

ET ÜRETİMİNDE KULLANILAN BAZI BÜYÜME REGÜLATÖRLERİ (β -AGONİSTLER) ve FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hasan YETİM¹

Yavuz S. SAĞLAM²

Physiological properties of some growth promoters (β -adrenergic agonist) used in meat animals.

SUMMARY

There have been many research on some growth promoters to increase animal food production. In addition to the steroid and growth hormones, β -adrenergic agonists (BAA) have been the widely studied growth regulators for this purpose. It was determined that these compounds could affect biochemistry of the animal and decrease lipid synthesis while increasing protein build up in the muscle tissue. Additionally, BAA could increase blood activity by vascular dilatation meaning better material supply to the muscles for protein biosynthesis. However, adrenals might have some negative effects on the animal body and meat tissue too. For instance, some research indicated that these compounds may cause higher rate of heart beat in live animal and tenderness problem in the meat. As a result, the utilization of these compounds has been cautioned because of their side effects and residue problems that have not been well documented yet.

ÖZET

Hayvansal gıda üretiminin artırılması amacıyla bazı büyüme regülatörleri veya hormonların, çiftlik hayvanlarında verim artırıcı bir unsur olarak kullanımı

konusunda son yıllarda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Steroid ve büyüme hormonları dışında üzerinde durulan diğer bileşikler, adrenal türü hormonlar veya benzer etkilere sahip sentetik β -adrenergic agonistler (BAA)'dir. Bu bileşiklerin verim açısından fonksiyonları incelendiğinde bunların, adipoz ve kas dokuları üzerine bir çok olumlu etkileri olmakta ve bu etkiler de, adipoz dokulardaki lipazların harekete geçirilerek lipid biyosentezinin azalması ve protein yıkılımının yavaşlatılarak kaslarda birikiminin artırılması şeklinde olmaktadır. Bunların haricinde BAA'lerin damar genişlemesi (vascular dilatation) yaparak kan dolaşımını etkilediği ve bazı doku ve organlarda (kas, kalp ve bacaklar) kan dolaşımını artırırken bazılarında da (karaciğer, böbrek ve yağ dokuları) bir miktar azalmaya neden olmaktadır. Bu da kas gelişimi için ekstra bir materyal taşınımı manasına gelmektedir. Ancak, sayılan bir çok olumlu sonuçların yanında adrenal hormonlarının, hayvanlarda kalp çarpıntısı ve vücutta ısı kaybı artışı (muhtemelen kabuk yağı azalması ve deri incilmesi nedeniyle) ortaya çıkardığı olumsuz fizyolojik özelliklerdir. Diğer taraftan bu bileşiklerin, ette yağ azalmasına karşılık, gevreklik ve lezzet azalmasına da neden olduğu ifade edilmektedir. Bilimsel çalışmaların, çeşitli yan etkilere sahip bazı BAA'ların kalıntı problemlerini tam olarak aydınlatılamaması da, bu bileşiklerin kullanımını engelleyen önemli faktörler arasında sayılmaktadır.

GİRİŞ

Son yıllarda et üretiminin artırılması ve etin yağ oranının düşürülmesi konusunda yapılan çalışmalar artan bir hızla devam etmektedir. Bir çok gelişmiş ülkede, çiftlik hayvanlarında bu amaca yönelik olarak bazı kimyasal maddelerin, özellikle hormon ve büyüme regülatörleri kullanımının avantaj ve dezavantajları konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu bileşiklerin kullanımındaki temel gaye, hayvanın metabolik sistemini etkileyerek yemden yararlanma oranının artırılması ve böylece birim hayvandan daha az yemle daha fazla et, süt ve yumurta üretimi sağlamaktır. Ayrıca, üretilen etin yağ oranının azaltılması, diğer bir ifade ile yağ depolaması için harcanan enerjinin de protein sentezine (dolayısıyla büyüme ve gelişmeye) yönlendirilmesi hedeflenmektedir (Pell ve ark. 1990, Yetim ve Aras 1995, Yetim 1998). Ancak, büyüme regülatörlerinin bildirilen bu avantajlarına karşılık ortaya çıkardığı bazı problemler de bulunmaktadır. Hayvan üzerindeki yan

etkileri ve ette yeme kalitesinin düşmesi yanında bu bileşiklerin, kalıntı oluşturmaları ve sağlık açısından bunların insanlar üzerindeki etkileri konusundaki kuşku, bunlardan bazılarıdır (Moloney ve ark. 1994, Anon. 1996, Smith 1998).

Anabolik steroidler ve büyüme hormonları dışında üzerinde en fazla çalışılan regülatörler, β -adrenergic agonistlerdir (Demeyer ve Samejima 1991, Yetim 1996). Büyüme hormonlarının endüstriyel üretiminin henüz yaygın olmaması ve anabolik steroidlerin de hayvancılıkta kullanımının (ABD' de serbest olmasına karşın) Avrupa ve diğer bir çok ülkede yasak olması, β -adrenergic agonistler (BAA) üzerindeki çalışmalara hız kazandırmıştır (Dawson ve ark. 1990, Yetim ve Aras 1995). Bu derleme çalışmasında, böbreküstü bezlerden salgılanan adrenal hormonları ile benzer metabolik ve fizyolojik özellikler taşıyan ve sadece araştırma ve tedavi amacıyla kullanımı serbest olan bazı BAA'lerin, yapısal ve fizyolojik özellikleri ile kısaca et teknolojisindeki önemi ve kalıntı problemleri konusundaki yapılan araştırmalar ve bu bileşiklerin kullanımı konusundaki tereddütler irdelenmeye çalışılacaktır.

