 15-20 milyon adet domuz gerekmektedir. Bu açıdan düşünüldüğünde; temini güç olan maddelerin yem katkı maddesi olarak kullanılması çok pahalı olmaktadır. Dolayısıyla sentetik elde edilen benzeri maddeler kullanılmaktadır (Küçükersan, 1999).

ANABOLİK AJANLARIN SINIFLANDIRILMASI

Çiftlik hayvanlarında gelişmeyi artırıcı olarak kullanılan anabolikler kimyasal yapılarına göre; “Doğal endojen hormonlar, Anabolik steroidler ve Yapay (sentetik-nonsteroid) östrojenler” olmak üzere üç başlıkta incelenir. Doğal endojen hormonlar; östrojenler (östradiol ve türevleri), progesteron (progesteron vb.) ve androjenler (testosteron vb.)’dir. Anabolik-androjenik steroidler sentetik testosteron derivesi olup, bazıları anabolizan olarak uygulanır. Bunlar; 19- nortestosteron, 17- α alkilttestosteron, dihidrotestosteron ve androstenodion türevleri ile diğer türevlerdir. Sentetik nonsteroid östrojenler; DES, hekzestrol, dienestrol, etinilstandrol gibi maddelerdir. Ayrıca fitoöstrojenler (genistein gibi), mikoöstrojenler (zearelenon gibi) bulunmaktadır (Anonim (2), 1998; Liman, 1994; Kaya, 1991; Şener, 1994).

Doğal Hormonlar Androjenler

Testisin Leyding hücrelerinden salgılanan Testosteron başlıca androjenidir. Ergin insanlarda günlük T üretimi 7 mg, plazma düzeyi ise 5.6 ng/ml’dir. Testosterona ek olarak adrenal bezden Dihidroepiandrosteron (DHA) ve androstenedion; ovaryumdan yalnız androstenedion salgılanır. Androsteron, testosteronun aktivitesi az üriner eliminasyon formudur. Testosteronun görevleri iki grupta toplanabilir. Erkeklerde ikincil cinsiyet karakterlerin (penis, prostat ve seminal veziküllerin gelişmesi, seksüel içgüdü, ses değişikliği) oluşumu ve spermatogenezin aktivasyonu şeklinde özetlenebilen bu etkiler androjenik etki olarak bilinir. Diğer yandan, kanda protein olmayan azot artışı olmaksızın; protein biyosentezini ve pozitif azot dengesi oluşturarak dolaylı şekilde kas kütlelerini artırması da anabolizan etki olarak ifade edilir. Testosteron, bu etkilerini protein sentezini artırarak meydana getirir (Liman, 1994; Kaya, 1991; Şener, 1994).

Östrojenler

Başta ovaryum olmak üzere testis, plasenta ve böbrek üstünden salgılanan dişi cinsiyet hormonlarıdır. Kimyasal yapı yönünden 19 norandrosteron türevleri olan östrojenlerin memelilerde başlıca şekli östradioldür. Testosteronun metabolik derivesi olan östrojenlerin fizyolojik ve farmakolojik sınırları arasında kesin bir çizgi yoktur. Östrojenler dişi genital sistem ve sekonder cinsiyet karakterlerinin oluşumu ve sürekliliğinden sorumludur. Meme bezleri ve süt kanallarının gelişmesi, protein anabolizması uyarılması (anabolizan etki), hipotermi, osteoblastların uyarılması, hematopoezin inhibisyonu ve meduller aplazi diğer etkileridir (Şener, 1994; Webb ve ark., 2003).

Östrojen Benzeri Maddeler

Östrojen benzeri maddelerin bitkilerde bulunan şekilleri Fito-mikoöstrojenler olarak isimlendirilirler. Fito-mikoöstrojenler çeşitli alt sınıflara kaynaklarına göre ayrılırlar. Bunlar; lignanlar, koumestanlar, izoflavonlar, stilbenler ve zearelenon olmak üzere beş başlık altında ele alınabilir (Cornwell ve ark., 2004; Magee ve Rowland, 2004; Wilson ve Temple, 2001).

İzoflavonlar

En fazla fitoöstrojenik etkisi bulunan izoflavonlar; genistein, glisitein, daidzein'dir. Genistein, vücutta östrojen reseptörü beta (ER β)'yla etkileşime geçtiğinde, normal östrojen gücünün 1/3'ü kadar etki gösterir ve endometriyum, ovaryum, göğüs, vasküler dokularda, kemik dokularda ve prostatta östrojen benzeri etkiler yapmaktadır. Birçok kuru baklagilde olmasına rağmen en çok soya fasulyesinde bulunmaktadır (Cornwell ve ark., 2004; Wilson ve Temple, 2001).

Stilbenler

Fitoöstrojenik etkili stilbenlerin ana kaynağı kırmızı şarap ve yer fıstığıdır. Kırmızı şaraptaki stilben resveratrol'dur. Bu madde üzümün et kısmından ziyade kabuk kısmında bulunur. Biyoyararlanımı yüksek olup; yararlı farmakolojik ve fizyolojik etkileri vardır. İnsan ve hayvan vücudunda antioksidan görevi görmektedir. Ayrıca nitrik asit üretimine katkıda bulunarak, platelet agregasyonunu önlemektedir. Kalp koruyucu etkisi ise; yüksek dansiteli lipoprotein (High Density Lipoprotein, HDL) seviyelerini arttırmasına bağlanmaktadır (Cornwell ve ark., 2004; Wilson ve Temple, 2001).

Lignanlar

Fitolignanlar keten tohumu, tam buğday tanesi, sebzeler, bazı meyveler ve çayda yüksek miktarlarda bulunur. Antioksidan, antitümorojenik, az östrojenik ve östrojenik olmayan etkileri vardır. Bitkisel lignanlar, bitkilerde buldukları halleri ile aktif östrojenler değildirler. Sadece bağırsak florasında metabolize olmalarıyla östrojenik etki sağlanmaktadır (Begum ve ark., 2004; Clavel ve ark., 2006; Kitts ve ark., 1999).

