

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**VETERINARSKI FAKULTET**

**Tea Magaš**

**PRIMJENA TESTOSTERONA U DOMAĆIH ŽIVOTINJA-  
TERAPEUTSKO I ANABOLIČKO DJELOVANJE**

**Diplomski rad**

**Zagreb, 2018.**

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Veterinarski fakultet**  
**Klinika za porodništvo i reprodukciju i**  
**Hrvatski veterinarski institut, Zagreb**

**Predstojnik Klinike:** izv. prof. dr. sc. Juraj Grizelj

**Mentori:** prof. dr. sc. Marko Samardžija

izv. prof. dr. sc. Jelka Pleadin

**Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:**

1. doc. dr. sc. Ivan Folnožić
2. prof. dr. sc. Marko Samardžija
3. izv. prof. dr. sc. Jelka Pleadin
4. izv. prof. dr. sc. Silvijo Vince (zamjena)

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojim mentorima izv. prof. dr. sc. Jelki Pleadin i prof. dr. sc. Marku Samardžiji na pomoći jer su mi omogućili svu potrebnu literaturu te svojim korisnim i stručnim savjetima doprinijeli izradi ovog diplomskog rada.

Najveću zahvalnost iskazujem svojoj obitelji na materijalnoj i moralnoj podršci tijekom cjelokupnog obrazovanja. Bilo je ponekad teško i naporno, ali uz pregršt truda i odricanja sav napor se isplatio. Hvala što ste vjerovali u mene i moje mogućnosti.

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. SPOLNI HORMONI U DOMAĆIH ŽIVOTINJA.....	3
2.1. TESTOSTERON.....	5
2.1.1. Kemijska građa.....	5
2.1.2. Izlučivanje.....	6
2.1.3. Metabolizam.....	7
2.1.4. Razgradnja i izlučivanje.....	8
2.1.5. Osnovni međustanični mehanizam djelovanja.....	8
2.2. ESTROGENI.....	8
2.3. PROGESTERON.....	9
3. FIZIOLOŠKI UČINCI TESTOSTERONA U ORGANIZMU.....	10
4. FIZIOLOŠKE RAZINE SPOLNIH HORMONA.....	13
5. TERAPIJSKO I ANABOLIČKO DJELOVANJE SPOLNIH HORMONA.....	16
5.1. Terapijsko djelovanje.....	16
5.2. Zlouporaba spolnih hormona u anaboličke svrhe.....	17
6. REZIDUE U HRANI ŽIVOTINJSKOG PODRIJETLA.....	21
7. ZAKONODAVSTVO I ANALITIČKE METODE.....	22
8. ZAKLJUČCI.....	24
9. SAŽETAK.....	25
10. SUMMARY.....	26
11. LITERATURA.....	27
12. ŽIVOTOPIS.....	31

# 1. UVOD

Hormoni su molekularni dio endokrinog sustava koji se sintetiziraju u organizmu i nalaze se u biološkom materijalu životinja i ljudi. To su kemijske tvari koje nastaju u žlijezdama i tkivima iz kojih se prenose krvlju do drugih tkiva i organa u organizmu, gdje prouzroče specifične reakcije. Važni su za održavanje homeostaze u organizmu kako bi se izbjegla metabolička neuravnoteženost i bolesti kao posljedice takvog stanja. Razlikujemo hormone endogenog (sintetizirani u organizmu) i egzogenog (unešeni u organizam) podrijetla te prirodne i sintetičke (GUYTON i HALL, 2006.).

Spolni hormoni predstavljaju tvari koje su steroidne strukture i prirodno se izlučuju iz tkiva spolnih žlijezda čovjeka i životinja, a mogu se izlučivati i iz drugih tkiva. Sukladno navedenom jasno je da spolni hormoni imaju čitav niz vrlo važnih funkcija u organizmu. Među najvažnije spolne hormone ubrajaju se  $17\beta$ -estradiol, progesteron i testosteron (SAMARDŽIJA i sur., 2015.).

Fiziološke razine spolnih hormona variraju ovisno o vrsti farmskih životinja, kao i spolu, dobi, hranidbi, te načinu držanja (HEITZMAN, 1994., SCHILT i sur., 1996.). Spolni hormoni, osim što reguliraju spolnu zrelost, te reproduktivnu funkciju i rast, mogu biti korišteni i u druge svrhe. Naime, spolni hormoni mogu se koristiti u terapijske svrhe i to zbog liječenja bolesti reproduktivnog sustava. Međutim, isti mogu biti zlouporabljani i to kao pospješivači rasta s ciljem ostvarenja povećanih prinosa u stočarskoj proizvodnji (PLEADIN i sur., 2011.). Kako bi se reguliralo korištenje spolnih hormona, njihova uporaba je regulirana različitim zakonskim regulativama. Cilj ovog rada je prikazati terapijsku i anaboličku uporabu spolnih hormona s naglaskom na testosteron.

Prilikom izrade ovoga rada korišteno je nekoliko različitih znanstvenih metoda. Metodom kompilacije razrađen je teorijski dio rada na način da su se prikupljanjem adekvatne literature, odnosno njezinom analizom i sintezom stvorila ključna poglavlja u diplomskom radu. Prilikom odabira glavnih naslova navedene literature korištene su deduktivna i induktivna metoda. Još jedna znanstvena metoda koja je uporabljena prilikom izrade rada je metoda diskripcije. Ista je uporabljena za samu interpretaciju ponuđenih podataka koji su dobiveni istraživanjem. Također, provedeno je i istraživanje za stolom s ciljem sakupljanja potrebnih podataka za izradu analiza na temelju kojih je izvršeno pisanje ovog rada. Komparativna, statistička te matematička metoda u radu poslužile su za izradu grafikona i tablica te za kalkulaciju i pravilnu interpretaciju podataka koji su relevantni za donošenje zaključaka na temelju istraživanja.

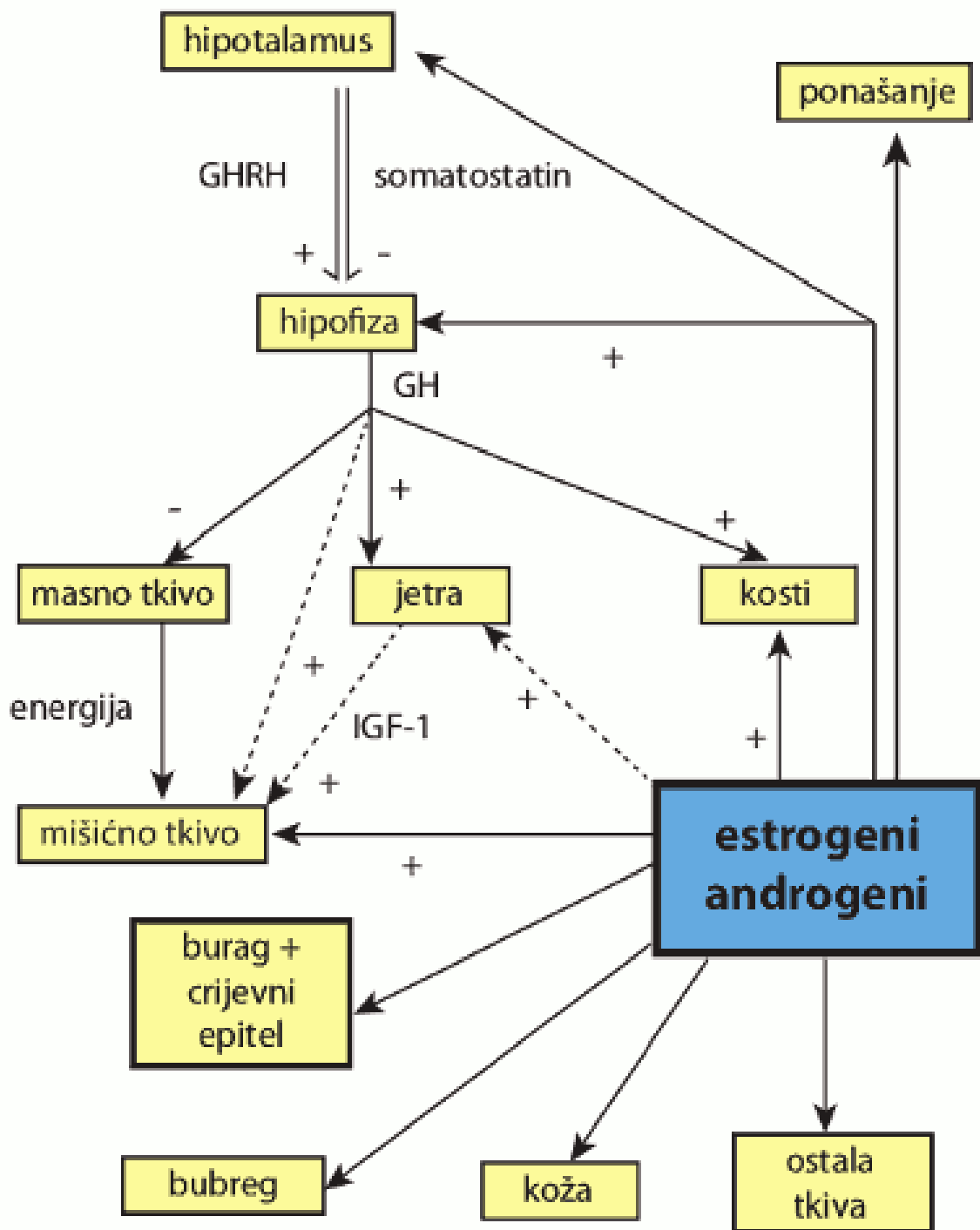
Rad se sastoji od nekoliko temeljnih poglavlja. U uvodnom poglavlju opisani su spolni hormoni domaćih životinja, s naglaskom na testosteron. Zatim su opisani fiziološki učinci testosterona na životinjski i ljudski organizam. U sljedećim poglavljima prikazane su fiziološke razine hormona u farmskih životinja, uporabe u terapijske svrhe te zlouporabe kao tvari s anaboličkim učinkom u cilju poboljšanja rasta, odnosno ostvarenja većih prinosa i profita u stočarskoj proizvodnji. U skladu s navedenim, sljedeće je poglavlje posvećeno zakonodavnim okvirima kako bi se regulirala uporaba spolnih hormona farmskih životinja, ali i konzumenata namirnica animalnog podrijetla. U zaključku su prikazani svi relevantni zaključci dobiveni izradom ovog rada.