Yayına Kabul Tarihi: 15.10.1999

1: A.Ü. Ziraat Fakültesi - ERZURUM

2: Veteriner Kontrol ve Arş. Ens. Müd. - ERZURUM

β-Agonistlerin Farmakolojik Özellikleri

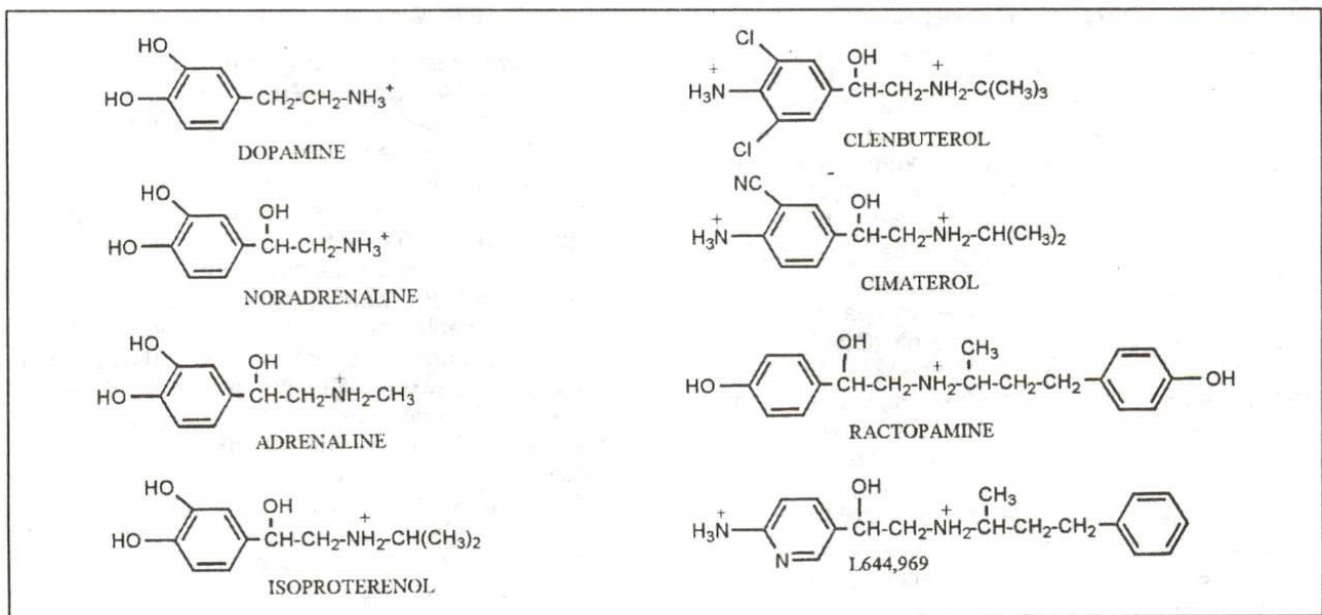
Kateşolaminler (adrenalin, noradrenalin ve dopamin), memeli hayvanlarda normal olarak hormonal ve neurotransmitter fonksiyon gösterebilen anabolik bileşiklerdir. Noradrenalin ve dopamin sempatik ve periferik sinir uçlarında sentezlenirken adrenal, adrenal medulladan salgılanır ve bunların tümünün temel yapı taşı ise fenilalanin'dir. Yine bu bileşiklerin hepsinin kanda mevcut olması, hormonal bir etkiye de sahip olduklarını göstermektedir (Mersman 1989).

Günümüzde halen tedavi amacıyla kullanılan bazı β-adrenergic agonistlerin, vücuttaki fonksiyonları tartışmalı ise de, her şey BAA'lerin β-adrenergic reseptörlere bağlanmasıyla aşağıda özetlenen şekilde olabileceği ileri sürülmektedir (Mersmann 1998). Oral olarak alınan adrenalin ve noradrenalin, hedeflenen doku ve organlarda (örneğin kalp, damar, yağ ve kas hücreleri gibi) bulunan β-reseptörleri stimüle ederek G_s proteini α-alt ünite ve adenil-siklaz enzimlerini harekete geçirmekte ve hızla ATP'nin cAMP'e dönüşümünü sağlamaktadır. Böylece, bazı hücreler protein, membran veya enzimlerin fosforilasyonu ve dolayısıyla sinir sistemi ve diğer biyokimyasal faaliyetler başlatılmaktadır. Hücre içi sinyal molekülü olan cAMP'nin, etki ettiği reseptörlere β-adrenergic reseptörler adı verilmektedir. Yani ortamdaki cAMP oranındaki artış, çeşitli biyokimyasal faaliyetlerin aktivasyonuna neden olmaktadır (örneğin, inaktif enzimlerin aktivasyonu ve inaktivasyonu gibi). Bu da bazı dokularda lipolitik parçalanmaya, karaciğerde ise glikojenin yıkılmasına veya uzun zincirli yağ asitlerinin sentezine mani olmaktadır (Mersmann 1998, Moloney ve ark. 1991, Timmerman 1987). Ayrıca, adrenalin, α-reseptörleri uyarırken noradrenalin β₂ reseptörlere daha duyarlıdır. Hatta, sentetik olarak geliştirilen bazı kateşolaminler bazen dokusal olarak salgılananlardan daha da etkin olabilmektedir (Moloney ve ark. 1991).