Koumestanlar

Koumestanlar sayıca çok olmasına karşın çok azı östrojenik aktivite gösterir. Bunlardan sadece koumestrol östrojenik aktivitelidir. Koumestrol bütün bitkisel östrojenler içerisinde en fazla östrojenik etkisi bulunanıdır. İzoflavonlardan 30-100 kat daha fazla östrojenik aktiviteli, endojen östrojen östradiolden 10-20 kat daha düşük düzeyde aktivite gösterebilir (Albertazzi ve Purdie, 2002; Boker ve ark., 2004; Konar ve ark., 2011).

Zearalenon

Zearalenonun tam olarak tanımlanması aflatoksinlerin bulunmasıyla mikotoksinler üzerine çok yönlü çalışmaların yoğunlaştığı 1960'lı yıllara rastlamaktadır. Önce F-2 olarak tanımlanan bu pseudoöstrojenin kimyasal yapısı belirlendikten sonra zearalenon olarak isimlendirilip sentezle çok sayıda türevi elde edilmiştir. Östrojenik özellikte bir mikotoksin olan zearalenon çeşitli *Fusarium* türleri tarafından oluşturulmaktadır. Zearalenon üreten mantar türleri içerisinde *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. Zearanol ve zearalenon her ikisi de β -rezorsilik asit laktone (RAL) yapısındadırlar (Özkaya ve Aşkın, 1994; Sundlof ve Strickland, 1985).

Progestagenler

Fizyolojik progestagen olan progesteron sarı cisim, plasenta ve adrenal bezlerden sentezlenmektedir. Kimyasal yapısı prignan türevi bir steroiddir. Progesteron türüne göre antiandrojenik ve androjenik etki gösterir (Şener, 1994).

ANABOLİZAN STEROİDLER

Doğal androjenlerin sentetik türevleri bu bileşikler 19-nortestosteron ve türevleridir. Testosteron molekülüne farklı pozisyonlarda grupların çıkarılması-eklenmesiyle elde edilen bu bileşiklerin androjenik etkilerine göre anabolik etkileri daha belirgindir (Şener, 1994).

Erkeklerde steroid maddelerin kullanımı sonucu; testislerde atrofi, kellik, akne ve jinekomasti gibi olumsuz etkiler görülebilmektedir. Kadınlarda ise; seste kalınlaşma, yüzde kılınma, kliteromegali gibi olumsuzluklar meydana gelebilmektedir. Hem erkek hem de kadınlarda kullanımı; kalp krizi, kardiyak aritmi infertilite, infarktüs, karaciğer yetmezliği gibi önemli istenmeyen durumlara sebep olur. Ayrıca, anabolik androjenik steroid alımına bağlı hipomani, psikoz, sinirlilik, depresyon, gibi durumlar görülebilmektedir (Kanayama ve ark., 2010; Wood, 2008).

Trenbolon Asetat (TBA)

TBA; sentetik bir maddedir ve 9-nortestosteron türevi androjenik-anabolik bir maddedir. Proteinlerin sentezini artırıp ve yıkılmasını azaltarak vücudun net kas protein depolanmasına katkıda bulunur. TBA yalnız ve östradiol-17 β 'yla kombine kullanınca, tiroksin hormonu salıverilmesi ve seviyesini azaltıcı etki göstermektedir. Bu durum, enerji kaybı oluşturan bir hormonun seviyesinin azalmasına yol açmakta ve gelişmenin hızlanmasıyla sonuçlanmaktadır (Apple ve ark., 1991; Hsu Sheckerlin ve Henion, 1988).

Melengosterol Asetat (MGA)

MGA, anabolik olarak iğdiş danalarda etkili değildir. Dövelerde daha yaygın kullanılmaktadır. Bunun sebebi yumurtalıkları gelişmiş dövelerde 2-3 haftada gelişen foliküllerden östrojen salıvermesiyle ilgili olduğu düşünülür. (Kaya ve ark., 2013; McLean ve ark., 1997).

YAPAY ÖSTROJENLER

Doğal östrojenlere benzer, fakat steroid olmayan bu sentetik türevlerin başlıca temsilcisi Dietilstilbestrol (DES)'dür. Doğal ve diğer sentetik östrojenlere oranla metabolizması çok yavaştır. Bir kez uygulamadan sonra bile organizmada varlığı tespit edilebilir. DES'in kullanım süresi arttıkça; meme tümörü, kız çocuklarında serviko-vajinal kanser görülme oranında artış olduğu tespit edilmiştir. Gebelikte kullanımında; doğan kız ve erkek çocuklarda bağışıklık sistemi yetersizlikleri, üreme problemleri ve psiko-seksüel etkiler olduğu bildirilmiştir. 1979'da İtalya'da dana etli bebek mamalarında DES kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ette bulunan DES kontaminasyonu önemsiz olduğu öne sürülse de 1979'da Amerika, 1988'de Avrupa'da hayvanlarda DES kullanımı yasaklanmıştır (Şener, 1994; Sillence, 2004; Zhang ve ark., 2008).

GELİŞMEYİ HIZLANDIRICI DİĞER MADDELER

Hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı, büyümeyi artırıcı kullanılan; β 2-adrenerjik reseptör uyarıcıları, arsenik, vitamin ve mineral maddeler ile enzimler ve probiyotikler gibi hormon yapıda olmayan maddelerdir (Kaya ve ark., 2013; Yıldırım ve ark., 2016).

