

ZERANOL İMPLANTE EDİLEN PUBERTAL DÖNEMDEKİ ESMER İRK ERKEK DANALARIN TESTİS, EPİDİDİMİS ve EKLENTİ BEZLERİNDE GÖRÜLEN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER (*)

Histopathological changes in the testes, epididimis and accessory sex glands of pubertal brown swiss male bulls zeranol implanted

M. Kemal ÇİFTÇİ¹, Fazıl DELİGÖZOĞLU², Zuhal KAYA³, Bünyamin TRAŞ⁴

Summary : This study was carried out to determine the effects of zeranol implantation that had been used as an anabolic agent on the reproductive tract in the Brown Swiss male bulls.

Twenty three Brown Swiss bulls, 6-9 months old, were used in this study. These bulls were divided into three groups; Control, Group I and Group II. 36 mg zeranol was implanted subcutaneously at the base of ear of bulls in Group I and Group II at the beginning of the experiment and the same dose was reimplanted to Group II 65 days after the first implantation.

Implantation of zeranol to the bulls induced histopathological changes on the reproductive tract, which included; reduction in the diameter of seminiferous tubules and delayed spermatogenesis in the testes, increased interductal connective tissue and muscular layer of the d. epididimis in the epididimides, augmented interalveolar connective tissue and reduced alveolar development in the prostate, vesicular glands and bulbourethral glands.

It may be concluded that the implantation of zeranol would cause insufficiency at sexual breed function in bulls after 6 months of age.

Özet : Bu çalışma, besi hayvanlarında anabolik olarak kullanılan zeranol implantasyonunun esmer ırk erkek danaların genital organlarında sebep olduğu değişiklikleri tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan 6-9 aylık 23 baş esmer ırk erkek dana, Kontrol, Deneme I ve Deneme II olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmanın başlangıcında Deneme I ve Deneme II grubuna 36 mg, bundan 65 gün sonra Deneme II grubuna ikinci bir 36 mg zeranol kulak dersi altına implante edildi. Deneme I ve Deneme II grubundan 5'er baş dana implantasyondan 135, kalanları ise 206 gün sonra kesildi.

Zeranol implante edilen danalarda tubulus seminiferus çaplarında küçülme, spermatogeneziste gecikme, epididimlerde interduktal bağ dokuda ve duktus epididimislerin kas tabakasında artış, prostat, gl. vesikularis ve gl. bulbourethraliste alveolar yapıda azalma ile interalveolar dokuda artış tespit edildi.

Zeranol implantasyonunu 6 aydan büyük danalarda cinsel fonksiyonda yetersizliklere yol açabileceği fakat bu etkisinin prepubertal döneme kıyasla azaldığı kanısına varıldı.

Giriş

Son yıllarda evcil hayvanlarda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını arttırmak amacıyla hormonal etkili anabolik maddeler yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 9, 11, 14). Bu amaçla ilk defa 1955 yılında sığırlarda diethylstilbestrol (DES) kullanılmaya başlanmış, daha sonra heksoestrol, dienestrol, östradiol, testosterone, progesteron, trenbolon asetat ve zeranol gibi diğer anabolik maddelerin uygulanmasına geçilmiştir (13).

Bu anaboliklerden biri olan zeranol, ilk defa 1962 yılında bulunan sterooid yapıda, zayıf östrojenik etkili, büyüme stimüle edici bir resorpcyclic acid lacter'dur (3, 6, 12). Zeranolün, DES ile benzer şekilde büyüme artırıcı etkiye sahip olmasına rağmen, uteropik etkisinin DES'den 1/2500 daha az olduğu kaydedilmektedir (13, 17).

Zeranol, erkek hayvanlarda canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını arttırmak amacıyla, koyunlarda 12 mg; sığırlarda 36 mg dozunda kulak derisi altına implante edilerek kullanılmakta ve piyasada Ralgro ticari adı altında 12 ve 36 mg'lık peletler halinde bulunmaktadır (3, 11, 12, 14).

Zeranolün canlı ağırlık artışı sağlanmasının yanısıra, zayıf östrojenik özelliği ile, genital sistem üzerinde de değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (3, 12). Bu etkisini ise hipofiz ve leydig hücre fonksiyonunu geçici değiştirerek gonadotropinlerin sentezini inhibe etmek suretiyle yaptığı ileri sürülmektedir (4, 11, 12). Ayrıca zeranol implante edilen prepubertal danaların kan FSH, LH ve testosterone düzeylerinde geçici düşüşlerin görüldüğü de bilinmektedir (4, 5, 11).