İşte β-reseptörlerini uyararak fonksiyon gösteren bu bileşiklere β-adrenergic agonist (BAA), kısaca β-agonist adı verilmektedir. Genellikle et üretimi amacıyla üzerinde çalışılan bazı sentetik ve tabii BAA'lerin yapısal formülleri Şekil 1' de görülmektedir. Memeli hayvanlarda büyüme ve gelişmenin bazı bileşiklerle değiştirilebileceği ilk defa Cunningham (1965) tarafından ileri sürülmüş ve bu araştırmacı; kafein, teofilin, nikotin ve epinefrin'in direkt veya indirekt olarak hücreler cAMP konsantrasyonunu etkilediğini bildirmiştir. Daha sonra ve yine ilk olarak Fain ve Garcia (1983) bu bileşiklerin, yağ hücrelerinde lipolisi stimüle ederek adipoz dokularda bir azalmaya neden olduğunu ileri sürmüştür. Yine en çok bilinen bir BAA olan Clenbuterol'un, Baker ve ark. (1984) ve Ricks ve ark. (1984) tarafından sığır, koyun, domuz ve kümes hayvanlarındaki büyüme ve karkas kalitesi üzerindeki olumlu etkileri rapor edilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise Cimaterol, Salbutamol, Ractopamine ve L-664.969 gibi diğer BAA'le konuyla ilgili çalışmalar devam etmiştir (Moloney ve ark. 1994, Koohmaraie ve ark. 1996, Mersmann 1998).

β-Agonistlerin Bazı Dokulardaki Fizyolojik Fonksiyonları

Yukarıda sayılan BAA bileşiklerinin, et üretimi ve kalitesi açısından bazı dokulardaki etki mekanizması kısaca aşağıda izah edilmiştir. Normal olarak hayvan vücudunda salgılanan kateşolaminlerin, fizyolojik olarak birçok fonksiyonunun olduğu bilinmektedir. Örneğin, sinir sisteminde neurotransmitter olarak fonksiyon görmesi, insülin salgılanmasının bloke edilmesi, lipolitik ve glikojenolitik aktivasyon ve glucagon (insülinin tersine görev yapan bir enzim) salgısının artırılması bunlardan sadece birkaçıdır. Normal olarak vücutta bütün bu faaliyetlerin sentetik kateşolaminlerle de (β-agonistler) ortaya çıkması



Şekil 1. Tabii adrenergic hormon ve bazı sentetik β-agonistlerin yapısal özellikleri.

beklenir. Daha öncede belirtildiği gibi konuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Elde edilen bu sonuçların bazen birbiriyle çelişmesine rağmen bu bileşiklerin kullanımı ile genel olarak aşağıdaki fonksiyonların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Etherton ve Smith 1991, Mersmann 1998, Sensky ve ark. 1996, Squires ve ark. 1993, Yang ve McElliot 1989).

a- Adipoz doku: Bu dokulardaki yağ birikimi, gliseridlerin parçalanması ve bunların yeniden biyosentezi ile ilgili bir olaydır. Lipid sentezi, insülin tarafından kontrol edilirken parçalanması (lipolisis) ise adrenalinler tarafından stimule edilmektedir. Yani BAA, adipoz doku hücrelerinde bulunan β -reseptörlere bağlanarak lipazları harekete geçirir ve yağ metabolizması sürekli olarak lipid biyosentezinin aleyhine cereyan eder (Liu ve ark. 1989). Yine BAA kullanımı ile kan serbest yağ asidi ve gliserol oranının % 60' lara varan bir artış göstermesi de bu olayı doğrulamaktadır (Eiseman ve ark. 1988, Vanbelle 1994). Ancak, bu tür lipolitik aktivite, tüm çiftlik hayvanlarında genel bir artış göstermekle birlikte bunun her agonist ve hayvan türü için doğru olmadığı da ifade edilmektedir. Yani bu fonksiyonun ortaya çıkışı, BAA' in çeşidi, kullanım dozu ve uygulanan hayvan türü ile yakından ilgilidir (Etherton ve Smith 1991, Mersmann 1998).

b- Kas dokusu : Yapılan araştırmalar, BAA'lerin kas dokularında önemli bir artışa neden olduğunu ve bunun da, hypertrophy ve dolayısıyla protein sentezinde meydana gelen bir artış ve yıkılımındaki bir azalmadan kaynaklanabileceğini göstermiştir. Yine, BAA'lerin, nitrojen emilimini (retention) artırmak ve bunu kaslara yönlendirmek suretiyle kas proteinlerinin miktarını artırdığını göstermiştir (Moloney ve ark. 1991). Daha önce de belirtildiği gibi protein biyosentezinin artışı yanında yıkılımının azalması da kaslarda protein birikiminin önemli nedenleri arasında sayılmaktadır. Bunun da proteolitik parçalamada görev alan enzimlerin inhibisyonu ile meydana geldiği bildirilmiştir (Koohmaraie ve ark. 1991, Vanbelle 1994, Yang ve McElliot 1989). Ayrıca, bu bileşiklerin, kas gelişiminde beyaz kas hücrelerinin oranını ve/veya çapını artırarak çizgili kaslarda hypertrophy'e neden olduğu ifade edilmektedir. Hayvanlara göre kas hypertrophy oranının artışı, sırasıyla koyun, sığır, domuz ve kümes hayvanları şeklinde olmaktadır (Vanbelle 1994). Bazı araştırmacılar, RNA/DNA oranının artışıyla protein sentez kabiliyetinin yükseldiğini ve yine mRNA miktarındaki yükselmeye paralel olarak, α -actinin ve myosin zincirlerinde de kontrole kıyasla önemli bir artış meydana geldiğini bildirmişlerdir (Garcia ve ark. 1988, Smith ve ark. 1989, Vanbelle 1994). Diğer taraftan, karkas yağ oranındaki azalmaya paralel olarak iç organ ve deri ağırlığındaki azalma ile de yağsız et oranı, önemli bir artış göstermektedir (Moloney ve ark. 1991). Yine bu olaylar, hayvanın türü, BAA'ın çeşit ve dozu ile yakından ilgilidir.