β 2 - Adrenerjik Reseptör Uyarıcıları

β 2-adrenerjik reseptör uyarıcıları; simetamol, salbutamol ve klenbuterol'dür. Bazıları β 3 olarak da ifade edilen ve yağ dokusunda dağılım gösteren β 2-adrenerjik reseptörlere olan etkileriyle gelişimi artırıcı maddeler olarak kullanılırlar. Yağlar parçalandığında açığa çıkan enerji kas kitlesinin oluşturulmasında kullanılır. Ayrıca, vücutta azot tutulmasına katkıda bulunarak, protein sentezinin artmasını sağlarlar. Kan akımını artırmaları neticesinde vücut ısısının yükselmesiyle ısı gerilimine karşı dayanıklılığın artmasını da sağlarlar. Yağ dokusuna giden kan akımını da artırır. Klenbuterol hem veteriner hekimlik hem de beşeri hekimlikte kullanılmaktadır. İnsanlarda bronkodilatatör amaçla, veteriner hekimlikte bronkodilatatör ve tokolitik olarak kullanılır (Bostedt, 1988; Kaya ve ark., 2013; Weisbach ve ark., 1986).

Arsenik

Bazı organik arsenik bileşikleri (arsenik asit, p-aminofenil arsonik asit, sodyum arsenilat, 3-nitro-4-hidroksifenil arsenik asit vb) daha çok domuzlar ve kanatlılarda gelişmeyi hızlandırıcı amaçla kullanılmıştır. Arsenik bileşiklerinin etki şeklinin ne olduğu net olarak bilinmemekte, bağırsak florasına olan yararlı etkilerinden ileri geldiği düşünülmektedir (Kaya ve ark., 2013; Yıldırım ve ark., 2016).

Vitamin ve Mineral Maddeler

Hayvanların rasyonlarına az oranda eklenen vitamin A, kobalt, bakır gibi maddeler yemden yararlanmayı artırarak gelişimin hızlanmasına yardımcı olurlar. Özellikle vitamin A et sığırlarının rasyonlarına günlük olarak 20.000 IU katılması yemden yararlanmayı %10, canlı ağırlık kazancını ise %16-18 civarında artırdığı tespit edilmiştir (Kaya ve ark., 2013).

Enzimler ve Probiyotikler

Sindirilmesi zor olan yemlerden faydalanmayı artırmak için kullanılan maddelerdir. *Trichoderma reesei*, *Trichoderma viride* ve *Aspergillus niger* gibi mantarlar ya da *Bacillus subtilis*'den üretilen selüloz, proteazlar, amilaz, lipazlar, fitazlar, pektinaz gibi polisakkaridazların özellikle kanatlı hayvanlar tarafından sindirimi olmayan polisakkaritlerin bağırsak ortamında parçalanarak yemlerin enerji değerinin artırılması amacıyla kullanımı geniş bir uygulama oluşturmuştur (Kırkpınar, 2018).

HORMON ETKİSİNE SAHİP

BÜYÜME AJANLARININ ETKİ MEKANİZMASI

Hormon etkisine sahip büyüme ajanları, hücre sitoplazmasında bulunan reseptörleri doğrudan ya da dolaylı uyararak vücutta enzim gibi amaçlı veya vücudun büyümesi ve gelişmesine katkıda bulunan kas gibi amaçsız protein sentezini artırmaktadırlar. Bu

maddelerin protein sentezini artırmadaki etkilerinin mekanizması net bir şekilde bilinmemekle birlikte; mRNA miktarı, nitrojen tutum oranının artışı, aminoasit transportu ve α -amino nitrojen emilimini artırmak neticesinde olabileceği düşünülmektedir (Kaya ve ark., 1997; Squires ve ark., 1993). Büyümeyi artıran maddeler; vücutta insülin salınımını önleyerek ve cAMP reaksiyonlarını etkinleştirip yağ dokuda yağ asitlerinin ayrışmasını uyararak glikoz yerine yağların kullanılmasını sağlarlar. Diğer bir ifadeyle; kanda şeker miktarını artırıp, kasların glikoz kullanımını azaltarak etki yaparlar (Etherton ve Landeu, 1992; Yetim ve Aras, 1995). Bilhassa; hormonal aktivite gösteren büyüme ajanlarından olan androjenik-anabolik etkili ajanlar eritropoietin üretiminin artmasına ve kemik iliğindeki kan üretim merkezlerinin uyarılmasıyla kan yapımını da artırmaktadırlar (Farber, 1991).

FARMASOTİK ŞEKİLLERİ VE UYGULAMA YOLLARI

Hormon etkisine sahip büyüme ajanı kullanımından istenilen faydanın alınabilmesi için haftalarca veya aylarca, bu maddelerin kandaki yoğunluğunu belli bir eşik değer seviyesinde bulunması gerekmektedir. Büyüme ajanı aktifleştirdiği seçkin reseptör yoğunluğu ile orantılı olan bu eşik değer, çoğunlukla birbirine benzer etkiye sahip olan doğal hormonların fizyolojik kan değerinden biraz daha yüksek seviyededir. Bu eşik değeri sağlanan dozlardan daha yüksek miktarda verilen maddeler, sınırlı ölçülerde de olsa hayvansal dokularda birikim yaparak besinlerde kalıntıya neden olurlar (Kaya ve ark., 1997; Yetim ve Sağlam, 1999).

Tablo 1. Bazı implantlarda kullanılan steroid anabolik ajanlar (Squires, 2003).

Ticari İsim	Kimyasal İsim
Compudose®	Östradiol-17 β
Ralgro®	Zeranol
Synovex-S®	Östradiol-17 β benzoat + Progesteron
Synovex-H®	Östradiol-17 β benzoat + Testosteron propiyonat
Synovex-Plus®	Östradiol-17 β benzoat + Trenbolon asetat
Finaplix®	Trenbolon asetat
Revalor®	Östradiol-17 β benzoat + Trenbolon asetat
Forplix®	Zeranol + Trenbolon asetat
İmplix®	Östradiol-17 β benzoat + Progesteron
Equipoise®	Boldenon asetat

Anabolizan ajanlar sığırlara 3 yolla verilebilir:

1. Yemlere ilave ederek oral uygulama yapılabilir. Bu, oral olarak aktif bir hormon (örneğin MGA) gerektirmekle birlikte büyüme performansını uyarmak için daha yüksek seviyelere ihtiyaç duymaktadır.
2. Tekrarlanan kas içi enjeksiyonlar kullanılabilir. Ancak bu yoğun emek gerektirmekle birlikte enjeksiyon bölgesinde yüksek seviyelerde hormonların olmasına neden olur.
3. Steroidleri içeren implantlar, hormonun sürekli salımı için kullanılabilir.