## 2. SPOLNI HORMONI U DOMAĆIH ŽIVOTINJA

Kada govorimo o prirodnim spolnim hormonima u domaćih životinja nezaobilazno spominjemo tri najvažnija spolna hormona, 17 $\beta$ -estradiol, progesteron i testosteron. Spolni hormoni zapravo su kemijske tvari koje su steroidne strukture. Hormoni se prirodno proizvode u tijelu životinja i ljudi, imaju niz važnih funkcija u organizmu. Sintetiziraju se najviše u spolnim žlijezdama, što se potiče aktivacijom specifičnih gena. Njihova je primarna funkcija razvoj primarnih i sekundarnih spolnih karakteristika te reprodukcije, no isti djeluju i na pojačani rast (GRIFFIN i WILSON, 1998., MEYER, 2001.). S obzirom na njihovu kemijsku strukturu, kao i fiziološku aktivnost, mogu se razvrstati su u četiri skupine:

1. Androgeni
2. Estrogeni
3. Progestini
4. Relaksini (DUKES, 1975.)

Po pitanju fizioloških razina spolnih hormona, ove vrijednosti variraju u životinja ovisno o brojnim čimbenicima, poput: vrste, pasmine, spola, dobi, spolne zrelosti te uvjeta uzgoja (HEITZMAN, 1994., SCHILT i sur., 1996.). Razina spolnih hormona je dakle različita, a na razinu mogu utjecati i brojne biljne vrste, točnije metaboliti koji se nalaze u hrani životinje te se koriste u hranidbi farmskih životinja. Ovdje je riječ o primjerice izoflavonima, laktonima rezorcilne kiseline, kumestanima i drugima (BARNES, 2010.). Iz tog razloga vrlo je teško utvrditi standardne fiziološke razine hormona (PLEADIN i sur., 2011.). Na slici 1. prikazano je djelovanje spolnih hormona. Vidljivo je kako estrogeni i androgeni hormoni imaju djelovanje na brojna tkiva u organizmu, kao što je koža, bubrezi, jetra, kosti, mišićje itd.



**Slika 1.** Spolni hormoni u farmских životinja

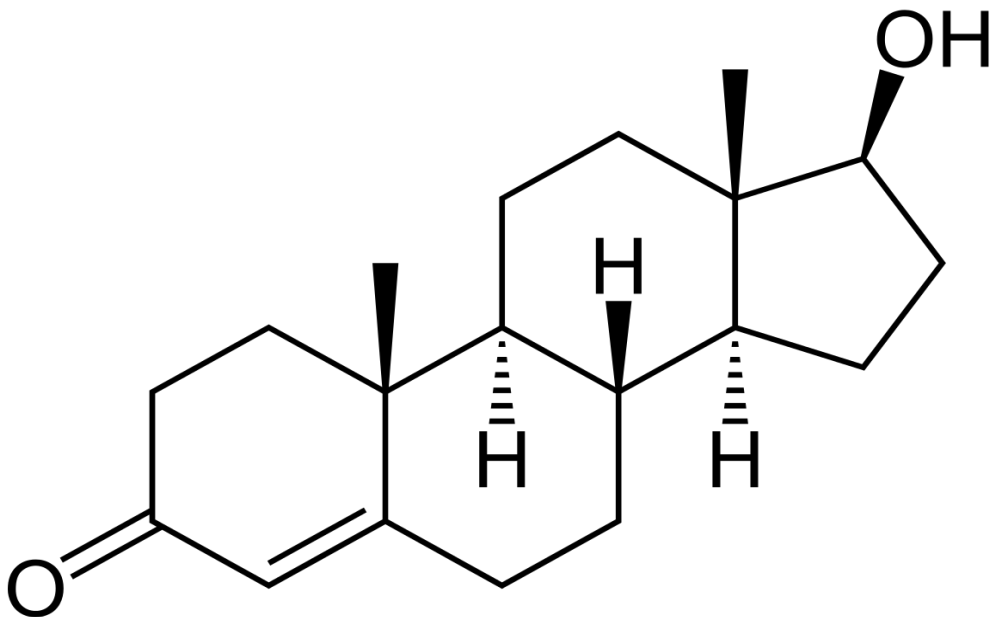
<http://veterina.com.hr/wp-content/uploads/2015/09/slika01-spolni-hormoni-u-farmских-zivotinja.png>



## 2.1. TESTOSTERON

### 2.1.1. Kemijska građa

Androgeni predstavljaju spojeve steroidne građe (Slika 3.). U testisima i nadbubrežnim žlijezdama androgeni se mogu sintetizirati iz kolesterola ili izravno iz acetil-koenzima A. Topljivi su u lipidima i sastoje se od tri cikloheksilna prstena i jednog ciklopentilskog prstena udruženih u jednu tvorevinu. Iako je u endokrinim stanicama koje stvaraju steroidne hormone pohranjeno vrlo malo tih hormona, nakon podražaja se u citoplazmatskim vakuolama mogu brzo mobilizirati velike količine kolesterol-estera za sintezu steroida. U stanicama koje sintetiziraju steroide glavina kolesterola dolazi iz plazme, a te stanice mogu stvarati i kolesterol. Budući da su steroidi dobro topljivi u lipidima, nakon sinteze jednostavno difundiraju kroz staničnu membranu, ulaze u međustaničnu tekućinu te zatim u krv (GUYTON i HALL, 2017.).



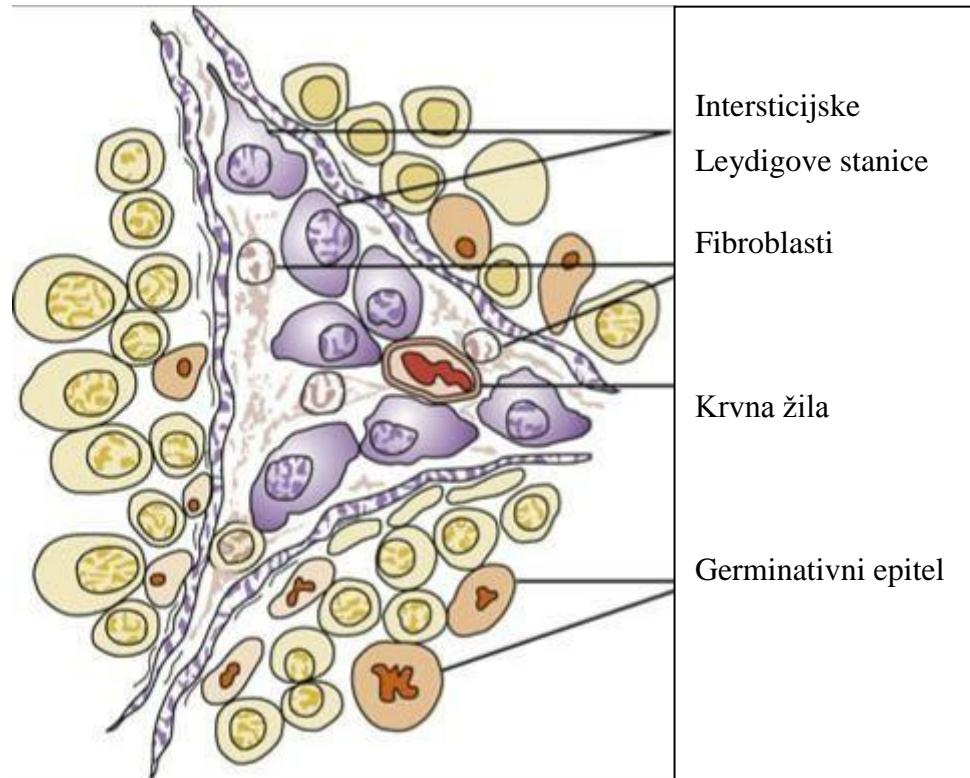
**Slika 2.** Testosteron

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/ce/Testosteron.svg/1200px-Testosteron.svg.png>