c- Endokrin sistem : Böbreküstü bezi, adrenal ve noradrenal hormonlarının salgılandığı yerdir. Bu

hormonların asıl fonksiyonu, dolaşım sistemine etki ederek lipolitik ve glikolitik faaliyetin düzenlenmesidir. İşte, sentetik agonistler, bu hormonların fonksiyonunu göstererek bir etkiye bulunduğu gibi bunlar vücutta birçok hormon salgısının artış veya azalmasında da önemli rol oynayabilmektedir. Örneğin, bunlar, pankreasta insülin salgısının azalmasına neden olurken, pitiutari bezinde de büyüme hormonu salgısı artışına neden olmaktadır. Buna karşılık, sentetik BAA'lerin kortizol, tiroid ve adrenal salgısı üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir (Moloney ve ark. 1991, Vanbelle 1994).

d- Sinir sistemi : BAA'ler hem sinirsel (neurotransmitter) ve hem de hormonal fonksiyona sahip bileşiklerdir. Bunlar, böbreküstü bezinde salgılan adrenal ve noradrenalinin fonksiyonunu görürken aynı zamanda, sinir uçlarından salgılanarak iletişim fonksiyonu vazifesini de görmektedirler. Örneğin, noradrenalinin rol aldığı sempatik sinir sistemi; kalp, damar, solunum ve sindirim (metabolik, özellikle lipolitik, glikolitik ve proteolitik) sistemlerin faaliyet ve fonksiyonlarında görev alan otonom sinir sistemidir (Mersmann 1989, Timmerman 1987).

e- Diğer: Bu dokuların haricinde BAA' lerin damar genişlemesi (vascular dilatation) ve kalp fonksiyonlarını artırarak kan dolaşımını etkilediği ve örneğin, bazı dokularda (kas, kalp ve bacaklar) kan dolaşımını artırırken bazılarında da (karaciğer, böbrek ve yağ dokuları) bir miktar azalmaya neden olmaktadır (Mersmann 1998, Wickler ve ark. 1984). Tabii olarak bu işlem de kas gelişimi için ekstra bir materyal taşınımı manasına gelmektedir (Yang ve McElliot 1989). Yine, adrenal hormonlarının, iştah hareketini azaltarak mide içeriğinin bağırsaklara geçişini yavaşlatmak suretiyle bir hazım artışına da neden olduğu bildirilmiştir (Graham ve ark. 1982). Kalp çarpıntısı ve vücutta ısı kaybının artışı (muhtemelen kabuk yağı azalması ve deri incelmesi nedeniyle) yine BAA' ler tarafından ortaya çıkarılan diğer fizyolojik özelliklerdir (Kim ve ark. 1989, Vanbelle 1994, Williams ve ark. 1986).

β -Agonistlerin Büyüme ve Karkas Karakteristikleri Üzerine Etkisi

Daha önceki bölümlerde de belirtildiği üzere her bir BAA, büyüme ve karkas özellikleri açısından bir çok hayvan türünde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Clenbuterol, Cimaterol, Ractopamine, Salbutamol ve L-644.969 bileşikler, üzerinde en fazla çalışılan sentetik kateşolamin yani BAA üyeleridir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda bunların hayvanlara verilen miktarı (dozu), yem içerisinde 0.1-4 ppm veya her bir baş hayvan için 10-500 mg/gün arasında değişirken uygulama süresi ise 12-14 hafta kadardır (Moloney ve ark. 1991). Ayrıca yapılan araştırmalarda, çeşitli tür ve ırka mensup değişik cinsiyet, yaş ve ağırlıktaki hayvanların büyüme ve karkas özelliklerine ilişkin sonuçlar belirlenmeye çalışılmıştır. Çeşitli kaynaklardan, BAA uygulaması ile büyüme ve karkas özelliklerine ilişkin bazı bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. BAA Uygulamasının Çeşitli Hayvanların Bazı Büyüme Özellikleri Üzerine Etkisi (Moloney ve ark. 1991)*.

Hayvan ve BAA Tipi	Doz (ppm)	GCAA	Karkas (kg)	Randıman (%)	İç yağı Oranı
Dana (H)	10 m	92	102	101	77
(Clenbuterol)	500 m	79	97	100	67
Dana (F)	33 m	118	109	108	71
(Cimaterol)	49.5 m	130	111	108	57
	66 m	106	109	109	64
Koyun (CB)	1	92	-	106	90
(Clenbuterol)	100	100	-	106	85
	100	107	-	102	66
Koyun (SC)	0.57	106	-	101	79
(Cimaterol)	2.29	120	-	105	68
	11.45	122	-	106	61

*: Kontrol 100 kabul edildiğinde, GCAA: Günlük Canlı Ağırlık Artışı, (H): Hereford, (F): Friesian, (CB): Crossbreed, (SC): Suffolk castrate, (-): Belirlenmemiş, m: mg/baş/gün.