Zeranolün canlı ağırlık artışı sağlanması yanında genital organların gelişmelerini engelleyici etki yaptığı ve bilhassa testis ağırlığında önemli derecede azalmalara sebep olduğu bilinmesine rağmen bu organlardaki histolojik değişikliklerin incelenmesine son yıllarda başlanmıştır. Zeranol implante edilen danalarda gözlenen başlıca histopatolojik olayların ise testislerde; tubulus seminiferus çaplarında küçülme, bazal membranlarında kalınlaşma, spermatogenik siklusa gecikme, bu gecikmeye ilgili olarak libidoda yetersizlik, sperma üretim ve yoğunluğunda azalma, anormal spermatozoa sayısında artış, epididimlerde epitelyal hücre gelişmesinde gecikme, fibrozis, müküller tabakada kalınlaşma, kauda epididimiste adenomiyozis ve spermatik granülomlar, gl. prostatika ve gl. bulbourethraliste bez epitellerinde skuamöz metaplazi, glan-

* Bu çalışma TOKB Konya Hay. Merkez Arş. Enst. tarafından desteklenmiştir.

1 Yrd. Doç. Dr. S.Ü. Vet. Fak. Patoloji Anabilim Dalı, Konya.

2 Vet. Hek., Koyunculuk Arş. Enst. Müd., Bandırma-Balıkesir.

3 Arş. Gör., S.Ü. Vet. Fak. Patoloji Anabilim dalı, Konya.

4 Arş. Gör., S.Ü. Vet. Fak. Fann. Ve Toks. Anabilim Dalı, Konya

duler dokuda azalma, fibrozis ve hiperplazi, gl. vezikülozada ise papiller üremeler ve fibrozis olduğu kaydedilmektedir (3, 6, 8, 11, 12, 13). Ayrıca bu lezyonların derecesinin hayvanın implantasyon zamanındaki yaşına göre değiştiği, prepubertal dönemde daha etkili olmasına karşın, yaşın ilerlemesiyle bu etkinin azaldığı cinsel olgunluğa ulaşanlarda ise pek etkili olmadığı bildirilmektedir (3, 6, 15).

Bu çalışma, A.B.D., İngiltere, Fransa ve İrlanda'da olduğu gibi ülkemizde de anabolik olarak kullanılması serbest olan zeranolün pubertal döneme girmek üzere olan erkek danaların genital organlarında sebep olduğu histopatolojik değişiklikleri ortaya koymak ve bu değişikliklerin geçici olup olmadıklarını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Türkiye'de bu konuda erkek danalar üzerinde yapılan ilk çalışmadır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen 6-9 aylık 23 baş esmer ırk erkek dana kullanıldı. Danalar çalışmanın başlangıcında iç ve dış parazitlere karşı ilaçlandı ve çalışma boyunca konsantre yem ve kuru yonca ile beslendi.

Danalar kontrol grubunda 3, deneme I grubunda 10 ve deneme II grubunda 10 baş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmanın başlangıcında deneme I ve deneme II grubuna 36 mg, bundan 65 gün sonra deneme II grubuna ikinci bir 36 mg zeranol kulak derisi altına implante edildi. Deneme I ve deneme II grubundan 5'er hayvan ilk zeranol implantasyonundan 135, kalanları ise 206 gün sonra kesime gönderildi.

Kesimden hemen sonra danaların otopsileri yapılarak testis (dorsal, ventral ve orta kısımlarından) ve epididimislerden (kaput, korpus ve kauda kısımlarından) 3'er, gl. veziküloza, gl. bulbourethralis ve gl. prokstatika'dan 1'er parça alındı. Bu örnekler % 10'luk tamponlu formalin solusyonunda tespit edildi. Alınan örneklerden hazırlanan parafin bloklar 5 mikron kalınlığında kesilerek Hematoksin Eozin ve gerekli görülen kesitler de ayrıca van Gieson ve PAS (Periodic Acid Schiff) yöntemleriyle boyandı (10). Tüm preparatlar mikroskopla incelendi. Ayrıca bütün grupların tubulus seminiferuslarının çapları oküler mikrometre ile ölçülüp hesaplandı (7). Gruplar arası farklılıkların tespitinde T testi uygulandı (16).