İmplantlar normalde kulak arkasına yerleştirilir, bu da kesildikten sonra ortadan kalktığı için arzu edilen bir yöntemdir. Steroidler, 90-120 günlük bir ömrü olan sıkıştırılmış bir pelet halinde formüle edilebilirler. Silastik kauçuk implantlar ayrıca 200-400 gün boyunca yavaş ve sürekli bir salınım sağlamak için kullanılmaktadır (Tablo 1.) (Yetim ve Aras, 1995; Kaya ve ark., 1997; Squires ve ark., 1993).

GIDALARDA HORMON KALINTILARININ BELİRLENME YÖNTEMLERİ

Veteriner hekimlikte ilaç kalıntılarının güvenli analiz edilmesini sağlayabilmek için uygun analitik metodların geliştirilmesi, bu metodların optimize edilmesi ve validasyon sağlanmasının önemi büyüktür. Araştırma ve de doğrulama analizlerinde geliştirilmiş bazı yöntemler vardır (Zeleny ve ark., 2006). Kesim hayvanlarında steroid hormonların yasadışı uygulama belirlenmesinde yüksek hormon düzeyi ihtiva eden dışkı ve idrar örneklerinden, kesimden sonra ise; karaciğer, böbrek gibi organlar, kıl, yağ ve kas dokularından yararlanılır (De Brabander ve ark., 2009). Özellikle hayvansal ürünlerdeki kalıntıları belirlemek amacıyla pek çok araştırma prosedürü geliştirilmiştir. Gıdalarda bulunan kalıntıların belirlenmesinde başarılı bir şekilde kullanılan kromatografi teknikleri yüksek performanslı ince tabaka (HPTLC, High Performance Thin-Layer Chromatography) ve yüksek performanslı sıvı kromatografileri (HPLC, High Performance Liquid Chromatography) gibi analiz yöntemleridir (Toldra ve Reig, 2006). Avrupa Birliği Komisyonu'nca bildirilen 2002/657/EC nolu direktifte, hormonal kimyasalların kalıntı analizlerinde sıvı kromatografi-mass spektrometri (LC-MS, Liquid Chromatography-Mass Spektrometry) gaz kromatografi-mass spektrometri (GC/MS, Gas Chromatography-Mass Spektrometry) ile diğer sıvı ve gaz kromatografi tekniklerinin kullanılmasının gerekliliği belirtilmiştir. Yalnız yayınlanan direktif analiz laboratuvarları açısından zorunluluk içermemekte, sadece öneri niteliğindedir. Önceliği hassaslık ve seçicilik olan sıvı kromatografi-mass spektrometri analiz tekniği de bunlardan birisidir (Anonim (3), 2002; Kaufmann, 2009). Diğer taraftan gıdalarda hormonal kalıntıların belirlenebilmesi için kullanılan immunolojik yöntemler de vardır. Bunlar antijen-antikor arasındaki spesifik etkileşime bağlı ELISA (enzyme-linked immuno-sorbent assays) ve immunolojik kompleksteki radyoaktiviteyi ölçmeye

bağlı RIA (radio-immunoassay) teknikleridir (Toldra ve Reig, 2006). Özellikle et örneklerinde ilaç kalıntılarının tespitinde çeşitli tiplerde biosensörler geliştirilmiş ve bu biosensörler diğer yöntemlere alternatif bir yaklaşım olarak düşünülmüştür. Bu sensörler tespit edilmesi istenilen hormonla etkileşime girecek tanımlanmış bir antikor içerirler. Bilinen antikorla hedef arasındaki etkileşim oluşumu ve tipine bağlı olarak farklılık gösteren biosensörler Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından, biyolojik süreçler, patojenik süreçler veya farmakolojik yanıtların göstergesi olarak ölçülen ve değerlendirilen, karakteristik bir parametre olarak ifade edilmiştir (Nebbia ve ark., 2011; Toldra ve Reig, 2006).

Hormon Kalıntısı Tespitine Yönelik Dünya'da ve Ülkemizde Yapılan Bazı Araştırmalar

Bartelt-Hunt ve ark. (2011); yaptıkları bir çalışmada sığır ve domuz çiftliklerine yakın yerlerden alınan yer altı suyu örneklerinde farmakolojik etken madde ve steroid hormon olup olmadığını araştırmışlardır. Tespit edilen steroid hormon oranı ile farmakolojik etken madde oranını kıyasladıklarında; steroid hormonların daha az olduğunu bildirmişlerdir. Östrojen, testosteron, 4-androstenedion ve androsteron 30 ile 3600 ng/L arasında değişen miktarlarda atıksu havuzlarında tespit edilirken, yeraltı su örneklerinde 390 ng/L'ye kadar değişen oranlarda sadece östron ve testosteron saptamışlardır. Araştırmacılar normalde yeraltı sularında steroid hormonların bulunmaması gerektiğinden, hayvan çiftliklerinde atık suyun tutulmasının, potansiyel yeraltı suyu kaynaklarına veteriner ilaçları ve steroid hormonu kirlenmesine neden olduğu görüşüne varmışlardır. Kolodziej ve ark. (2004); yaptıkları çalışmada yüzey sularında tespit edilen steroid hormonların, belediye atık sularından başka kaynaklara ulaştığı sonucuna varmışlardır. Steroid hormonların bu sulara nasıl ulaştığı belirsiz olsa da, belirgin bir belediye atık su kaynağı bulunmayan ve süt hayvancılığı yapılan alanlardan toplanan yüzey suyu numunelerinin, önemli düzeyde 17- β -östradiol, östron, testosteron ve medroksiprogesteron içerdiğini belirlemişlerdir. Oruç ve ark. (2007); Bursa'da tüketime sunulan sığır etlerinde zeranol, DES, klenbuterol, 17 β -östradiol ve testosteron gibi bazı anabolizan maddelerin kalıntılarını tespit için bir çalışma yapmışlardır. Bursa'da büyük market, kasaplar ve bazı askeri birliklerden 2006'da Mart-Eylül ayları arasında 50-150 g arasında, yağsız dana eti numunelerinde zeranolu, 81 sığır eti örneğinden 2'sinde tespit edip, miktarını 456.7 ng/kg ve 1501.3 ng/kg olarak saptamışlardır. Toplam 80 numunenin 11'inde DES tespit edip 51.2 ile 161.0 ng/kg arasında değiştiğini, ortalama 102.13 ng/kg olduğunu; 29 örneğin 3'ünde testosteron olduğunu 117.4 ile 452.9 ng/kg arasında değiştiğini ve ortalama 329.96 ng/kg olduğunu belirlemişlerdir. Numunelerin hiçbirinde klenbuterol ve 17 β -östradiol tespit edemedikleri için ülkemizde klenbuterolün besi hayvanlarında anabolizan amaçlı kullanılmadığı