Tablo 1' den de takip edilebildiği gibi bazı sığırlarda 500 mg/baş/gün clenbuterol uygulaması günlük canlı ağırlık artışını negatif yönde etkilerken çok daha az bir miktardaki cimaterol 33 mg/baş/gün, bunu % 30'lara varan nisbetlerde artırmıştır. Benzer sonuçların koyunlarda da ortaya çıktığı görülmektedir. Sığırlarda ractopamin ve L-644.969'un canlı ağırlık artışına önemli katkılarının olduğu rapor edilmiştir (Moloney ve ark. 1991). Ayrıca, sığır ve koyunlarda % 43'lere varan oranlarda iç yağı azalması nedeniyle % 8-10 oranında kaskas ağırlık ve randıman artışları rapor edilmiştir (Moloney ve ark. 1990, Moloney ve ark. 1991, Quirke ve ark. 1988). BAA' lerle beslenen kümes hayvanları ve domuzlarda günlük canlı ağırlık artışının genellikle önemli bir artış olmadığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu konuda % 2-5 oranında bir iyileşmeden bahsedilirken yemden yararlanma, büyüme oranları ve randımanında da kısmi bir iyileşme olduğu rapor edilmiştir (Buttery ve Sweet 1993, Duquette ve ark. 1987, Wallace ve ark. 1987).

BAA'ler, özellikle sığır ve koyunlarda daha az traşlanabilir yağ oranı ve toplam yağ yüzdesine karşılık daha fazla toplam protein ve yağsız et oluşumuna neden olmaktadır. Örneğin, sığır ve koyun LD (*Longissimus dorsi*) kası kesit alanının kontrole kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Genel olarak bu bileşiklerle beslenen sığırlarda % 10 civarında bir yağsız et artışına karşın % 25-30 oranında daha az ayrılabilir yağ belirlenmiştir. LD kası alanındaki artış ise % 42' lere kadar çıkabilmektedir (Moloney ve ark. 1990, Moloney ve ark. 1991, Quirke ve ark. 1988). Aynı araştırmacılar, elde edilen karkaslarda % 10-15 oranında daha az kemik belirlenirken, yağsız et ve kemik oranının % 25-30 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sığır ve koyunlarda L-644.969 ile yapılan bir denemede ise daha fazla yağsız et üretimi yanında depolama kayıplarında da önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (Moloney ve ark. 1994, Shackelford ve ark. 1992). Koyunlarda toplam ve traşlanabilir yağ oranında % 41' lere ulaşan bir azalmaya karşılık, LD kası alanındaki artış oranı ise % 45'lere ulaşmıştır (Hanrahan ve ark. 1987, Hanrahan ve ark. 1988). Yine, BAA'lerle beslenen domuz karkaslarında, kısmen daha az kabuk ve içyağı yanında daha fazla yağsız et bulunduğu bildirilmiştir (Buttery ve Sweet 1993, Oksbjerg ve ark.

1996). Kümes hayvanları ile yapılan denemelerde ise cimaterol' le beslenen tavuklarda kontrole kıyasla % 17 oranında daha az yağ ve % 6' ya varan oranlarda daha fazla protein ve yağsız et oluşumu tesbit edilmiştir (Scholtyssek 1987, Duquette ve ark. 1987, Moloney ve ark. 1991).

β-Agonistlerin Et Kalitesi ve Sağlık Üzerine Etkileri

Birçok hayvan türünde, BAA' lerin büyüme ve karkas özellikleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu, çok açık bir şekilde görülmüş ve kanıtlanmıştır, et kalitesi açısından elde edilen sonuçların oldukça çelişkili ve üretilen etin de genellikle daha düşük kalitede olduğu bildirilmektedir (Dransfield 1994, Etherton ve Smith 1991, Koohmaraie ve ark. 1996). BAA' lerin et kalitesi üzerine etkileri konusunda Yetim (1998) tarafından geniş bir değerlendirme yapılmış olmasına rağmen bu bileşiklerin kalıntı problemleri ve sağlık üzerine etkileri üzerinde yeterince durulmamıştır.

Et Kalitesindeki Olumlu ve Olumsuz Etkileri:

Genel olarak BAA'lerle beslenen hayvanların et kalitesi için ileri sürülen bazı olumlu sonuçlar şunlardır; kasaplık tosunlarda, toplam karkas yağ oranıyla birlikte kas içi (intramuscular) yağ oranında da % 45'lere varan seviyelerde bir azalmanın olması ve yine toplam doymamış yağ asidi oranının artışına paralel olarak toplam kolesterol konsantrasyonunda da bir azalma meydana gelmesi. Bazı araştırmacılar, BAA kullanımı ile daha parlak bir et rengi elde ettiklerini ileri sürerken, raporların çoğunluğu et renginin daha koyu olduğu yönündedir. Ayrıca, 2 ppm clenbuterol ihtiva eden yemlerle beslenen koyun etlerinde önemli bir gevreklik azalması meydana geldiği ve genel olarak pişmiş etlerde ölçülen gevreklik değerleri (WBS ve Panel), kontrole kıyasla oldukça yüksek çıkmıştır. Bu durum hemen hemen tüm kasaplık hayvanlarda gözlenmiştir. Bunun nedenini koyun ve sığırlarda postmortem proteaz aktivitesinin (Calpain ve Lisosomal) önemli ölçüde düşmesi yanında karkasta yağ oranının azalması, cold shortening oranı ve beyaz kas fibrillerinin sayısındaki artış, ısı ile çözünebilir kollajen oranındaki azalma ve bağ doku proteinlerindeki çapraz bağ sayısındaki artışın da, et gevrekliği üzerine olumsuz yönde etki eden diğer önemli faktörler arasında sayılmaktadır.