Bulgular

Testis : Tubulus (t) seminiferuslarda gözlenen spermatogonial hücrelerin gruplara göre durumu tablo 1'de, t. seminiferus çaplarının oküler mikrometre ile yapılan ölçümlerinde elde edilen sonuçlar ise tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca testislerin intertubuler dokusunda zaman zaman proteinden zengin plazma sıvısı görülmüş olup, bunun yanı sıra 135. günde kesilen deneme I ve deneme II grubundan birer olguda t. seminiferus lumeninde çok çekirdekli dev hücrelerine rastlanmıştır (Resim 1, 2).

Epididimis : Kontrol grubunun duktus (d) epididimislerinin kas tabakası 2-3 sıralı hücre dizisinden oluşurken, zeranol implante edilen danalarındaki değişen derecede bir kalınlaşma olduğu ve kas tabakasının 4-7 sıralı hücre dizisinden meydana geldiği dikkati çekti (Resim 3A). Bu kalınlaşmada deneme grupları arasında belirgin bir farklılık tespit edilmedi. Deneme grupları d. epididimislerinin inter-duktaal bağ dokusunda orta derecede artış ile epitellerinde değişen derecede hiperplazinin şekillendiği ve hiperplazik epitellerin kas tabakası içersine doğru yer yer invazyon yaptığı görüldü (Resim 3B).

Denemenin 135. gününde kesilen deneme I ve II grubunda 2'er, 206. günde kesilenlerde ise deneme I ve II'de 1'er olguda d. epididimisin epitel kav. da vakuollere rastlandı.

Ayrıca 135. günde kesilen deneme I'den 2 olguda d. epididimis lumeni içerisinde çok çekirdekli dev hücrelerin şekillendiği gözlemlendi.

Kontrol grubu danaların d. epididimislerinde belirgin bir patolojik lezyon tespit edilemedi.

Prostat : 135 ve 206. günde kesilen deneme I ve deneme II grubu danaların prostatlarında alveoler yapıda azalma ve intersitisyel bağ dokuda artış dikkati çekti. Yalnız 135. günde kesilen deneme II danalarda daha belirgin olmak üzere alveol epitellerinin yüksekliğinin azaldığı tespit edildi. Diğer taraftan 206. günde kesilen deneme II grubunda iki olguda hafif derecede hiperplazi görüldü ise de genelde belirgin bir hiperplazi olayı tespit edilemedi (Resim 4A).

Gl. Vesiküloza : Denemenin 135. gününde kesilen deneme I ve deneme II grubu danaların gl. vesikülozasında interalveoler bağ dokuda artış ve hafif derecede ödem ile alveoler yapıda azalmalar dikkati çekti. Buna karşılık 206. günde kesilen deneme I ve deneme II grubu danalarda interalveoler bağ dokuda artış daha az ve alveoler yapının daha belirgin olduğu görüldü (Resim 4B).

Gl. Bulbourethralis : Denemenin 135. gününde kesilen deneme I ve deneme II grubu danaların gl. bulbourethralislerinde interalveoler bağ dokuda artış ve alveoler yapıda azalma, 206. günde kesilenlerde ise alveoler yapıdaki azalmanın kaybolduğu hatta deneme I'de 1 ve deneme II'de 2 olguda hafif derecede hiperplazinin şekillendiği tespit edildi. Ayrıca deneme II'de bezlerde yer yer kistik dilatasyonlar ve salgı birikimi görüldü.

Kontrol grubu danaların prostat, gl. veziküloza ve gl. bulbourethralisleri normal histolojik yapıda oldukları dikkati çekti.

Tartışma ve Sonuç

Normal yetiştirme şartlarında 32. haftadan sonra erkek danaların pubertal safhaya girmeye başladıkları ve bu devrenin 44. haftaya kadar sürdüğü, fakat genellikle 40. haftadan sonra t. seminiferuslarında spermatozoaların görülebileceği bir başka deyişle spermatogenik siklusu tamamlamış olacakları kaydedilmektedir (1). Halbuki bu çalışmada zeranol implante edilen ve denemenin 135. gününde kesilen danaların hepsi 45 haftalıktan büyük olmalarına rağmen deneme I grubunda spermatidlere çok az sayıda rastlanılmış ve spermatozoalar görülmemiştir. Ayrıca zeranol implante edilen ve denemenin 206. gününde kesilen danaların t. seminiferus çaplarının, kontrol grubu danalara kıyasla daha küçük olduğu (Deneme I 254.45, Deneme II 221.65, Kontrol 266.42 mikrometre) dikkati çekti. Zeranol implante edilen danalarda tespit edilen bu durum, daha önceki araştırmaların (3, 4, 6, 12, 13) anabolik olarak kullanılan zeranolün gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek t. seminiferus gelişimini engellediği görüşü ile uyum içerisindedir.