### 2.1.2. Izlučivanje

Testisi izlučuju nekoliko muških spolnih hormona, koji su nazvani androgeni, a među kojima su testosteron, dihidrotestosteron i androstendion. Količina testosterona toliko je veća od količine ostalih hormona da testosteron možemo smatrati glavnim hormonom testisa, premda se velik dio testosterona u ciljnim tkivima konačno pretvara u još aktivniji hormon, dihidrotestosteron. Nadzor nad spolnim funkcijama kod oba spola počinje izlučivanjem hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) iz hipotalamusa. Taj hormon potiče prednji režanj hipofize tj. adenohipofizu na izlučivanje gonadotropnih hormona odnosno luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulacijskog hormona (FSH). To su zapravo glikoproteini koji na ciljna tkiva u testisima djeluju uglavnom tako što aktiviraju sustav drugog glasnika cAMP, a on u tim ciljnim stanicama aktivira specifične enzimske sustave. Intersticijske Leydigove stanice (Slika 3.) testisa izlučuju testosteron samo kada ih na to potakne LH iz adenohipofize. Testosteron, izlučen iz testisa kao odgovor na LH, povratnom spregom koči izlučivanje LH iz adenohipofize. Najveći dio inhibicije je posljedica izravnog učinka testosterona na hipotalamus, kojim se smanjuje lučenje GnRH. Taj učinak zatim smanjuje lučenje LH iz adenohipofize, što u konačnici smanjuje izlučivanje testosterona u testisima. Dakle, nakon izlučivanja većih količina testosterona, negativna povratna sprega, djelujući preko hipotalamusa i adenohipofize, smanjuje izlučivanje testosterona na fiziološku razinu. Suprotno tome, manjak testosterona omogućuje izlučivanje velikih količina GnRH iz hipotalamusa, čime se poveća izlučivanje gonadotropnih hormona, pa i testosterona iz testisa (GUYTON i HALL, 2017.). Unatoč tome, brojni psihološki faktori mogu utjecati na izlučivanje GnRH u hipotalamusu pa tako mogu posredno imati utjecaj na brojne seksualne i reproduktivne funkcije u mužjaka ili ženki. Smatra se da transport mužjaka u lošim uvjetima smanjuje njegovu plodnost (GUYTON i HALL, 2006.). Leydigove stanice smještene su u intersticiju između sjemenih kanalića i tvore oko 20% adultnog testisa. Leydigovih stanica gotovo i nema u mladih životinja, dakle onda kad testisi praktički ne izlučuju testosteron, ali ih ima mnogo nakon nastupa spolne zrelosti i u odraslih. U obje životne dobi testisi izlučuju velike količine testosterona. Također, razvojem tumora koji potječu iz Leydigovih stanica, izlučuju se velike količine testosterona. Konačno, kad se zametni epitel testisa uništi izlaganjem rendgenskom zračenju ili pretjeranoj toplini, otpornije Leydigove stanice često će nastaviti stvarati testosteron (GUYTON i HALL, 2017.). Hormon se u manjoj mjeri izlučuje i u ženskih jedinki gdje ga izlučuju granulosa stanice jajnika te nadbubrežne žlijezde u oba spola. U krvi se vezuje za  $\beta$ -globulin (*SHBG-sex hormone binding globulin*) i albumin te je

samo oko 2% hormona u slobodnom obliku. Svoju fiziološku ulogu ostvaruju tako što utječu na razvoj primarnih i sekundarnih spolnih karakteristika mušjaka, ali djeluju i na intermedijarni metabolizam (BOŽIĆ, 2012.).



**Slika 3.** Intersticijske Leydigove stanice

<https://basicmedicalkey.com/male-genital-and-reproductive-function/>

### 2.1.3. Metabolizam

Kad se izluči iz testisa, oko 97% testosterona slabom vezom se veže za albumin plazme ili se čvršće veže, za beta-globulin te globulin, koji ima ulogu vezivanja spolnih hormona. U tom obliku testosteron cirkulira u krvi od 30 minuta do nekoliko sati. Za to vrijeme testosteron se ili prenese u tkiva ili se razgradi u neaktivne proizvode koji se izluče. Velik dio testosterona koji se pričvrsti u tkivima pretvara se unutar stanica u dihidrotestosteron (GUYTON i HALL, 2017.).

#### **2.1.4. Razgradnja i izlučivanje**

Testosteron koji nije vezan za tkiva brzo se pretvori, uglavnom u jetri, u androsteron i dehidroepiandrosteron, a istodobno se konjugira u glukuronide ili sulfate (pretežno u glukuronide), koji se izlučuju preko žuči u crijevo ili preko bubrega u mokraću (GUYTON i HALL, 2017.).

#### **2.1.5. Osnovni unutar stanični mehanizam djelovanja**

Većina je učinaka testosterona posljedica povećanog stvaranja bjelančevina u ciljnim stanicama. Testosteron ulazi u ciljne stanice već nekoliko minuta nakon što se izluči. U njima se najčešće, djelovanjem staničnog enzima  $5\alpha$ -reduktaze, pretvara u dihidrotestosteron, koji se veže za receptorsku bjelančevinu u citoplazmi. Taj kompleks odlazi u staničnu jezgru, gdje se veže s bjelančevinom jezgre i potiče proces transkripcije deoksiribonukleinske kiseline (DNK) u ribonukleinsku kiselinu (RNK). Tijekom 30 minuta aktivira se RNK-polimeraza, pa se u stanicama počinje povećavati koncentracija RNK, a zatim i koncentracija staničnih bjelančevina. U žlijezdi se poslije nekoliko dana poveća i količina DNK, a istodobno se poveća i broj stanica u ciljnom tkivu. Testosteron potiče stvaranje bjelančevina gotovo u cijelom tijelu, premda s više specifičnosti povećava količinu onih bjelančevina u ciljnim organima ili tkivima koje su odgovorne za razvoj primarnih i sekundarnih muških spolnih osobina (GUYTON i HALL, 2017.).

## **2.2. ESTROGENI**

Estrogeni su skupina steroidnih hormona čiji su učinci otkriveni u prvoj polovici 20. stoljeća. Izlučuju se u manjim količinama u razdoblju prije spolne zrelosti, da bi se tijekom spolne zrelosti količina povećala do 20 puta. Tada djeluju na proliferaciju stanica i rast tkiva u svim organima vezanim uz primarna spolna obilježja i rasplodivanje (spolni organi, mliječna žlijezda). Uz to sudjeluju u procesima vezanim uz formiranje sekundarnih spolnih karakteristika (razvoj kostura, dlake, metabolizma masti, odlaganje bjelančevina, sinteze i akumuliranja RNK i bjelančevina) (SAMARDŽIJA i sur., 2010.).

Najvažniji estrogen je hormon  $17\beta$ -estradiol, a poznati su još estron, estriol i epiestriol. Svi nastaju iz kolesterola i acetata, a tijekom djelovanja metaboliziraju jedni u druge (GUYTON i

HALL, 2006.).  $17\beta$ -estradiol izlučuju jajnici i žuto tijelo, ali u manjoj količini i testisi i nadbubrežna žlijezda. Povišene koncentracije ovog hormona mogu prouzročiti feminizaciju muškaraca, ginekomastiju i tumore, a u nekim slučajevima utvrđene su i kod ciroze jetre. Ujedno,  $17\beta$ -estradiol ima indirektan i direktan utjecaj na pojačano zadržavanje dušika u organizmu te povećanu sintezu proteina i bolju iskoristivost hrane (PLEADIN i sur., 2013.).

### **2.3. PROGESTERON**

Progesteron je steroidni ženski spolni hormon koji se sintetizira u jajnicima, placenti i nadbubrežnoj žlijezdi. Nastaje i u testisima muškaraca, ali u znatno manjim koncentracijama (PLEADIN i sur., 2011.). Uloga progesterona je da djeluje kao antagonist estrogenim hormonima, inducira prelazak endometrija u fazu izlučivanja, povećava viskoznost cervikalne sluznice, bazalnu temperaturu tijela te potiče razvoj mliječnih žlijezda u grudima. Ključan je za pravilan spolni ciklus krava i junica, ali i ostalih životinja i ljudi. Isto tako djeluje i na sekreciju hipofiznih gonadotropnih hormona na principu negativne povratne sprege, tako da u gravidnih ženki sprječava ponovni estrus, odnosno ovulaciju. Progesteron svojim biološkim djelovanjem priprema spolne organe za početak i tijek gravidnosti te sprječava nekontrolirane kontrakcije miškulature maternice (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.).

### 3. FIZIOLOŠKI UČINCI TESTOSTERONA U ORGANIZMU

Testosteron je najvažniji prirodni androgen. Stimulira razvoj primarnih i sekundarnih muških spolnih karakteristika i muških spolnih žlijezda (PLEADIN i sur., 2011.).