Ayrıca, BAA kullanımı ile kas içi yani mozaik yağlarındaki azalma ve sızıntı suyu kaybı (drip loss) nedeniyle, etin sululuk ve lezzetinin negatif yönde etkilendiği ileri sürülmüştür (Moloney ve ark.1994, Yetim 1998).

Kalıntı Seviyesi ve Sağlık Üzerine Etkileri

BAA kullanımı ile az yemle daha fazla et üretimi ve yağ oranının düşmesine karşın kalıntı problemlerinin tam olarak aydınlatılamaması, üretici ve tüketiciler için ayrı bir çekince unsuru olmaya devam etmektedir. Bu bileşiklerin çok önemli bir kalıntı (residue) probleminin olmadığı ve zaten birçoğunun tedavi amacıyla hayvanlarda sıklıkla kullanıldığı belirtilirken (Sasse 1987, Vanbelle 1994, Yetim 1996) hala konuyla ilgili araştırmalar ve şüpheli yaklaşımlar devam etmektedir (Elliot ve ark. 1993, Meyer ve ark. 1991, Mitchell ve Dunnavan 1998).

Az sayıda da olsa yapılan araştırmalar, kalıntı seviyesinin, kesim öncesi ilaca son verme (withdrawal) periyodu ile yakından ilgili olduğunu ve ortaya çıkan kalıntının, daha çok sakatat veya insan gıdası olarak tüketilmeyen dokularda olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yüksek dozlarda kullanıldığında, bu bileşiklerin, plazma yarı ömrünün daha uzun olduğu ve dolayısıyla da tüketiciler açısından bir risk taşıyabileceği ifade edilmektedir. Ancak, düşük ve tavsiye edilen doz ve şartlarda BAA kullanımı ve erken withdrawal işleminin, tüketiciler açısından ortaya çıkabilecek riski önemli oranda azaltacağı da bildirilmiştir (Smith 1998, Yetim 1996).

Bu amaçla, bu güne kadar farklı BAA ve dozu ile withdrawal uygulaması, hayvan çeşidi ve değişik dokular üzerinde bazı çalışmalar yapılmış ve elde edilen sonuçlar ilgililere duyurulmuştur. Örneğin, 16 µg/kg/gün clenbuterol' le 30 gün süreyle beslenen sığır karaciğerindeki kalıntı oranı, kesime kadar beslenenlerde 62 ppb, kesimden 15 gün önce agonist yedirilmesine son verilenlerde ise 2 ppb olarak ölçülmüştür (Elliot ve ark. 1993). Aynı çalışmada, böbreklerde belirlenebilir seviyede bir kalıntıya rastlanamazken göz retinasında, 181 ppb seviyesinde bir kalıntı gözlenmiştir. Yine, clenbuterol kalıntısının belirlenmesi amacıyla 1 ppm yemle 14 gün beslenen tavuklarla yapılan başka bir araştırmada, karaciğerdeki kalıntı, withdrawal süresi 0 günde 66 ppb iken, 14' cü günde 2.3 ppb ve 40' cü günde ise 0.1' den daha az olduğu bulunmuştur (Malucelli ve ark. 1994). BAA, kalıntısı konusunda yapılan en son çalışmalarda, kas dokularındaki residue oranının her zaman karaciğerdekinden 5 kat daha az olduğunu göstermiştir (Smith ve Paulson 1997). ABD' de USDA laboratuvarlarında konuyla ilgili resmi çalışmalar da hala devam etmektedir (Smith 1998).

Üzerinde en fazla çalışılan BAA'lerden clenbuterol kalıntısının, bazı yan etkilerinin olduğu ilk defa İspanyada ortaya çıkan bir olayla belirlenmiştir. Sığır karaciğeri tüketen bazı kişilerde bu bileşiğin kalıntısına bağlı olarak; kalp çarpıntısı, baş ağrısı, sinirli davranışlar, kusma, ateş ve üşüme gibi bazı komplikasyonların olduğu bildirilmiştir. Bu olaya sebep olan pişirilmiş karaciğerlerin ise yaklaşık 160 - 291 ppb seviyesinde clenbuterol ihtiva ettiği rapor edilmiştir (Pulce ve ark. 1991). BAA' lere bağlı gıda zehirlenmeleri konusunda Clenbuterol ve karaciğer dışında başka bir çalışma veya bir rapora

rastlanmamış olmasına rağmen, et üretimi amacıyla AT ülkeleri ve ABD' de şimdilik bu bileşiklerin kullanılması yasaklanmıştır (Mitchell ve Dunnavan 1998).

SONUÇ

Hayvan besleme veya yetiştiricilikte kullanılan tüm büyüme regülatörlerinde olduğu gibi BAA'lerin de kendine özgü bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu bileşiklerin kullanımı ile hayvanlarda yem tasarrufu sağlanması ve daha kısa sürede daha az yağlı ve daha fazla miktarda et üretimi mümkün ise de ette gevreklik problemi, renk ve DFD oranlarındaki artış da, bu bileşiklerin çiftlik hayvanlarındaki kullanımını şimdilik sınırlayıcı bir faktör olarak gözükmektedir. Bunların dışında, ortaya çıkan kalıntı ve yan etkileri konusundaki bazı sorunların açıklığa kavuşturuluncaya kadar BAA'lerin kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Tüm bu problemlerin çözümü için, BAA'tin düşük dozlarda uygulanması ve kullanımına kesimden belirli bir süre önce son verilmesi (drug-withdrawal period) gibi öneriler için araştırmalar sürmektedir. Bir çok BAA' in tedavi amacıyla hayvanlarda sıklıkla kullanıldığı dile getirilirken bu bileşiklere ticari olarak izin verilmesi konusundaki tereddütler nedeniyle konuyla ilgili kalıntı araştırmaları veya şüpheli yaklaşımlar hala devam etmektedir (Anon. 1996, Elliot ve ark. 1993, Meyer ve ark. 1991, Smith 1998). Bu nedenle β-agonistler ve bunların et üretimi amacıyla çiftlik hayvanlarında kullanımı ile ilgili araştırmalara devam edilmesi, ülkemiz ve dünya hayvancılığı ve gıda üretimi açısından önemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