görüşünü ileri sürmüşlerdir. Şevik ve Ayaz (2017); sığır etlerinde hormon kalıntısı varlığının araştırılması için yaptıkları çalışmada numune olarak Kocaeli'deki, kasap ve marketlerden topladıkları sığır etlerini kullanmışlardır. 200 tane numuneyi 250-400 gram aralığında ve özellikle yağsız olan kısımlardan almışlardır. Araştırmacılar 0,01-0,50 ppt düzeyinde DES, östradiol-17 β ve trenbolonu bütün numunelerde saptarken, zeranolü ise 49 örnekte tespit etmişlerdir. 0,51-1,00 ppt düzeyinde ise numunelerde DES, östradiol 17 β ve trenbolonu tespit edemezlerken, 151 örnekte zeranolü tespit etmişlerdir. Nazlı ve ark. (2005); İstanbul'da her biri 10 adet olacak şekilde; karaciğer, böbrek ve dalak numunesi olarak, toplamda 30 adet sığır sakatat örneğini incelemişlerdir. Bu örneklerde; zeranol, trenbolon, DES ve klenbuterol kalıntıları araştırmışlardır. Bu çalışmada, incelenen numunelerin hepsinde zeranol, 19'unda trenbolon bulunurken; örneklerin hiçbirinde dietilstilbestrol ile klenbuterole rastlamamışlardır.

HORMONAL KALINTILARIN SAĞLIĞA ETKİLERİ

Hayvan yetiştiriciliğinde hormonal etki gösteren büyüme ajanı kullanımı sonucu oluşan kalıntıların tespiti için birçok çalışma literatürde mevcuttur. Oral yoldan kullanılan hormon uygulamaları olarak kullanılan büyüme ajanı çeşitleri stilben türevleri, TBA ve MGA'dır. Bunlar ruminantlarda kullanılmaya yönelik bileşiklerdir. Bu amaç için ppm düzeylerde yemlere katılmak suretiyle devamlı halde hayvanların yemleri tüketmeleri sağlanır. Hormon uygulamasının yemle birlikte verilmesinin kesilmesinden sonra hayvan vücudunun hormon artıklarından tamamen arınması, kesim öncesi bekleme zamanına göre değişmektedir (McLean ve ark., 1997; Şener, 1994; Vandenberg ve Moccia, 1998; Şanlı, 1998). Kalıntı miktarının, kesim öncesi ilacın kullanılmasının sona erdirilmesiyle ilgili olarak, daha çok sakatat veya insan gıdası olarak tüketilmeyen dokularda olduğu, kullanılması ve bu bileşiklerin plazma yarı ömrünün daha uzun olduğu ve dolayısıyla da bu ürünleri tüketenler açısından bir risk taşıyabileceği bildirilmektedir (Stites ve ark., 1991; Yetim, 1996).

Kalıntı seviyesi ve bekleme zamanı dikkate alınmadan araştırıldığında, bu tür kalıntı içeren besinleri tüketen insanların, cinsiyet özelliklerinde değişiklikler, çeşitli organ ve dokularda tümör sıklıklarında artış olabileceği düşünülmektedir (Kaya ve ark., 1997). Hormon kalıntısı açısından düşünülünce; vücutta doğal olarak üretilen bu maddelerin haricen kullanılmasının, vücuttaki hormon yüküne ne kadar katkı yaptığı, maddenin kalıntı halinde ağızdan alındığında etkin olup olmadığı, diğer besin maddelerinde hormon miktarının ne kadar olduğu gibi hususlar da dikkate alınıp değerlendirilmelidir (Arıman ve Aras, 2002). Hayvansal besinlerde hormon kalıntı miktarı üzerine etkili diğer faktörler kullanıma yerine olan uzaklık ve atılım zamanıdır. Kalıntı seviyesi enjeksiyon ve implantasyon yerinden uzaklaşıkça azalmaktadır.

Ayrıca, vücuttan atılım zamanı geçmiş olsa bile, uygulama bölgesinde çok yüksek düzeyde kalıntıya rastlanmaktadır (Erol, 2007; Doyle, 2000). Diğer yandan, kullanılan hormonun dozu ve yapısının da kalıntı seviyesine etkisi bulunmaktadır. Bu durum endojen ve eksojen anabolik bileşiklerin kalıntı bırakma özelliklerinin farklı olması yönüyle karşımıza çıkmaktadır. Steroidler vücutta daha hızlı bir şekilde parçalanmaya uğramasına rağmen, steroid olmayanlar daha yavaş parçalandıkları için vücutta kalmaları daha uzun süre olmaktadır (Erol, 2007; Doyle, 2000). Hormonal kalıntı açısından incelenecek olan örnek türü de çok önemlidir. Yağ doku, böbrek ve karaciğerde daha çok kalıntıya rastlanırken, enjeksiyon yeri dışında kalan kas dokusunda daha az miktarda kalıntıya rastlanmaktadır (Erol, 2007; Doyle, 2000).