Bazı araştırmacılar (3, 11, 12) zeranolün t. seminiferuslara etkisinin bu çalışmada bildirilenden daha şiddetli olduğunu, zeranol implante edilen danaların t. seminiferuslarında sadece supporting hücreler görüldüğünü ve t. seminiferus çaplarının kontrollere kıyasla çok daha küçük kaldığını kaydetmişlerdir. Yalnız bu araştırmacılar zeranolü hayvanlara doğumdan itibaren vermeye başlamalarına karşın, bu çalışmada kullanılan danalar 26 haftalıktan daha büyüktüler. Bu durum, Juniewicz ve ark. (6)'nın zeranolün testiküler fonksiyon üzerine etkisinin yaşa bağımlı olduğu ve hipotalamik-pituitary-testiküler eksenin prepubertal dönemde zeranole daha duyarlı bulunduğu ve yaş ilerledikçe bu duyarlılığın azaldığı görüşünü desteklemektedir.

Denemenin gerek 135. ve gerekse 206. gününde kesilen deneme II grubu danaların deneme I'e kıyasla hem t. se-

Tablo 1: Denemenin 135 ve 206. günlerinde kesilen danaların tubulus seminiferuslarında gözlenen spermatogonial hücreler

Gruplar	Sertoli H.	Spermatogonia	Spermatosit	Spermatid	Spermatozoa
^x Deneme I	+	+	+	Az sayıda	-
^x Deneme II	+	+	Az sayıda	Az sayıda	-
^{xx} Deneme I	+	+	+	+	Az sayıda
^{xx} Deneme II	+	+	+	Az sayıda	Az sayıda
^{xx} Kontrol	+	+	+	+	+

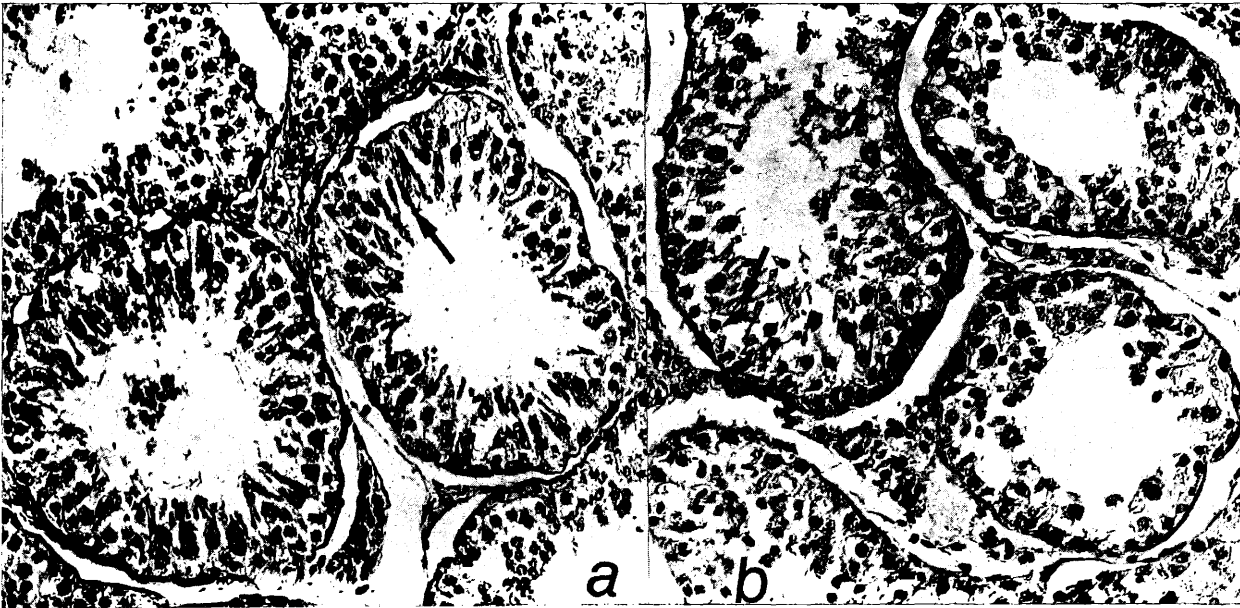
^x Denemenin 135. gününde kesilenler

^{xx} Denemenin 206. gününde kesilenler

Tablo 2: Denemenin 135 ve 206 günlerinde kesilen danaların tubulus seminiferus çapları, (µm).