- Anon. (1996) Pharmacology, Toxicology and Illegal Use of BAA, July 1996, ASAS 88th Ann. Meet. Rapid City, SD.
- Baker PK, Dalrymple RH, Ingle DL, Ricks CA (1984) Use of a β-adrenergic agonist to alter muscle and fat deposition in lambs. J. Anim. Sci. 59: 1256.
- Buttery PJ, Sweet A (1993) Manipulation of lean deposition in animals. Anim. Feed Sci. & Technol. 45: 97.
- Cunningham HM (1965) Effect of epinephrine and nicotine on protein and fat metabolism of pigs. In: Energy Metabolism, Ed by Blaxter KL p 29. Acad. Press, New York, NY.
- Dawson JM, Buttery PJ, Gill M, Beever DE (1990) Muscle composition of steers treated with the β-agonist, Cimaterol. Meat Sci. 28: 289.
- Demeyer O, Samejima K (1991) Animal biotechnology and meat processing. In: Anim. Biotechnol. and Qual. of Meat Prod. Ed by LO Fiems, BG Cottyn, DI Demeyer, Elsevier Sci. Pub. Amsterdam, NL, p.127.
- Dransfield E (1994) Optimisation of tenderisation, aging and tenderness. Meat Sci. 36: 105.
- Duquette PF, Rickes EL, Olson G, Capizzi TP, Conney EM (1987) Growth and carcass composition of broilers fed β-adrenergic agonist L-640,033. In: β-Agonists and Effect on Animal

- Growth and Carcass Quality, Ed. by J.P. Hanrahan, Elsevier Appl. Sci., London. p.173.
- Eisemann JH, Huntington GB, Ferrel CL (1988) Effects of dietary clenbuterol on metabolism of hindquarters in steers. *J. Anim. Sci.* 66: 342.
- Elliott CT, McCaughey WJ, Short HD (1993) Residues of the β -agonists clenbuterol in tissues of medicated farm animals. *Food Add. & Cont.* 10: 231.
- Etherton TD, Smith SB (1991) Somatotropin and β -adrenergic agonists: Their efficacy and mechanism of action. *J. Anim. Sci.* 69 (Suppl. 2): 2.
- Fain JN, Garcia-Sainz JA (1983) α -adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J. Lipid Res.* 24: 945.
- Garcia DK, Smith SB, Davis SK, Lunt DK (1988) Actin and myosin light chain gene expression in longissimus muscle from steers treated with a β -adrenergic agonist. *J. Anim. Sci.* 66 (Suppl. 1): 269.
- Graham AD, Nicol AM, Christopherson RJ (1982) Rumen motility responses to adrenaline and organ of warm and cold-acclimated sheep. *Can. J. Anim. Sci.* 62: 777.
- Hanrahan JP, Fitzimens JP, Mc Ewan JC, Allen P, Quirke F (1987) Effects of the β -agonist cimaterol on growth, food efficiency and carcass quality in sheep. In: β -agonists and Their Effects on Animal Growth and Carcass Quality, Ed. by Hanrahan JP, Elsevier Appl. Sci. Pub. Ltd., Essex., UK, p.106.
- Hanrahan JP, Allen P, Sommer M (1988) Growth intake, growth and carcass composition of lambs treated with cimaterol - Effects of withdrawal period. In: Control and Regulation of Animal Growth, Ed. by JF Quirke, H Schmid, EAAP Publ. No.36, p.149.
- Kim YS, Lee YB, Garrett WN, Dalrymple RH (1989) Effect of cimaterol on nitrogen retention and energy utilisation in lambs. *J. Anim. Sci.* 67: 674.
- Koohmaraie M, Shackelford SD (1991) Effects of calcium chloride infusion on the tenderness of lambs fed a β -adrenergic agonist. *J. Anim. Sci.* 68: 1760.
- Koohmaraie M, Shackelford SD, Wheeler TL (1996) Effects of the β -AA, L-644,969 on muscle growth and meat quality of callipyge lambs. *J. Anim. Sci.*, 74: 70.
- Liu CY, Boyer JL, Mills JE (1989) Acute effects of β -adrenergic agonists on porcine adipocyte metabolism in vitro. *J. Anim. Sci.* 67: 2930.
- Malucelli A, Ellendorf F, Meyer HD (1994) Tissue distribution and residues of clenbuterol, salbutamol and terbutaline in tissues of treated broiler chickens. *J. Anim. Sci.* 72: 1555.
- Mersmann HJ (1989) Influence of infused β -adrenergic agonists on porcine blood metabolites and catecholamines. *J. Anim. Sci.* 67: 2633.
- Mersmann HJ (1998) Overview of the effects of β -adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanism of action. *J. Anim. Sci.* 76: 160.
- Meyer HHD, Rinke LM (1991) The pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves. *J. Anim. Sci.* 69: 4538.
- Mitchell GA, Dunnavan G (1998) Illegal use of BAA in US. *J. Anim. Sci.* 76: 208.
- Moloney AP, Allen P, Ross DP, Olson O, Convey EM (1990) Growth, feed efficiency and carcass composition of finishing Friesian steers fed the β -adrenergic agonist L-644, 969. *J. Anim. Sci.* 68: 1269.
- Moloney AP, Allen P, Joseph RL, Tarrant V (1991) Influence of β -adrenergic agonist and similar compounds. *Adv. Meat Res.* 7: 455.
- Moloney AP, Allen P, Joseph RL, Tarrant PW, Convey EM (1994) Carcass and meat quality of Friesian steers fed the β -AA, L-644, 969. *Meat Sci.* 38: 419.
- Oksbjerg N, Fernandez JA, Olsen O, Agergaard N (1996) Effects of salbutamol on protein and fat deposition in pigs fed protein. *J. Anim. Physiol. & Anim. Nutr.* 75: 1.
- Pell JM, Elcock C, Harding RL, Morrell D, Simmonds AD, Wallis M (1990) Growth, body composition, hormonal and metabolic status in lambs treated long-term with growth hormone. *Brit. J. Nutr.*, 63: 431.
- Pulce C, Lamaison D, Keck G, Nickolas J, Descotes J (1991) Collective human food poisonings by clenbuterol residues in veal liver. *Vet. Hum. Toxicol.* 33: 480.
- Quirke JF, Allen P, Moloney AP, Sommer M, Hanrahan JP, Sheehan W, Roche JF (1988) Effects of the β -agonist cimaterol on blood metabolite and hormone concentrations, growth and carcass composition in finishing Friesian steers. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 60: 128.
- Ricks CA, Baker PK, Dalrymple RH (1984) Use of repartitioning agents to improve performance and body composition of meat animals. *Rec. Meat Conf. Proc.* 37: 5.
- Sasse HHL (1987) Clinical aspects of current β -agonist use in veterinary medicine. In: β -agonists and Their Effects on Animal Growth and Carcass Quality, Ed. by Hanrahan, J.P., Elsevier Appl. Sci., London. p.60.
- Scholtyssek S (1987) The effect of cimaterol on the performance of broilers. In: β -agonists and Their Effects on Animal Growth and Carcass Quality, Ed. by Hanrahan, J.P., Elsevier Appl. Sci., London. p.178.
- Shackelford SD, Edwards JW, Smarr EK, Savell JW (1992) Retail cut yields of rambouillet wether lambs fed the β -AA, L-644,969. *J. Anim. Sci.*, 70: 161.
- Sensky PL, Par T, Bardsley RG, Buttery PJ (1996) The relationship between plasma pinephrine concentration and the activity calpain enzymes in porcine longissimus muscle. *J. Anim. Sci.*, 74: 380.
- Smith DJ (1998) The pharmacokinetics, metabolism and tissue residues of β -adrenergic agonist in livestock. *J. Anim. Sci.*, 76: 173.
- Smith SB, Garcia DK, Anderson DB (1989) Elevation of a specific mRNA in Longissimus muscle of steers fed ractopamine. *J. Anim. Sci.*, 67: 3495.
- Smith DJ, Paulson GD (1997) Distribution, elimination and residues of clenbuterol-HCl in Holstein calves. *J. Anim. Sci.*, 75: 454.