KALINTI MEVZUATI

1990 yılında Avrupa'da Avrupa Birliği Düzenleme Kurulu tarafından yayınlanan 2377/90/EC nolu direktifte, veteriner ilaçları kullanımına ve hayvansal kaynaklı gıdalardaki en yüksek kalıntı düzeylerine yönelik bazı düzenlemeler vardır. 1996'da ise Avrupa Birliği tarafından hormon ve β -agonistler benzeri gelişim arttırıcı ajanların hayvanlara uygulanmasını yasaklayan 96/22/EC nolu direktifi yayınlamış ve stilbenler, türevleri, esterleri, tuzları ve β -agonistlerin satılması, hayvanlarda kullanılmasını; gestajenik tirostatik androjenik, östrojenik preparatların ise veteriner hekim denetiminde terapötik uygulaması dışında kalan kullanımını yasaklayan kararlar yer almıştır (Anonim (1), 1996; Kinsella ark., 2009; Stolker ve ark., 2007; Zeleny ve ark., 2006). Türkiye'de bu durum 2003'te yayınlanan "Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasaklanan ve Belli Şartlara Bağlı Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ" kapsamında stilbenler, stilben türevleri, tuzları ve esterleri, antitiroidal ajanlar, anabolizan amaçlı kullanılan steroidler, zeranol da dahil olmak üzere RAL ve β -agonist etkili maddeleri içeren hayvansal kökenli gıdaların insan tüketimine sunulması yasaklanması olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine bu tebliğde stilben ve türevleri, bunların tuzları ve esterlerinin üretilmesi, ithali, piyasaya sunulmaları, bulundurulmaları, tüm hayvan türlerine uygulanmaları yasaklanmış olup; gestajenik, androjenik, östrojenik etkiye sahip maddelerin veteriner hekim uygulamasıyla sadece tedavi amacıyla kullanılabilmesi; bu maddelerin uygulandığı hayvanların kesim öncesi bekleme sürelerine uyularak kesime sevk edilebilmesi gerektiği bildirilmiştir (Anonim (4), 2003).

SONUÇ

Ülkemiz dahil, birçok ülkede hayvansal protein açığı bulunmakta ve gündün güne insan nüfusunun artışına bağlı olarak bu açık artmaktadır. Hayvan yetiştiriciliğinde gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanma oranının artırılması, hastalıkların tedavisi ve önlenmesi, kontrolü ve beslenmenin desteklenmesi amacıyla çok sayıda ilaç, anabolik ajan, vitamin ve

mineral madde bulunmaktadır. Diğer yandan, hayvanlardan elde edilen et ve diğer ürünlerin tüketici sağlığına risk oluşturabilecek düzeyde kalıntı içermesi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Halen tüm dünyada, hayvanlarda kullanılan hormonlar ve sonrasında hayvanlardan elde edilen etlerdeki kalıntı düzeyleri tartışma konusu olmaktadır. Bu tip kullanımlar ve kalıntılarının hayvanlar ve insanlarda olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bunlar; karsinojenik, teratojenik, mutajenik, genotoksik etkiler gibi özel toksik etkiler; menstrüal siklus bozukluğu, ovaryum kistleri, ergenliğe erken ulaşma, her iki cinsiyetteki çocuklarda göğüs büyümesi gibi hormonal sağlık sorunlarıdır. Günümüzde hayvansal gıda sektöründe anabolik maddelerin ve kimyasalların kullanılması yasaklanmış olmasına rağmen yasadışı olarak kullanımları devam etmektedir. Birçok ülkenin de yaptığı gibi kalıntıları insan sağlığına yönelik zararı olmayan ilaçların, hassas bir kontrol mekanizmasına uyarak takip edilmesi en güvenli seçenektir. Bu şekilde etkin bir denetimle toplum sağlığı güvenliği sağlanmış olur. Böylelikle canlı hayvan ve et ithal ederek çıkmaza düşüp ve bitme durumuyla karşı karşıya kalan hayvancılık işletmeleri diğer ülkelerle aynı koşullarda rekabet etme imkanına sahip olabilir. Ülkemizde bu konuya yönelen araştırma ve çalışmaların sınırlı sayıda olması düşündürücüdür.

Teşekkür

Bu derlemenin ortaya konulmasında katkısı olan tüm yazarlara ve çalışmanın yayım aşamasındaki tüm basamaklarda emeği geçen Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi editör ve hakemlerine teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması beyanı

Araştırmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazar katkıları

Yazının ortaya çıkması ve sürdürülmesine katkıda bulunma: İK, HS, ÇÇ, MÇ.

Plan, tasarım: İK, HS, ÇÇ, MÇ.

Finansman: Kurumsal ve finansal destek yoktur.

Materyal: -

Veri toplanması / toplanan verilerin analize

hazırlanması için işlemesi: -

Veri analizi: -

Literatürün gözden geçirilmesi: İK, HS, ÇÇ, MÇ.

Kaleme alma ve düzeltmeler: İK, HS.

Kontrol etme ve gözden geçirme: İK, HS, ÇÇ, MÇ.

Kurumsal ve finansal destek beyanı

Kurumsal ve finansal destek yoktur.

KAYNAKLAR

Albertazzi, P. ve Purdie, W. D. (2002). The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas*, 25; 42 (3), 173–185.
https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00024-5

Anonim, (1). (1996). Avrupa Birliği Konsey Direktifi 96/22/EC.

Anonim, (2). (1998). Growth Promotants. *Merck Veterinary Manual Merck&Co. In Cooperation with Merial Eighth Edition, Whitehouse Station*, 1858-1861.

Anonim, (3). (2002). Avrupa Birliği Konsey Direktifi 96/23/EC. Concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. *Official Journal of the European Communities*. 2002/657/EC:2002, 221 8-36.