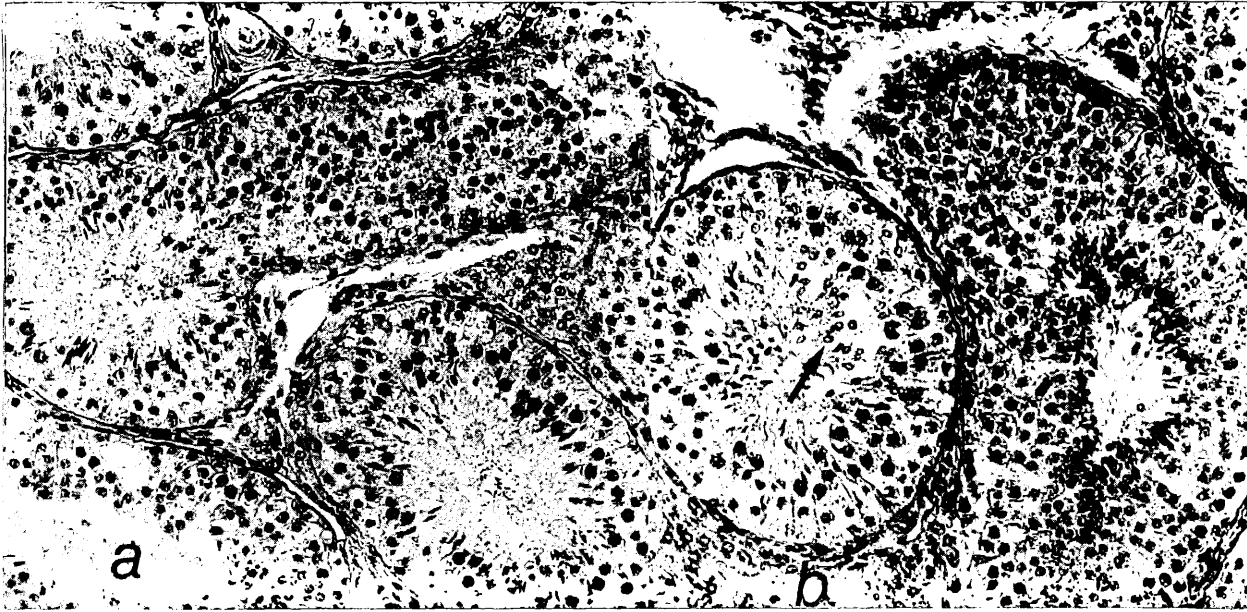
Gruplar	135. gün	206. gün
Kontrol	-	266.42 ± 10.29 ^a
Deneme I	253.93 ± 9.80 ^a	254.45 ± 6.90 ^a
Deneme II	202.35 ± 10.80 ^b	221.65 ± 5.19 ^b

a, b. : Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklı bulunmuştur (P < 0.05).



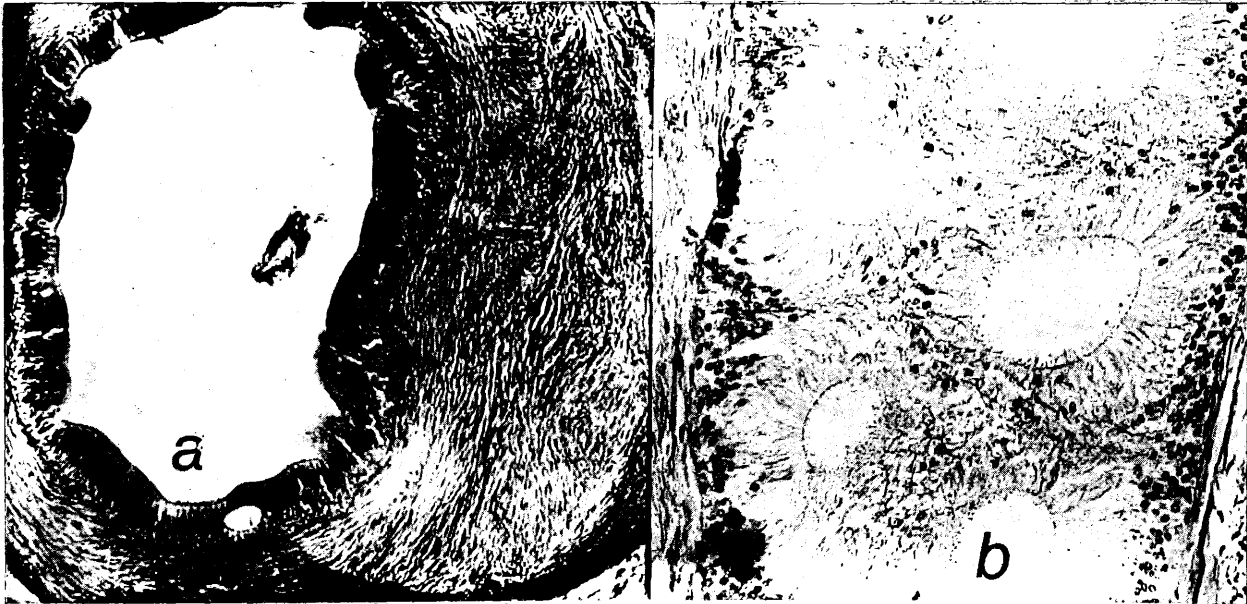
Resim 1 : Denemenin 135. gününde kesilen a.I. grup, b. II. grup danaların t. seminiferusları. a ve b'de spermatogenezis spermatid safhasında durmuş. b'de spermatid II'ler oldukça az sayıda (ok). a ve b'de spermatozoa görülüyor. H.E. x 166.4.