#### **Učinak tijekom fetalnog razvoja**

U testisima muškog zametka se počinje stvarati otprilike u sedmom tjednu embrionalnog života. Jedna od glavnih funkcionalnih razlika između ženskih i muških spolnih kromosoma zapravo je u tome što muški spolni kromosom ima SRY-gen (*sex-determining region Y gene*), koji kodira bjelančevinu nazvanu čimbenik koji određuje razvoj testisa (SRY-protein). Ta bjelančevina potiče slijed genskih aktivacija koje prouzroče diferencijaciju spolnog nabora u stanice koje izlučuju testosteron i od kojih konačno nastaju testisi. Ženski kromosom prouzroči diferencijaciju nabora u stanice koje izlučuju estrogene. Ako se gravidnoj ženki ubrizga velika količina muškog spolnog hormona, u fetusima će se razviti muški spolni organi i ako su fetusi ženski. Uklone li se muškom fetusu u početnom razvojnom stadiju testisi, razvit će se ženski spolni organi. Prema tome, testosteron što ga luče najprije genitalni nabori, a kasnije testisi fetusa, uzrokuje razvoj muških spolnih osobina, uključujući stvaranje penisa, skrotuma, prostate, sjemenih mjehurića i muških spolnih kanala, te istodobno potiskuje stvaranje ženskih spolnih organa (GUYTON i HALL, 2017.).

#### **Učinak na spuštanje testisa**

Testisi se obično spuštaju u skrotum tijekom posljednjih mjeseci gravidnosti, odnosno u vrijeme kad počinju izlučivati priličnu količinu testosterona. U muških jedinki rođenih s testisima koji se nisu spustili, ali su inače normalni, davanje testosterona obično uzrokuje normalno spuštanje testisa, ako su ingvinalni kanali dostatno široki za prolazak testisa. Davanje gonadotropnih hormona koji potiču Leydigove stanice u testisu novorođenčeta na stvaranje testosterona, također može uzrokovati spuštanje testisa. Prema tome, poticaj za spuštanje testisa je testosteron, što je još jedan dokaz da je taj hormon važan za razvoj muških spolnih osobina tijekom fetalnog života (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na kožu i dlačni pokrivač**

Testosteron zadebljava kožu cijelog tijela, a potkožno tkivo postaje grublje. Pojačava i sekreciju nekih, a možda i svih žlijezda lojnica. U ljudi može pridonijeti razvoju akni na licu. Odgovoran je i za rast i raspodjelu dlaka po tijelu (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na stvaranje bjelančevina i razvoj mišića**

Jedno od najvažnijih učinaka testosterona je jačanje razvoja mišića, pa se mišićna masa u muških jedinki poveća u prosjeku 50% više od mišićne mase u ženki. Istodobno se povećava količina bjelančevina i u drugim dijelovima tijela. Mnoge promjene na koži nastaju upravo zbog odlaganja bjelančevina u kožu (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na koštano tkivo i kalcij**

Uslijed značajnijeg povećanja koncentracije testosterona, kosti izrazito zadebljavaju i u njima se odlažu znatne količine kalcijevih soli. Dakle, testosteron povećava ukupnu količinu koštanog tkiva i uzrokuje zadržavanje kalcija. Vjeruje se da je povećanje koštanog tkiva posljedica općeg anaboličkog učinka testosterona na bjelančevine, te odlaganja kalcijevih soli, što je odgovor na povećanu količinu bjelančevina. Specifično djeluje na zdjelicu, tako što sužava zdjelični izlaz, produžuje zdjelicu, čini je ljevkastom i znatno povećava čvrstoću cijele zdjelice. Također, omogućuje spajanje epifiza i dijafiza dugih kostiju. Kada se u mlađih jedinki izlučuju velike količine hormona, rast kostiju znatno se ubrza, pa se ubrza i rast cijelog tijela (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na bazalni metabolizam**

Ubrizgavanjem velikih količina testosterona intenzitet bazalnog metabolizma može se povećati i za 15%. Smatra se da i normalna količina testosterona što se izlučuje u ranijoj dobi iz testisa povećava intenzitet metabolizma za 5 do 10% iznad vrijednosti koja bi postojala bez aktivnosti testisa. Povećanje intenziteta vjerojatno je neizravna posljedica učinka testosterona na anabolizam bjelančevina, jer povećana količina bjelančevina, osobito enzima, pojačava aktivnost svih stanica (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na eritrocite**

Unatoč izrazitoj povezanosti testosterona s povećanjem hematokrita, čini se da testosteron ne povećava izravno razinu eritropoetina te da nema izravnog učinka na proizvodnju eritrocita. Učinak testosterona na povećano stvaranje eritrocita mogao bi bar dijelom biti posredna posljedica povećanja intenziteta metabolizma, koje nastaje poslije ubrizgavanja testosterona (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na ravnotežu vode i elektrolita**

Steroidni hormoni mogu povećati reapsorpciju natrija u distalnim bubrežnim kanalicima. Takav je i učinak testosterona, ali je u usporedbi s mineralokortikoidima nadbubrežnih žlijezda neznatan (GUYTON i HALL, 2017.).

### **Učinak na ponašanje životinja**

Testosteron čini mužjake agresivnima, ali i izaziva posebne oblike ponašanja vezane za privlačenje ženki, što može biti praćeno posebnim načinom oglašavanja (pjesma slavuja, rika jelena i sl.). Također, stimuliraju libido i utječu na povećanu sekreciju feromona (BOŽIĆ, 2012.).



## 4. FIZIOLOŠKE RAZINE SPOLNIH HORMONA

Fiziološke razine spolnih hormona u tjelesnim tekućinama te tkivima životinja zapravo variraju. Kao što je navedeno, ovise o životinjskoj vrsti, pasmini, spolu i dobi (HEITZMAN, 1994.). Zanimljiva činjenica je što steroidni hormoni prelaze iz krvi u mlijeko. Razina prijenosa ovisi o brojnim čimbenicima, kao što je primjerice vrsta sisavaca, hormona, koncentracija hormona u krvi, molekularna masa, relativna topljivost u vodi i lipidnoj fazi te tjelesnim tekućinama, ali i o nekim drugim svojstvima. U primjeni na farmским životinjama svakako je potrebno uzeti fiziološku razinu hormona te njihovih metabolita kao i činjenicu da takve razine variraju (SAMARDŽIJA i sur., 2015.).

Prema literaturnim podacima može se uvidjeti da je razina testosterona karakteristična ovisno o dobi životinje i kreće se u muške i ženske junadi do 0,1 ng/mL, a u bikova do 20 ng/mL. Ukoliko su razine više od navedenih, takve razine upućuju na zlouporabu ovih tvari u anaboličke svrhe (HOFFMAN i EVERS, 1986.).

Razina 17 $\beta$ -estradiola varira i to ovisno o fazi ciklusa kao i o gravidnosti. Primjerice, podatci za negravidnu junicu pokazale su vrijednosti u plazmi od 0,3 do 2,2 ng/L. Veće koncentracije utvrđene su kod gravidnih krava i to u rasponu od 55 do 277 ng/L (HEITZMAN i sur., 1979.). Određena je koncentracija 17 $\beta$ -estradiola u plazmi i to s maksimalnom vrijednošću od 20 ng/L i to tijekom folikularne faze ciklusa. Potrebno je istaknuti kako samo u plazmi gravidnih krava ili u plazmi ilegalno tretiranih životinja se mogu utvrditi koncentracije 17 $\beta$ -estradiola veće od 100 ng/L (PLEADIN i sur., 2013.). Propisane razine navedenog hormona za poduzimanje mjera, zbog sumnje na zlouporabu na farmским životinjama u anaboličke svrhe, definirane su Direktivom Vijeća 1996/22/EC te se odnose na plazmu goveda. Za isključivanje mogućnosti dobivanja velikog broja lažno pozitivnih rezultata, granica je postavljena na veću razinu u odnosu na prosječnu i to do najviše razine od 40 ng/L za negravidna te 4000 ng/L za gravidna goveda. Koncentracije ovog hormona u plazmi goveda koje su veće od navedenih upućuju na zlouporabu u anaboličke svrhe (HOFFMAN i EVERS, 1986.).

Koncentracije progesterona u plazmi goveda kreću se u rasponima između 0,2 te 8 ng/mL, a u tijeku gravidnosti u rasponu od 8 do 12 ng/mL. U ženske je teladi dopuštena razina progesterona do 0,4 ng/mL, dok je u muške ta vrijednost 0,1 ng/mL (EMEA, 1999.). Što se tiče drugih životinja, u koza se progesteron metabolizira u mliječnim žlijezdama, a metaboliti se uklanjaju putem venske cirkulacije, no ne i putem mlijeka. Za razliku od koza, mliječne žlijezde krava ne sintetiziraju niti metaboliziraju progesteron. Progesteron koji se

izlučuje putem mlijeka čini manje od 3% ukupne proizvodnje u organizmu koza i krava. Koncentracija progesterona je dva do četiri puta veća u mlijeku nego u plazmi, što se može objasniti njegovom relativno većom topljivošću u mastima u odnosu na vodeni medij u usporedbi s estrogenima i kortizolom. Koncentracija u mlijeku prelazi koncentraciju u krvi 4-5 dana prije teljenja. Količine progesterona koje se izlučuju prije porođaja u prosjeku su 31 µg/dan u mlijeku i 22 µg/dan u kolostrumu te 14 µg/dan tijekom rane laktacije (SAMARDŽIJA i sur., 2015.).

U Tablici 1. prikazane su koncentracije spolnih hormona u jestivim tkivima farmskih životinja.