Anonim, (4). (2003). Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasaklanan ve Belli Şartlara Bağlanan Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ. 19.06.2003 tarih ve 25143 sayılı resmî gazete.

Apple, J. K., Dikeman, M. E., ve Simms, D. D. (1991). Effects of synthetic hormone implants, singularly or in combinations, on performance carcass traits, and longissimus muscle palatability of Holstein steers. *Journal of Animal Science*, 69, 4437-4448.
https://doi.org/10.2527/1991.69114437x

Aras, N.M., Kocaman, E. M., ve Aras, M. S. (2000). General fisheries and fundamental, a potent analog of recombinant bovine somatotropin accelerates growth in juvenile Coho salmon. *Canadian Journal of Fisheries Aquatic Science*, 46, 178-183.
https://doi.org/10.1139/f89-024

Arıman, H., ve Aras, N. M. (2002). Hormon veya hormon etkisine sahip yem katkı maddelerinin balık yetiştiriciliğindeki kullanımı. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 19 (3-4), 545–553.

Bartelt-Hunt, S., Snow, D. D., Damon-Powell, T., Miesbach, D. (2011). Occurrence of steroid hormones and antibiotics in shallow groundwater impacted by livestock waste control facilities. *Journal of Contaminant Hydrology*, 123, 94–103.
https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2010.12.010

Begum, A. N., Nicolle, C., Mila, I., Lapierre, C., Nagano, K., et al. (2004). Dietary lignins are precursors of mammalian lignans in rats. *Journal of Nutrition*, 134, 120-127.
https://doi.org/10.1093/jn/134.1.120

Boker, K. L., Schouw, D. T., Grabbee, E. D., Reeters, HMP. (2004). Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79, 282–288. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.282

Bostedt, H. (1988). The use of beta-2 mimetic agent (clenbuterol) in equine pregnancy disorders and obstetrics. *Tierärztliche Praxis*, 16, 57-59.

Clavel, T., Borrmann, D., Braune, A., Dore, J., Blaut, M. (2006). Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe*, 12, 140-147.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.11.002

Cornwell, T., Cohick, W., Raskin, I. (2004). Dietary phytoestrogens and health. *Phytochem*, 65, 995–1016.
https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.03.005

Coşkun, B., Seker, E., İnal, F. (1998). Yemler ve teknolojisi. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi*.

De Brabander, H. F., Noppe, H., Verheyden, K., Vanden Bussche, J., Wille, K., et al. . (2009). Residue analysis: future trends from a historical perspective. *Journal of Chromatography A*, 1216, 7964-7976.
https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.02.027

Dehaan, K. C., Berger, L. L., Bechtel, P. J., Krsler, D. J., McKeith, F. K. (1990). Crine status of ewe lambs. *Journal of Animal Science*, 68, 41-50.
https://doi.org/10.2527/1990.68124100x