Fig. 1 : The seminiferous tubules of bulls were slaughtered at 135th days of experiment. a. 1st group, b. 2nd group. Spermatogenesis stops at the spermatid stage in a and b. b has few spermatids. Spermatozoa are not seen in a and b.



Resim 2 : Denemenin 206. gününde kesilen danaların t. seminiferusları a. I. grup, b. Kontrol grubu. a'da spermatozoa görülmüyor. b. Normal histolojik yapısında t. seminiferus lumeninde spermatozoa mevcut (ok). H.E. x 66.4.

Fig. 1 : The seminiferous tubules of bulls were slaughtered at 206th days of experiment. a 1st group, b Control group. Spermatozoa are not seen in a. Presence are seen in the tubular lumen in b.



Resim 3 : Denemenin 206. gününde kesilen II. grup danaların d. epididimisleri. a. D. epididimisin kas tabakasında kalınlaşma ve epitellerinde vakuol. b. D. epididimis epitellerinde hiperplazi sonucu yeni lumenlerin oluşumu. a. PAS x 133, b. H.E. x 166.4'

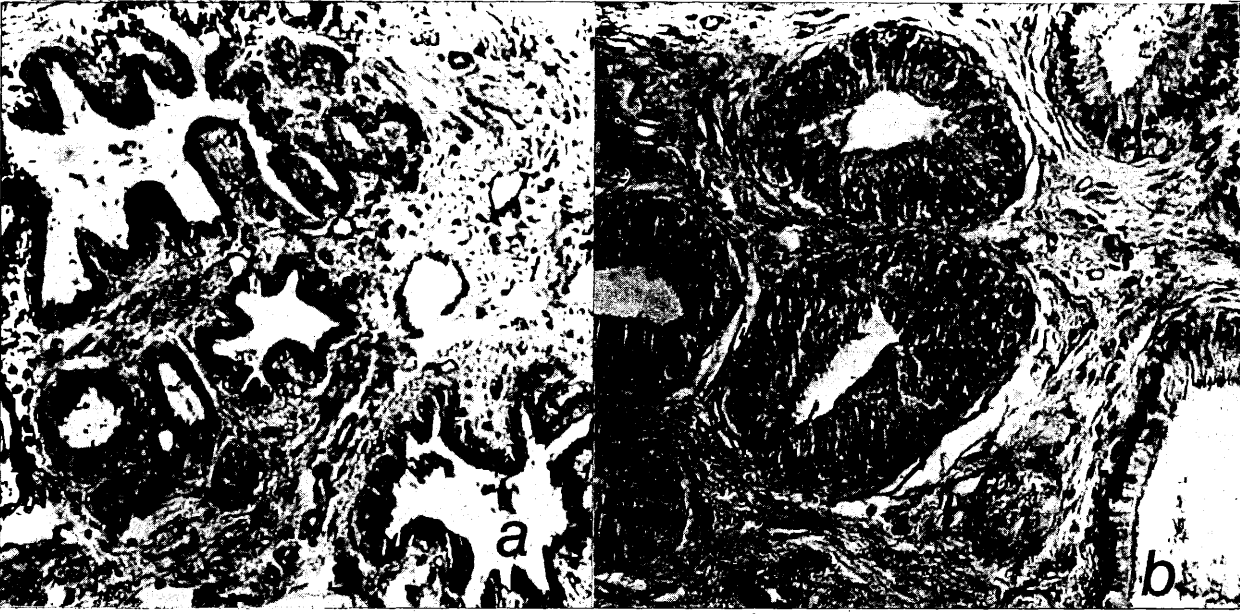
Fig. 1 : The d. epididymis of 2nd group bulls were slaughtered at 206th days of experiment. a. thickened muscular tunic and vacuol in the epithelium and in epididymides. b. hyperplazi in the epithelium and new lumen formation in d. epididymides.