**Tablica 1.** Koncentracije spolnih hormona u jestivim tkivima farmskih životinja (SAMARDŽIJA i sur., 2015.)

<b>ŽIVOTINJE/TKIVA</b>	<b>Estron (pg/mL)</b>	<b>17β estradiol (pg/mL)</b>	<b>– Testosteron (pg/mL)</b>	<b>Progesteron (pg/g)</b>
<b>Tele</b>				
<b>Mišić</b>		< 100	70	
<b>Jetra</b>		< 100	47	
<b>Bubreg</b>		< 100	685	
<b>Mast</b>		< 100	340	6
<b>Bik</b>				
<b>Mišić</b>			335	
<b>Jetra</b>			749	
<b>Bubreg</b>			2783	
<b>Mast</b>			10950	
<b>Junica</b>				
<b>Mišić</b>		12-13	92	
<b>Jetra</b>		38-71	193	
<b>Bubreg</b>	20-40	40-71	595	16
<b>Mast</b>		6	250	
<b>Krava, gravidna</b>				
<b>Mišić</b>		370-860		
<b>Mast</b>	3870	2500-5500		336
<b>Volovi</b>				
<b>Mišić</b>	6	14		
<b>Jetra</b>	20	14		
<b>Mast</b>	23	10		

## **5. TERAPIJSKO I ANABOLIČKO DJELOVANJE SPOLNIH HORMONA**

Endogeni spolni hormoni sintetiziraju se u gonadama, nadbubrežnoj žlijezdi i placenti, vežu se na proteinsku plazmu pa tako dolaze do ciljnih organa. Vezanjem na specifične receptore u pojedinim tkivima uzrokuju brojne fiziološke učinke u životinja i ljudi. Utjecaj na fiziološke procese u organizmu ovisi o unesenoj količini u odnosu na njihovu prirodnu razinu. Objavljene su toksikološke studije da je kronično izlaganje životinja anaboličkim dozama spolnih hormona uzrokovalo mutagene i kancerogene lezije spolnih organa. Osim prirodnog podrijetla, spolni hormoni također mogu biti različiti aditivi za hranu koji se koriste za terapijsku i profilaktičku svrhu i mogu značajno povećati razinu produktivnosti. Učinak endogenih hormona u životinja je potenciran primjenom estrogena, gestagena i androgena u terapijske ili anaboličke doze. Neprofesionalno korištenje veterinarskih lijekova za liječenje reproduktivnih poremećaja također može prouzročiti nakupljanje ostataka u životinjskom tkivu (PLEADIN i sur., 2011.).

### **5.1. Terapijsko djelovanje**

Spolni se hormoni mogu koristiti u liječenju životinja. Njihova primjena u stočarskoj industriji kao pospješivača rasta, odnosno tvari s anaboličkim učinkom, uzrokovala je brojne polemike i sudske postupke diljem svijeta, a najviše u zemljama Europske Unije gdje je primjena spolnih hormona u anaboličke svrhe potpuno zabranjena. Steroidni hormoni kao sredstva s estrogenim, gestagenim i androgenim učinkom su danas u Europskoj Uniji dopušteni samo u terapijske svrhe u veterinarskoj praksi i to kod poremećaja oplodnje ili tijekom gravidnosti (PLEADIN i sur., 2011.).

Gestageni su terapijski najkorišteniji steroidni spolni hormoni jer se koriste za sinkronizaciju skupine krava i junica za pripremu umjetnog osjemenjivanja i prilikom problema s otkrivanjem estrusa, u krava i junica koje imaju aktivne jajnike, ali i onih u anestriji. Za to se koriste implantati, injekcije, intravaginalne spužvice tzv. PRID (progesterone releasing intravaginal device) i CIDR (controlled internal drug release device) spirale (SAMARDŽIJA i sur., 2010.).

Primjena testosterona u medicini je vrlo slična primjeni progesterona. Isti je nakon peroralne primjene uglavnom nedjelotvoran. Razlog tome je jer zbog brze konjugacije i metaboličke transformacije u jetri ima slabu bioiskoristivost. Iz tog se razloga koristio u stočarskoj

proizvodnji u obliku ušnih implantata da bi se povećao rast životinja i iskoristivost hrane i to najčešće u kombinaciji sa 17 $\beta$ -estradiolom (PLEADIN i sur., 2013.). Testosteron se u farmских životinja jako rijetko koristi u terapijske svrhe, a opisani su samo pojedini slučajevi liječenja kod mišićne slabosti, slabog apetita, nedostatka natjecateljskog duha kod kastriranih konja, deficijencije testosterona u kastrata te je poznata uporaba i u kobilama koje se prečesto tjeraju (SAMARDŽIJA i sur., 2015.).

17 $\beta$ -estradiol nakon peroralne primjene također ima vrlo slabu bioiskoristivost pa ga se primjenjuje u obliku supkutanih implantata. Učinak 17 $\beta$ -estradiola ostvaruje se neposrednom stimulacijom mišića i to preko estrogenih receptora. Ovaj steroidni hormon obično se davao u kombinaciji s drugim spojevima androgenog i gestagenog djelovanja (MEYER i RAPP, 1985.).

Naposljetku, progesteron je hormon ključan za pravilan spolni ciklus te smanjuje izlučivanje GnRH. Na taj način sprječava ovulaciju tijekom lutealne faze spolnog ciklusa, a s druge strane priprema i endometrij za nidaciju zametka u razvoju. Progesteron se ubraja u prirodne gestagene. Njihovim korištenjem, imitira se djelovanje žutog tijela, točnije imitira se lutealna faza spolnog ciklusa (SAMARDŽIJA i sur., 2015.).

Istraživanja su pokazala da ukoliko se spolni hormoni primjenjuju na životinjama i to u propisanoj terapijskoj dozi, njihovi ostaci u mesu bivaju niskima te stoga ne predstavljaju nikakvu opasnost za zdravlje potrošača (PLEADIN i sur., 2011.). Njihov utjecaj na fiziološke procese u organizmu ovisi o unesenoj količini u odnosu na prirodnu razinu (ANDERSSON i SKAKKEBAEK, 1999.).

## **5.2. Zluporaba spolnih hormona u anaboličke svrhe**

U stočarskoj proizvodnji upotrebljavaju se velike količine tvari s biološkom aktivnošću u životinja, kao što su: vitamini, aditivi, elementi u tragovima, različiti lijekovi za prevenciju i suzbijanje bolesti, a ovdje naravno ubrajamo i tvari koje imaju anabolički učinak. Anabolici su organsko kemijske tvari koje stimuliraju rast tkiva svojim utjecajem na metaboličke procese uključene u sintezu bjelančevina, što je posebno izraženo u stanicama skeletne muskulature. Anabolici imaju utjecaj i na druge metaboličke procese u organizmu, pa tako stimuliraju lipolitičke procese i smanjuju količinu masnog tkiva u organizmu, a ujedno i poboljšavaju konverziju i iskoristivost hrane (MEYER i KARG, 1989., LONE, 1997.). Dakle, uporabom prirodnih hormona tijekom uzgoja farmских životinja dobiva se meso boljih organoleptičkih svojstava, odnosno meso s većim udjelom mišićnog tkiva te manjim udjelom

masnog tkiva i to uz ostvarenje ubrzanijeg i većeg rasta te prinosa u proizvodnji mesa. Ovakav učinak spomenutih tvari u prošlosti je predstavljao izazov za njihovu ilegalnu primjenu, pa su se masovno počeli koristiti u stočarskoj industriji još polovicom 20. stoljeća. Među prvima su se počeli koristiti stilbeni, tj. njihovi derivati, soli i esteri, čija je uporaba ubrzo napuštena i zakonom zabranjena nakon što se uvidjelo da imaju teratogeno, mutageno i kancerogeno djelovanje (MARTIN i sur., 1978., ROBBOY i sur., 1982.). Nakon toga u mesnoj industriji počele su se koristiti antitireoidne tvari, laktone rezorcilne kiseline, beta-agonisti te prirodne i sintetičke kemijske supstance s estrogenim (zeranol), gestagenim (melengestrol acetat) i androgenim (trenbolon acetat) djelovanjem u poticanju rasta stoke (SAMARDŽIJA i sur., 2015.). Tim se rast može povećati čak i do 20% (MEYER, 2001.). Što se tiče učinkovitosti spolnih hormona, ovisna je o vrsti, pasmini, dobi, reproduktivnom statusu životinje te načinu primjene hormona. Da bi se ustvrdila ilegalna primjena prirodnih ili sintetičkih hormonskih pripravaka u farmских životinja potrebno je poznavati fiziološke razine spolnih hormona u životinja. No, budući da se spolni hormoni fiziološki nalaze u organizmu, a njihova količina varira u ovisnosti o brojnim čimbenicima, prisutnost u tkivima i tekućinama ne upućuje odmah na ilegalnu uporabu u farmских životinja. Stoga se u cilju valjane prosudbe provode brojna istraživanja o fiziološkim razinama hormona u različitim životinjskih vrsta i u ovisnosti o brojnim čimbenicima (PLEADIN i sur., 2011.). Podatci pokazuju da je plazma najpouzdaniji matriks u detekciji razine hormona, ujedno i njihove terapijske primjene ili zlouporabe u anaboličke svrhe, s vrlo niskim limitima detekcije hormona te stoga i predstavlja uobičajeni matriks nadzora (SCIPPO i sur., 1994., PLEADIN i sur., 2011.). U Tablici 2. prikazana je podjela tvari s anaboličkim učinkom, uključujući prirodne hormone, koji su pripadnici skupine A3 (prirodni i sintetski steroidni spolni hormoni).