- Doyle, M. E. (2000). Human safety of hormone implants used to growth promotor in cattle. A review of scientific literatüre FRI Briefings. *Food Research Institute, UWMadison*.
- Dransfield, E. (1990). Use of β -agonists in meat production. in principles of meat. *Science Lecture Notes, The Ohio State University. Department of Animal Science Columbus, 1990, 6-21*.
- Erol, İ. (2007). Gıda hijyeni ve mikrobiyolojisi. *Pozitif Matbaacılık, Ankara*.
- Etherton, T. D., ve Landeu, I. (1992). Manipulation adiposity by somatotropin and β -adrenergic agonists a comparison of their mechanism of action. *Proceedings of The Nutrition Science, 51, 419-431*. <https://doi.org/10.1079/pns19920055>
- Farber, T. M. (1991). Anabolics: the approach taken in the United States of America. *Ann Resh Vet, 22, 295-298*.
- Yetim, H., ve Aras, N. M. (1995). The evaluation of growth promotors (β - agonists) for in point of fish farm. *Doğu Anadolu Bölgesi II. Su Ürünleri Sempozyumu, Erzurum, 724- 734*.
- Hsu Sheckerlin, R. H., ve Henion, J. D. (1988). Identification and quantitation of trenbolone in bovine tissue by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A, 424, 219-229*. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)81099-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)81099-3)
- Kanayama, G., Hudson, J. L., Pope, G. P. (2010). Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Hormones and Behavior, 58, 111-121*. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.09.006>
- Kaufmann, A. (2009). Validation of multiresidue methods for veteriner drug residues; related problems and possible solutions. *Analytiiva Chimica Acta, 637, 144-155*. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.09.033>
- Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A. (1997). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. *Ankara, Medisan Yayınevi, 28 (2), 259-267*.
- Keeton, J. T. (1994). Low-fat meat products; technological problems with processing. *Meat Science, 36, 261-276*. [https://doi.org/10.1016/0309-1740\(94\)90045-0](https://doi.org/10.1016/0309-1740(94)90045-0)
- Kırkpınar, F. (2018). Yemlerde kullanılan katkı maddeleri. Retrieved from <http://www.turkchem.net/>
- Kinsella, B., O'Mahony, J., Malone, E., Moloney, M., Cantwell, H., Furey, A., Danaher, M. (2009). Current trends in sample preparation for growth promoter and veteriner drug residue analysis. *Journal of Chromatography A, 1216, 7977-8015*. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>
- Kitts, D. D., Yuan, Y. V., Wijewickreme, A. N., Thompson, L. U. (1999). Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Molecular and Cellular Biochemistry, 202, 91-100*. <https://doi.org/10.1023/a:1007022329660>
- Kolodziej, E. P., Harter, T., Sedlak, D. L. (2004). Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment. *Environmental Science Technology, 38, 6377-6384*. <https://doi.org/10.1021/es049585d>
- Konar, N., Poyrazoğlu, E. S., Demir, K., Haspolat, I., Artık, N. (2011). Fitoöstrojenler: bitkisel kaynaklı östrojenik bileşikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi, 1 (2), 69-75*.
- Küçükersan, K. (1999). Yem katkı maddeleri. Ders Notları, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi*.
- Liman, B. L. (1994). Anabolik ilaçlar. *Türk Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi, 65 (4), 53-61*.
- Magee, J. P., ve Rowland, R. (2004). Phytoestrogens, their mechanism of action; current evidence for e role in breast and prostate cancer. *British Journal of Nutrition, 91, 513-531*. <https://doi.org/10.1079/BJN20031075>
- McLean, E., Devin, R. H., Byatt, J. C., Clarke, W. C., Donaldson, E. M. (1997). Impact of a controlled release formulation of recombinant bovine growth hormone upon growth and seawater adaptation in coho (oncorhynchus kisutch) and chinook salmon. *Aquaculture Research, 15, 113-128*. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(97\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(97)00071-9)
- Nazlı, B., Çolak, H., Hampikyan, H. (2005). İstanbul piyasasında satışa sunulan sakatatlarda bazı anabolizan kalıntılarının mevcudiyeti üzerine bir çalışma. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 131 (1), 83-92*.
- Nebbia, C., Urbani, A., Carletti, M., Gardini, G., Balbo, A., Bertarelli, D., Girolami, F. (2011). Novel strategies for tracing the exposure of meat cattle to illegal growth-promoters. *The Veterinary Journal, 189 (1), 34-42*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.06.016>
- Oruç, H. H., Cengiz, M., Bağdaş, D., Uzunoğlu, İ. (2007). Sığır etlerinde zeranol, dietilstilbestrol, klenbuterol, 17 β -östradiol ve testosteron kalıntıları. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 26 (1-2), 11-15*.
- Özkaya, Ş., ve Aşkın, O. (1994). Mısırdza zearalenon üzerine araştırmalar. *Gıda., 19 (5), 339-344*.
- Sillence, M. N. (2004). Technologies for he control of fat and lean deposition in livestock. *Journal of Veterinary Science, 167, 242-257*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2003.10.020>
- Squires, E. J. (2003). Applied Animal Endocrinology. *Cambridge, CABI Publishing, 72-73*.
- Squires, E. J., Adeola, O., Young, LG., Hacker, L. L. (1993). The role of growth hormones, beta- adrenergic agent and intact males in pork production. *Canadian Journal of Animal Science, 73, 1-23*. <https://doi.org/10.4141/cjas93-001>
- Stites, C. R., McKeith, F. K., Singh, S. D., Bechtel, P. J., Mowrey, D. H., Jones, D. J. (1991). The Effect of ractopamine hydrochloride on the carcass cutting yields of finishing swine. *Journal of Animal Science, 69, 3094-3101*. <https://doi.org/10.2527/1991.6983094x>
- Stolker, A. M. M., Zuidema, T., Nielen, M. W. F. (2007). Residue analysis of veteriner drugs and growth promoting agents. *Trends in Analytical Chemistry, 26, 10*. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2007.09.008>
- Sundlof, SF., ve Strickland, C. (1985). Zearalenon and zeranol: potential residue problem in livestock. *Veterinary and Human and Toxicology, 28 (3), 242-250*.
- Şanlı, Y. (1998). Veteriner hekimliği ve tıpta bilinçli kullanım hakkında el rehberi, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 941-960*.
- Şener, S.. (1994). Anabolik ajanlar. *Türkiye'de veteriner ilaçların üretimi, pazarlanması, güvenli kullanımı ve kalıntı sorunları sempozyumu. Ankara., 62-65*.

- Şevik, S. E., ve Ayaz, N. D. (2017). Sığır etlerinde hormon kalıntısı varlığının araştırılması. *Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi*, 88 (1), 13-20.
- Toldra, F., ve Reig, M. (2006). Methods for rapid detection of chemical and veterinary drug residues in animal foods. *Trends in Food Science Technology*, 17, 482-489.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.02.002>
- Tsutsui, T., Komine, A., Huff, J., Barrett, J.C. (1995). Effects of testosterone, testosterone propionate, 17 beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis*, 16 (6), 1329-1333.
<https://doi.org/10.1093/carcin/16.6.1329>
- Vandenberg, G. W., ve Moccia, R. D. (1998). Growth performance and carcass composition of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), fed the beta agonist ractopamine. *Aquaculture Research*, 29, 469-479.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2109.1998.00225.x>
- Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., Olejniczak, K. (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking. *Water Toxicology Letters*, 142, 157-167.
[https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00071-7)
- Weisbach, W., Wagner, F., Jager, K. H. (1986). Oral long-term tocolysis of threatened premature labor using clenbuterol. A placebo-controlled double blind method. *Zentralbl Gynecol*, 108, 419-423.
- Wilson, T., Temple, N. J. (2001). Health benefits of soy isoflavones. nutritional health strategies for disease prevention. *Totowa, Humana Press*, 75-85.
- Wood, R. I. (2008). Anabolic-androgenic steroid dependence? insights from animals and humans. *Front Neuroendocrin*, 29, 490-506.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.12.002>
- Yetim, H. (1996). Et üretimi ve hormonlar. *Hasat*, 11 (130)(45), 13-19.
- Yıldırım, Y., Gönülalan, Z., Onmaz, N. E., Hızlısoy, H., Al, S., Pamuk, Ş. (2016). Kayseri’de satışa sunulan tavuk eti ve iç organlarında arsenik düzeylerinin belirlenmesi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3 (3), 209-214.
- Zeleny, R., Ulberth, F., Gowik, P., Polzer, J., Ginkel, L. A., Emons, H. (2006). Developing new reference materials for effective veterinary drugresidue testing in food-producing animals. *Trends in Analytical Chemistry*, 25, 9.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2006.04.011>
- Zhang, Q. L., Li, J., Ma, T. T., Zhong-Tang, Z. (2008). Chemiluminescence screening assay for diethylstilbestrol in meat. *Food Chemistry*, 111, 498-502.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.04.010>