miniferus çaplarının daha küçük olması ve hem de spermatogenik siklusunun daha az gelişmiş olması muhtemelen zeronolün bu guruba ilk implantasyondan 65 gün sonra ikinci bir defa daha verilmiş olmasından ileri gelmektedir.

Bu çalışmada epididimislerde görülen, interduktal bağ dokuda artış, d. epididimislerin muskuler katında kalınlaşma ve epitel katında vakuoller gibi değişiklikler ze-

ranolün östrojenik etkisinden olabilir. Çünkü östradiol benzoat'ın fibromuskuler tabakada hiperplaziye, epitel hücrelerinde ise dejenerasyona sebep olduğu kaydedilmektedir (11).

Diğer araştırmacılar (3, 11) tarafından zeronol implant edilen danaların epididimislerinde kaydedilen adenomyozis, spermatik granülom gibi değişikliklere bu çalışmada rastlanılmamasına karşın, adenomyozisin oluşumunu ha-



Resim 4 : Denemenin 206. gününde kesilen II. grup danaların a. prostat, b. gl. vezikulozası. a ve b'de alveoler yapıda azalma ve interstitiel dokuda artış. H.E. x 133.

Fig. 1 : a. gl. prostatica and b. gl. vesiculosa of 2nd group bulls were slaughtered at 206th days of experiment. Reduced alveoler development and increased connective tissue in a and b.

zırlayan d. epididimislerin muskuler tabakasında kalınlaşma ve epitellerin muskuler tabakaya invazyonu gibi değişiklikler görülmüştür. Bu durum, zeranolün bu çalışmada da benzer değişikliklere yol açtığına, fakat değişikliklerin daha hafif derecede kaldığına dikkat çekmektedir. Bu farklılığın nedeni muhtemelen, bu denemede kullanılan danaların daha yaşlı olmasıdır.

Çalışmada zeranol implante edilen danaların prostat, gl. vezikuloza ve gl. bulbourethralislerinde interalveoler bağ dokuda artış, alveoler yapıda azalma gibi değişikliklerin görülmesi, zeranol implantasyonunun testis ve epididimislerde olduğu gibi erkek eklenti bezlerinde de patolojik değişikliklere neden olabileceğini göstermekte ve bu konuda diğer araştırmacıların (3,8,12,13,15) desteklemektedir. Yalnız gerek Deschamps ve ark. (3)'ün erkek kuzularda bildirdikleri bez epitellerinde skuamöz metaplazi, bezlerde kistik dilatasyon ve interalveoler bağ dokuda aşırı artış bu çalışmada tespit edilememiştir. Bu durum prostat, gl. vesikuloza ve gl. bulbourethralislerin zeranole duyarlılığının testis ve epididimiste olduğu gibi yaşa bağımlı olduğuna işaret etmektedir.

Bazı araştırmacılar zeranolün kan LH ve testesteron düzeylerinde sebep olduğu düşüşlerin, dolayısıyla testisler

üzerindeki etkisinin geçici olduğunu, zeranol implantasyonunun durdurulmasından bir süre sonra t. seminiferuslarda (spermatogonial hücreler ve çapları yönünden) iyileşmenin görüldüğünü kaydetmişlerdir (3, 6, 15). Juniewicz ve ark. (6) danalarda 168 günde, Çiftçi ve ark. (2) kuzularda 120. günde t. seminiferusların normal histolojik yapılarına eriştiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise zeranol implante edilen ve denemenin 206. gününde kesilen danaların t. seminiferuslarında (bilhassa spermatogonial hücreler açısından) 135. günde kesilenlere kıyasla kısmen bir iyileşmenin olduğu, fakat bu durumun kontrol danalara kıyasla yetersiz bulunduğu dikkati çekmiştir. Bu durum bir iyileşmenin olduğu görüşünü desteklemekte fakat bu sürenin yetersiz kaldığı kanısını uyandırmaktadır.