**Tablica 2.** Tvari s anaboličkim učinkom (HEITZMAN, 1993.)

	SKUPINA TVARI	SPOJEVI
<b>A1</b>	STILBENI, DERIVATI STILBENA, NJIHOVE SOLI I ESTERI	dietilstilbestrol, dienestrol, heksestrol
<b>A2</b>	ANTITIREOIDNE TVARI	17 $\beta$ – estradiol, progesteron, testosteron
<b>A3</b>	PRIRODNI STEROIDNI SPOLNI HORMONI SINTETSKI STEROIDNI SPOLNI HORMONI	Testosteron, progesteron, estradiol Trenbolon, 19 – nortestosteron, stanozolol, metiltestosteron, etinilestradiol, boldenon
<b>A4</b>	LAKTONI REZORCILNE KISELINE	zeranol, taleranol, zearalenol
<b>A5</b>	BETA-AGONISTI	klenbuterol, salbutamol, cimaterol, zilpaterol, terbutalin, mabuterol, raktopamin, izoksuprin, mapenterol

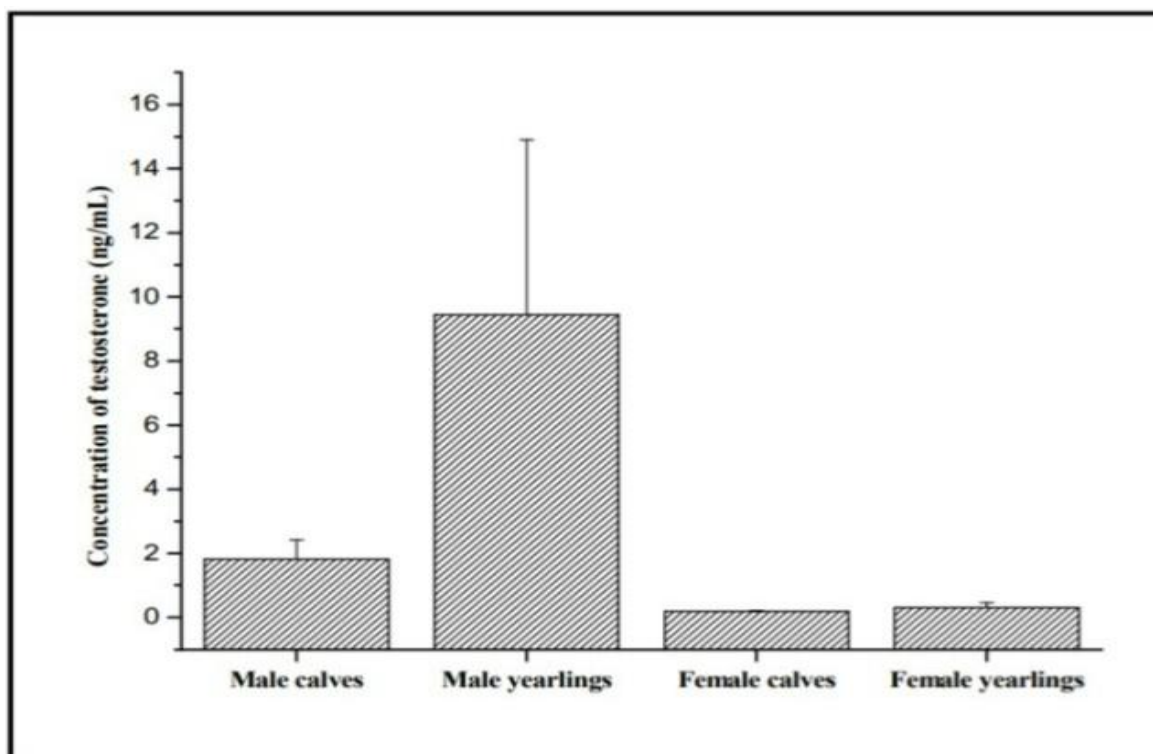
Istraživanja su pokazala da pojava tumora i drugih promjena u životinja koje su bile tretirane testosteronom ima isključivu vezu s njegovim hormonskim djelovanjem. U kombinaciji sa 17 $\beta$ -estradiolom ima kancerogeno djelovanje i može uzrokovati mutacije gena u teladi (TOFFOLATTI i sur., 2006.).

Primjena progesterona je gotovo identična primjeni testosterona. Kancerogeni učinci se pojavljuju zbog dugotrajne primjene ovog hormona, a to su: tumori jajnika, mliječne žlijezde, rodnice i maternice (CARR, 1998.).

Estrogeni u obliku 17 $\beta$ -estradiola ili estradiol benzoat-a su bili korišteni u najvećem broju slučajeva. Oralna ili parenteralna primjena 17 $\beta$ -estradiola može uzrokovati povećanu

pojavnost tumora u tkivima pokusnih životinja s velikom koncentracijom specifičnih hormonskih receptora (maternica, rodnica, mliječne žlijezde, vrat maternice), uključujući tumore hipofize, kostiju i jetre (ZIMMERMAN, 1998.). Uobičajeno se davao u kombinaciji s drugim spojevima androgenog i gestagenog djelovanja (MEYER i RAPP, 1985.).

Pleadin i sur. (2011.) u istraživanju anaboličkog korištenja steroida, određivali su razine prirodnih hormona,  $17\beta$ -estradiola, progesterona i testosterona u plazmi goveda različite dobi i spola. Razine prirodnih hormona utvrđene su pomoću kvantitativne ELISA metode u uzorcima plazme goveda različitih pasmina s nekoliko farmi u Hrvatskoj tijekom 2006-2009. godine. Korištene metode su pokazale efikasnost (oko 75-87%) za određivanje razine  $17\beta$ -estradiola, progesterona i testosterona u plazmi goveda. Razine spolnih hormona bile su statistički značajno više u plazmi jednogodišnjih grla u odnosu na plazmu teladi ( $p < 0,05$ ). Najviša razina  $17\beta$ -estradiola ( $0,03 \pm 0,01$  ng/mL) i progesterona ( $4,87 \pm 1,63$  ng/mL) utvrđena je u plazmi ženskih jednogodišnjih grla, a testosterona ( $9,44 \pm 5,47$  ng/mL) u plazmi jednogodišnjih muških grla goveda. Rezultati su pokazali da razine steroidnih hormona variraju ovisno o dobi i spolu životinja, ukazujući da ne postoji sumnja o ilegalnoj upotrebi anaboličkih supstanci u niti jedne od analiziranih životinja. Na Slici 4. prikazane su vrijednosti koncentracije testosterona određene u goveđoj plazmi u istraživanju PLEADIN i sur. (2011.).



**Slika 4.** Koncentracija testosterona u goveđoj plazmi (PLEADIN i sur., 2011.)



## 6. REZIDUE U HRANI ŽIVOTINJSKOG PODRIJETLA

Obzirom da primjena spolnih hormona u farmskih životinja može dovesti do kumulacije rezidua u proizvodima životinjskog podrijetla, može uzrokovati i štetne posljedice po zdravlje ljudi, odnosno konzumenata tih proizvoda. Iz tog razloga je njihova uporaba, kao i uporaba drugih sredstava s anaboličkim učinkom u Europskoj uniji zabranjena. S druge strane, terapijska uporaba spomenutih tvari je ograničena na primjenu kod poremećaja u reprodukciji te tijekom gravidnosti. Zbog činjenice da su spolni hormoni dio endokrinog sustava te se nalaze u biološkom materijalu životinja u fiziološkim razinama, njihov nalaz u životinjskim tkivima te tjelesnim tekućinama nije zapravo pouzdan dokaz ilegalne uporabe. Variranje razina s obzirom na brojne čimbenike otežava čak i identifikaciju zlouporabe navedenih tvari u anaboličke svrhe, kao i određivanje graničnih razina za poduzimanje mjera od strane nadležnih tijela. Ono što je potrebno, je sa sigurnošću procijeniti radi li se o fiziološkoj razini hormona ili pak o njihovoj povišenoj zlouporabi (SAMARDŽIJA i sur., 2015.). S obzirom na stalni razvoj novih sintetskih tvari i moguću zlouporabu tzv. „koktela“ s niskim udjelima aktivnih tvari iz ove skupine, potreban je kontinuirani nadzor njihove primjene tijekom tova životinja sve do klaoničkog iskorištavanja, s konačnim ciljem proizvodnje zdravstveno ispravne hrane životinjskog podrijetla i zaštite zdravlja potrošača (PLEADIN i BOGDANOVIĆ, 2017.).