- Squires EJ, Adeola O, Young LG, Hacker LL (1993) and intact males in pork production. *Can. J. Anim. Sci.* 73: 1.
- Timmerman H (1987) β -adrenergics; Physiology, pharmacology, applications, structures and structure-activity relationships. In: β -agonists and Their Effects on Animal Growth and Carcass Quality, Ed. by Hanrahan JP, Elsevier Appl. Sci., London. p.13.
- Vanbelle (1994) Positive and negative effects of using β -agonists in animal production. In "Séminaire Approfondi: Calidad De La Canal Y De La Carne En Ruminates", 19-30 Sep.1994, IAMZ, Zaragoza, Spain.
- Wallace DH, Hedrick HB, Seward RL, Daurio CP, Convey EM (1987) Growth and efficiency of feed utilization of swine fed a β -adrenergic agonist, (L-644,969). In: β -agonists and Their Effects on Animal Growth and Carcass Quality, Ed. by Hanrahan, J.P., Elsevier Appl. Sci., London. p.143.
- Wickler SJ, Horwitz BA, Flaim SF, Lanoue KF (1984) The role of growth hormones, β -adrenergic agents Isoproterenol induced blood flow in rats acclimated to room temperature and cold. *Am. J. Physiol.* 246: 747.
- Williams PEV, Pagliani L, Lunes GM (1986) The effects of β -agonist (Clenbuterol) on the heart rate, nitrogen balance and some carcass characteristics of veal calves. *Livest. Prod. Sci.*, 15: 289.
- Yang YT, McElligott MA (1989) Multiple actions of β -adrenergic agonists on skeletal muscle and adipose tissue. *Biochem. J.*, 261: 1.
- Yetim H, Aras M (1995) Büyüme regülatörlerinin (β -agonistik ajanlar) balık yetiştiriciliği açısından değerlendirilmesi. II. Su Ür. Semp., 723, 14-16 Haz. 1995, Erzurum.
- Yetim H (1996) Et Üretimi ve Hormonlar. *Hasat*, 11 (130) : 45.
- Yetim H (1998) β -agonistik Büyüme Regülatörlerinin Et Kalitesi Açısından Önemi. Tarım Kongresi, Ata. Üniv. Zir. Fak., 14-16 Eylül 1998, Erzurum.