Sonuç olarak besi hayvanlarında canlı ağırlık artışı sağlamak ve yemden yararlanma oranını arttırmak amacıyla kullanılan zeranolün pubertal döneme girmek üzere olan erkek danalarda da cinsel fonksiyonda yetersizliklere yol açabileceği, fakat bu dönemde gerek testis ve epididimisin, gerekse erkek eklenti bezlerinin zeranole duyarlılığının prepubertal dönemlere kıyasla oldukça azaldığı ve ayrıca zeranolün bu etkisinin geçici olduğu kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Coulter, G.H. (1986). Puberty and postpubertal development of beef bulls. In "Current Therapy in Theriogenology". Ed. by Morrow, D.A. 1st Ed., W.B. Saunders Company, West Washington Square Philadelphia.
2. Çiftçi, M.K. ve Kiran, M.M. (1990). Erkek merinos kuzulara implante edilen zeranolün genital organlara etkisi üzerine histopatolojik incelemeler. S.Ü.Vet. Fak. derg., Baskıda.
3. Deschamps, J.C., Ott, R.S., McEntee, K., Heath, E.H., Heinrichs, R. R., Shanks, R.D. and Hixon, J.E. (1987). Effects of zeranol on reproduction in beef bulls : Scrotal circumference, serving ability, semen characteristics and pathologic changes of the reproductive organs. Am. J. Vet. Res. 48: 137-147.
4. Deschamps, J.C., Ott, R.S., Weston, P.G., Shanks, R.D., Kesler, D.J., Bolt, D.J. and Hixon J.E. (1987). Effects of zeranol on reproduction in beef bulls : Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone secretion in response to gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin. Am. J. Vet. Res. 48 : 31-36.
5. Elsasser, T.H., Bolt D.J., Bradley B.D. and Popper M.

- (1983). Acute and chronic changes in adenohipophyseal hormone secretion in sheep during zeranol administration. *Am. J. Vet. Res.* 44 : 1068-1071.
6. **Juniewicz, P.E., Welsh, T.H. and Johnson B.H.** (1985). Effects of zeranol upon bovine testicular function. *Theriogenology.* 23 (4) 565-582.
 7. **Köşker, Ö.** (1976). Genel Mikrobiyoloji Uygulama Klavuzu A.Ü. Ziraat Fak. Yayınları No. 586, Uygulama Klavuzu : 58-60. A.Ü. Basımevi, Ankara.
 8. **Kroes, R., Huis in't Veld, L.G., Schuller, P.L. and Stephany, R.W.** (1975). Methods for controlling the application of anabolics in farm animals. In "Anabolic agents in animal production". Ed. by Lu, F.C. and Randel, J., FAO/WHO Symposium Rome, Thieme, Stuttgart.
 9. **Lamming, G.E.** (1987). Scientific report on anabolic agents in animal production. *Vet. Rec.* 121 : 389-392.
 10. **Luna, L.G.** (1968). Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology, 3th Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, USA.
 11. **Rao Veeremachaneni, D.N., Sherman, G.B., Floyd, J.G., Ott, R.S. and Hixon J.E.** (1988). Zeranol and estradiol induce similar lesions in the testes and epididimides of the prepubertal beef bull. *Fund. Appl. Toxicol.* 10 : 73-81.
 12. **Riesen, J.W., Beeler, B.J., Abenes F.B. and Woody, C.O.** (1977). Effects of zeranol on the reproductive system of lambs. *J. Anim. Sci.* 45 (2) 293-298.
 13. **Rothenbacher, H., Wiggins, J.P. and Wilson, L.L.** (1975). Pathologic changes in endocrine glands and certain other tissues of lambs implanted with ten synthetic growth promotant zeranol. *Am.J. Vet. Res.* 36 (9) 1313-1317.
 14. **Sharp, G.D. and Dyer, I.A.** (1972). Zearalanol metabolism in steers. *J. Anim. Sci.* 34 : 176-178.
 15. **Staigmiller, R.B., Brownson, R.M., Kartner, R.S. and Williams, S. H.** (1985). Sexual development in beef bulls following zeranol implants. *J. Anim. Sci.* 60 (2), 342-351.
 16. **Steel, R.G.D. and Torrie, J.H.** (1982). "Principles and procedures of Statistics". The McGraw-Hill Book Co. Inc., New York.
 17. **Wiggins, J.P., Wilson, L.L., Rothenbacher, H. and Davis, S.L.** (1976). Effects of diethylstilbestrol, zeranol and sex on live, blood metabolite carcass and endocrin characteristics of lambs. *J. Anim. Sci.* 43 (2) 518-527.