## 7. ZAKONODAVSTVO I ANALITIČKE METODE

S obzirom na moguće štetno djelovanje na zdravlje ljudi, u Europskoj Uniji je od 1988. godine Direktivom Vijeća 88/146/EEC zabranjeno korištenje svih tvari koje imaju hormonski učinak radi njihova anaboličkog djelovanja u farmских konzumnih životinja (HEITZMAN, 1993). S druge strane uporaba prirodnih steroidnih hormona u terapijske svrhe je ograničena i to kod poremećaja u reprodukciji, točnije tijekom gravidnosti. Da bi se spriječila zlouporaba spolnih hormona poglavito u anaboličke svrhe, potrebno je provođenje monitoringa odnosno kontrola ostataka ovih tvari u biološkom materijalu farmских životinja. U Republici Hrvatskoj je nadzor zlouporabe anabolika u svim fazama proizvodnje namirnica životinjskog podrijetla reguliran putem Državnog programa monitoringa rezidua (DPMR) propisanog od strane Ministarstva poljoprivrede, te Uredbom Komisije (EU) br. 37/2010 od 22. prosinca 2009. godine o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua farmakološki djelatnih tvari u hrani životinjskog podrijetla, odnosno Prilogom Uredbe Farmakološki djelatne tvari i njihova klasifikacija u odnosu na najviše dopuštene količine (NDK) te Naredbom o zabrani primjene određenih tvari hormonskog ili tireostatskog učinka i beta-agonista na farmским životinjama (N.N. 51/2013). Analize tvari s anaboličkim učinkom provode se sukladno odredbama Pravilnika o provođenju analitičkih metoda i tumačenju rezultata (N.N. 2/2005) te se rezultati analiza u ovisnosti o ispitivanom parametru uspoređuju s najvećom dopuštenom količinom (NDK) ili najmanjom zahtjevanom granicom učinkovitosti izvedbe metode (MRPL) odnosno u slučaju prirodnih hormona s obzirom na fiziološku razinu (PLEADIN i sur., 2009.).

Potrebno je naglasiti kako od *screening* metoda u najvećoj je uporabi imunoenzimska metoda (ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*), kao i radioimunoenzimska metoda (RIA - *radioimmunoassay*). Imunoenzimska metoda (ELISA) znatno ubrzava broj analiziranih uzoraka te ima jednostavnu pripremu uzoraka. Prihvatljivija je i ekološki s obzirom da smanjuje uporabu organskih otapala. S druge strane ista je prihvatljiva i gospodarski i to iz razloga što snižava cijenu korištenja. Nedostatak metode je da daje informaciju o prisustvu analita, ali ne i o njegovim biokemijskim svojstvima, kao npr. molekularna težina. Istraživanja su pokazala da kvaliteta ELISA kitova može varirati od proizvođača do proizvođača. Također, vrlo bitan problem jest činjenica da *screening* metode mogu rezultirati s lažno pozitivnim rezultatima te je stoga potrebno na onim uzorcima kojima je metodom

dobiven povišen rezultat provesti i potvrdnu metodu koja će omogućiti selektivno određivanje tvari (PLEADIN i sur., 2009.).

Nerijetko se potvrdne metode u analizama prirodnih hormona primjenjuju kao prvi i jedini analitički postupak bez prethodne primjene *screening* metoda. Kao prikladne potvrdne metode, koje udovoljavaju zadanim kriterijima i omogućuju selektivno određivanje ostataka anabolika, mogu se koristiti tekućinska kromatografija (LC) ili plinska kromatografija (GC) uz dokazivanje spektrometrijom masa (MS), odnosno tekućinska kromatografija (LC) ili plinska kromatografija (GC) uz dokazivanje infracrvenom (IR) spektrometrijskom detekcijom. LC/MS/MS tehnika ima najznačajniju primjenu u analizama ostataka tvari s anaboličkim učinkom i ima prednost u odnosu na plinsku kromatografiju jer ne zahtijeva derivatizacijski korak prije analize (PLEADIN i sur., 2011.).

## 8. ZAKLJUČCI

Spolni hormoni poput testosterona su prirodno sintetizirani kao tvari steroidne strukture. Imaju čitav niz vrlo bitnih funkcija u organizmu, kako životinjskom tako i ljudskom. Osim odlika spolnih karakteristika, spolni hormoni utječu i na još nekoliko bitnih segmenata te se stoga upotrebljavaju čak i u terapijske te anaboličke svrhe. Što se tiče uporabe u terapijske svrhe, navedeni se hormoni mogu svrsishodno koristiti kako bi se spriječili problemi u reproduktivnom sustavu. S druge strane, uporaba za poboljšanje rasta radi financijske dobiti, odnosno u anaboličke svrhe, nije odobrena u Europskoj Uniji s obzirom da mogu negativno djelovati, ne samo na životinju, nego i na čovjeka kao konzumenta hrane životinjskog podrijetla. Naime, dugotrajno korištenje ovih tvari ima toksične, mutagene, teratogene i karcinogene učinke u životinja, a kao posljedica primjene ovih tvari u životinjskim tkivima kumuliraju se rezidue. Rezidue ovih tvari eliminiraju se putem tjelesnih tekućina, uključujući mlijeko. Potrošači time mogu biti izloženi ovim tvarima konzumirajući namirnice životinjskog podrijetla (meso, jaja, mlijeko), s tim da u ljudi ove tvari mogu uzrokovati još veći broj nuspojava i štetnih posljedica po zdravlje nego u životinja. Stoga je opravdana zabrana njihova korištenja, a nužno je i provođenje monitoringa odnosno sustavne kontrole njegovih ostataka u biološkom materijalu farmskih životinja, uzorkovanom za vrijeme tova životinja te na liniji klanja. Osim nadležnih tijela, vrlo bitnu ulogu u nadzoru ovih tvari, imaju i veterinarske službe te kontrolni laboratoriji. U cilju utemeljene procjene zlouporabe hormona kao anabolika potrebno je provoditi daljnja istraživanja ovih tvari i njihovih metabolita, budući da i metaboliti imaju u organizmu biološku aktivnost. U budućnosti je potrebno pronaći alternativna rješenja za terapijsku primjenu hormona u farmskih životinja, a sustavi kontrole trebaju biti još učinkovitiji, čime bi se isključila mogućnost njihove zlouporabe u anaboličke svrhe.

## 9. SAŽETAK

Spolni hormoni poput testosterona su tvari koje sintetiziraju spolne žlijezde. Riječ je o tvarima koje su uključene u endokrinu regulaciju rasta, kao i u razvoj spolnih karakteristika, kako u životinjskom, tako i u ljudskom organizmu. Postoje četiri skupine spolnih hormona i to androgeni, estrogeni, gestageni te relaksini. Cilj ovog rada je dati pregled literature o uporabi spolnih hormona u terapijske i anaboličke svrhe, s naglaskom na testosteronu. Naime, testosteron je najvažniji prirodni androgen koji se izlučuje u testisima te stimulira razvoj muških spolnih žlijezda te spolnih karakteristika. Najčešće se koristi u kombinaciji sa 17 $\beta$ -estradiolom. U radu se posebno ističe negativno djelovanje testosterona koji pri medicinski neopravdanoj uporabi može prouzročiti i mutacije gena te pojavu tumora. Spolni hormoni imaju čitav niz vrlo bitnih funkcija u organizmu. Osim na razvoj spolnih karakteristika, spolni hormoni mogu utjecati i na još nekoliko bitnih segmenata, poput rasta, te se stoga upotrebljavaju u terapijske i anaboličke svrhe. Što se tiče uporabe u terapijske svrhe, navedeni se hormoni s naglaskom na testosteron mogu opravdano koristiti kako bi se prevenirali i smanjili zdravstveni problemi u reproduktivnom sustavu. S druge strane neprimjerena uporaba spolnih hormona za poboljšanje rasta u cilju ostvarivanja financijske dobiti, odnosno u anaboličke svrhe, nije legalna s obzirom da mogu negativno djelovati ne samo na životinju, nego i na čovjeka kao konzumenta hrane životinjskog podrijetla. Slijedom toga, u proizvodnji konzumnih životinja zakonom je regulirana uporaba spolnih hormona, uključujući i testosteron. Osim nadležnih tijela, vrlo bitnu ulogu u nadzoru ovih tvari, imaju i veterinarske službe te kontrolni laboratoriji. U budućnosti je potrebno pronaći alternativna rješenja za terapijsku primjenu hormona u farmskih životinja, a sustavi kontrole trebaju biti još učinkovitiji, čime bi se isključila mogućnost zlouporabe ovih tvari u anaboličke svrhe.

**Ključne riječi:** spolni hormoni, testosteron, terapeutsko djelovanje, anaboličko djelovanje

## 10. SUMMARY

### **The use of testosterone in domestic animals-Therapeutic and anabolic activities**

Sex hormones such as testosterone are substances that synthesize the sexual glands. It is about substances that are involved in endocrine regulation of growth, as well as on the development of sexual characteristics both in animal and human organism. There are four groups of sex hormones, androgens, estrogens, gestagens and relaxants. The aim of this paper is to review the literature on the use of sex hormones for therapeutic and anabolic purpose with an emphasis on testosterone. Specifically, testosterone is the most important natural androgen excreted in the testicles and stimulates the development of male sex glands and sexual characteristics. It is most commonly used in combination with  $17\beta$ -estradiol. In this paper the negative effect of testosterone is particularly emphasized, which can cause genetic mutations and the appearance of tumors in medical unjustified use. Sex hormones have a number of very important functions in organism. Apart from the development of sexual characteristics, sex hormones may also affect several other important segments such as growth and are used for therapeutic and anabolic purposes. As far as therapeutic use is concerned, these testosterone-specific hormones can be used to prevent and reduce health problems in the reproductive system. On the other hand, inadequate use of sex hormones to improve growth to achieve financial gain or anabolic purposes is not legal since they can have a negative effect not only on the animal but on the human as a consumer food of animal origin. Consequently, the law regulates the use of sex hormones including testosterone. In addition to the competent authorities, veterinary services and control laboratories have a very important role in the control of these substances. In the future, alternative solutions for therapeutic use of hormones in farm animals need to be found, and control systems should be more effective, thus excluding the possibility of abusing these substances for anabolic purposes.

**Key words:** sex hormones, testosterone, therapeutic effect, anabolic action

## 11. LITERATURA

1. ALNIMER, M. A., M. Q. HUSEIN (2007): The effect of progesterone and oestradiol benzoate on fertility of artificially inseminated repeat-breeder dairy cows during summer. *Reprod. Dom. Anim.* 42, 363-369.
2. ANDERSSON, A.-M., N. E. SKAKKEBAEK (1999): Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur. J. Endocrinol.* 140, 477-485.
3. BARNES, S. (2010): The biochemistry, chemistry and psihology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphatic Res. Biol.* 8, 89-98.
4. BOŽIĆ, T. (2012): Patološka fiziologija domaćih životinja, Naučna KMD, Beograd, 398-399.
5. CARR, B. R. (1998): Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: J. D. Wilson, D. W. Foster, H. M. Kronenberg and P. R. Larsen (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*, 9<sup>th</sup> Ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., pp. 751-817.
6. CERGO LJ, M., i M. SAMARDŽIJA (2006): Veterinarska andrologija (M. Samardžija, ur.). Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
7. Committee for Veterinary Medicinal Products (1999): Progesterone. EMEA/MRL/146/96: 1-4.
8. Council Directive 1996/22/EC of 29 April 1996 concerning the prohibition on the use in stockfarming of certain substances having a hormonal orthyrostatic action and of beta-agonists, and repealing Directives 81/602/EEC, 88/146/EEC and 88/229/EEC. *Official Journal of the European Union: Legis.* L125, 3.
9. Directive 2003/74/EC of the European parliament and of the Council of 22 September 2003 amending Council Directive 96/22/EC concerning the prohibition on the use in stockfarming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of beta-agonists. *Official Journal of the European Union: Legis.* L262/17.
10. DUKES, H. (1975): Djuksova fiziologija domaćih životinja. Svjetlost, izdavačko poduzeće, Sarajevo, 8. izdanje, 1237-1245.
11. Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation (FAO/WHO) (2000): Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Estradiol-17 $\beta$ , progesterone and testosterone. The Fifty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee in Food Additives (JECFA). WHO Food Aditives Series 43.

12. GRIFFIN, J. E., J. D. WILSON (1998): Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Williams Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed., (ed.) Wilson, J. D. et al., W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 819-876.
13. GUYTON, A. C., J. E. HALL (2006): Medicinska fiziologija. Medicinska naklada, Zagreb, 11. Izdanje, 1016-1018.
14. GUYTON, A. C., J. E. HALL (2017): Medicinska fiziologija. Medicinska naklada, Zagreb, 13. Izdanje, 925-936., 1027-1033.
15. HEITZMAN, R. J., D. J. HARWOOD, R. M. KAY, W. LITTLE, C. B. MALLINSON, I. P. REYNOLDS (1979): Effects of implanting prepuberal dairy heifers with anabolic steroids on hormonal status, puberty and parturition. *J. Anim. Sci.* 48, 859-866.
16. HEITZMAN, R. J. (1994): Veterinary Drug Residues, Residues in food producing animals and their products: Reference Materials and Methods. Oxford: Blackwell Science.
17. HOFFMANN, B., P. EVERS (1986): Anabolic agents with sex-hormone-like activities: problems of residues. In: Drug Residues in Animals. Rico, A. G. (ed.), Academic Press, New York, pp. 111-146.
18. LONE, K. P. (1997): Natural sex steroids and their xenobiotic analogs in animal production: Growth, carcass quality, pharmacokinetics, metabolism mode of action, residues, methods and epidemiology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 37, 93-209.
19. MARTIN, C. N., A. C. McDERMID, R. C. GARNER (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38, 2621-2627.
20. MEYER, H. H. D., M. RAPP (1985): Estrogen receptor in bovine skeletal muscle. *J. Anim. Sci.* 60, 294-300.
21. MEYER, H. H. D., H. KARG (1989): Growth stimulators for farm animals: mode of action, effects on meat quality and potential risk originating from residues. In: Proceedings of FAO/CASS Workshop on Biotechnology in Animal Production and Health in Asia and Latin America, Beijing, pp. 49-58.
22. MEYER, H. H. D. (2001): Biochemistry and physiology of anabolic hormones used for improvement of meat production. *Acta Pathol., Microbiol. Immunol. Scand.* 109, 1-8.
23. Naredba o zabrani primjene određenih tvari hormonskog ili tireostatskog učinka i beta-agonista na farmским životinjama. Ministarstvo poljoprivrede (NN 51/2013).
24. PLEADIN, J., A. VULIĆ i N. PERŠI (2009): Kontrola uporabe tvari s anaboličkim učinkom u proizvodnji mesa. *Meso* 11, 360-365.



25. PLEADIN, J., N. PERŠI, B. ANTOLOVIĆ, B. ŠIMIĆ i I. KMETIČ (2011a): Toksikološki aspekti anabolika u hrani životinjskog podrijetla. *Croat. J. Food Sci. Technol.* 3, 48-56.
26. PLEADIN, J., S. TERZIĆ, N. PERŠI, A. VULIĆ (2011b): Evaluation of steroid hormones anabolic use in cattle in Croatia. *Biotechnol. Anim. Husband.* 27, 147-159.
27. PLEADIN, J., N. PERŠI, A. VULIĆ i N. VAHČIĆ (2013):  $17\beta$ -estradiol u goveđem mesu, mlijeku i krvi: Fiziološke razine i zlouporaba u stočarskoj proizvodnji. *Meso* 15, 44-49.
28. PLEADIN, J., T. BOGDANOVIĆ (2017): Anabolici u proizvodnji mesa – Učinci u farmskih životinja i opasnosti po zdravlje potrošača. *Meso* 19, 59-67.
29. Pravilnik o provođenju analitičkih metoda i tumačenju rezultata. Ministarstvo poljoprivrede (NN 02/2005).
30. ROBBOY, S. J., O. TAGUCHI, G. R. CUNHA (1982): Normal development of the human female reproductive tract and alterations resulting from experimental exposure to diethylstilbestrol. *Hum. Pathol.* 19, 190-198.
31. SAMARDŽIJA, M., D. ĐURIČIĆ, T. DOBRANIĆ, M. HERAK i S. VINCE (2010): Rasplodivanje ovaca i koza. (M. Samardžija i M. Poletto, ur.). Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
32. SAMARDŽIJA, M., B. VUDRAG, J. PLEADIN (2015): Spolni hormoni u farmskih životinja: fiziološke razine, terapijska i anabolička primjena. *Vet. stn.* 46, 281-293.
33. SCHILT, R., R. W. STEPHANY, C. J. M. ARTS, L. M. H. FRIJNS (1996): Estradiol levels in urine of veal calves as indicator of treatment: Possibility or fiction? Euroresidue III. Conference on Residues of Veterinary Drugs in Food. Veldhoven, The Netherlands.
34. SCIPPO, M. L., G. DEGAND, A. DUYCKAERTS, G. MAGHUIN-ROGISTER (1994): Control of the illegal administration of natural steroid hormones in plasma of bulls and heifers. *Analyst.* 119, 2639-2644.
35. TOMAŠKOVIĆ, A., Z. MAKEK, T. DOBRANIĆ, M. SAMARDŽIJA (2007): Rasplodivanje krava i junica. (M. Samardžija i sur., ur.). Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
36. TOFFOLATTI, L., G. L. ROSA, T. PATARNELLO, C. ROMUALDI, R. MERLANTI, C. MONTESISSA, L. POPPI, M. CASTAGNARO, L. BARGELLONI (2006): Expression analysis of androgen-responsive genes in the prostate of veal calves treated with anabolic hormones. *Dom. Anim. Endocrin.* 30, 38.
37. Uredba Komisije (EZ) o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla (NN 37/2010)

38. ZIMMERMAN, H. J. (1998): Hepatic disease. In: Toxicology of the liver. Eds. Plaa, G. L., Hewitt, W. R., Taylor and Francis, USA, pp. 45-67.

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 8. srpnja 1991. u Zadru. Osnovnu školu Petra Preradovića i gimnaziju Franje Petrića sam završila u rodnom gradu. Veterinarski fakultet upisala sam 2010. godine. Na petoj godini studija opredijelila sam se za Veterinarsko javno zdravstvo. Aktivno govorim engleski, talijanski i španjolski jezik.