T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANDROLONUN PUBERTA DÖNEMİNDEKİ ERKEK VE DİŞİ RATLARIN TİBİAL BÜYÜME PLAKALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Mustafa Ünal BOYRAZ

DOKTORA TEZİ

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ (Vet) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ

KONYA-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANDROLONUN PUBERTA DÖNEMİNDEKİ ERKEK VE DİŞİ RATLARIN TİBİAL BÜYÜME PLAKALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Mustafa Ünal BOYRAZ

DOKTORA TEZİ

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ (Vet) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202008 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2015

ÖNSÖZ

Anabolik Androjenik Steroid (AAS) ilaçlar etik ve yasal olarak onaylanmamasına karşın, yarım asırdan fazla bir süredir sporcular tarafından sıkça kullanılan maddelerdir. Genellikle oral, intramusküler enjeksiyon veya topikal jel şeklinde transdermal olarak kullanılabilen, doğal olanlarınkine göre daha güçlü, daha uzun süreli etkiye ve spesifik özelliklere sahip olan AAS ilaçlar farmakolojik ve suprafarmakolojik dozlarının ancak 10-100 katı düzeylerinde kullanılmaları halinde sportif performansı olumlu yönde etkileyebildikleri bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından kullanıma başlangıç yaşı 16 yaş civarı olarak bildirilmekte ve bu erken başlangıç yaşı, AAS'lerin ölümle de sonuçlanabilen, ciddi yan etkileri nedeniyle sorunu daha da önemli hale getirmektedir.

Yapılan kaynak taramalarında genel olarak anabolik androjenik steroidlerin birçok yan etkisi tanımlanmasına rağmen, özellikle nandrolonun puberta dönemindeki kemik gelişimi üzerine etkisinin araştırılmadığı tespit edilmiştir. AAS'lerin genel yan etkileri değerlendirildiğinde, nandrolonun kemik gelişimi üzerine de bir etkisinin olabileceği öngörülebilir. Bu çalışmada AAS ilaçlardan olan ve doping amacıyla da yaygın olarak kullanılan nandrolon'un puberta dönemindeki ratların tibial büyüme plakları üzerine etkilerinin ışık mikroskobik ve histometrik yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Emrah SUR, Doç. Dr. Murat BOYDAK, Doç. Dr. Yasemin ÖZNURLU ile birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan YALÇIN'a, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fatma ÇOLAKOĞLU'na ve akademik hayatım boyunca bana destek olan tüm dostlarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR iv
1. GİRİŞ 1
1. 1. Endojen Anabolik Androjenik Steroid (AAS)'ler 1
1. 2. Testosteronun Biyosentezi, Salgılanması ve Etki Mekanizması 1
1. 3. Testosteronun Etkileri 3
1. 4. AAS İlaçlar ve Kullanım Alanları 5
1. 4. 1 Tıbbi Endikasyonları 5
1. 4. 2. Sporcularda Kullanımı 7
1. 5. AAS İlaçların Yan Etkileri 9
1. 6. Kemik Dokusu 12
1. 6. 1. Kemik Dokusunun Embriyonik Gelişimi 14
1. 7. Kemik Büyümesi 18
1. 8. Büyüme Plakası 19
2. GEREÇ VE YÖNTEM 24
2. 1. Gereç 24
2. 2. Yöntem 24
2. 3. İstatistiki Analizler 25
3. BULGULAR 26
4. TARTIŞMA 36
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 40
6. KAYNAKLAR 41
7. EKLER 48
Ek A. Etik Kurul Kararı 48
Ek B. Tezden Üretilen Yayın 49
8. ÖZGEÇMİŞ 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS : Anabolik androjenik steroid

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ALP : Alkalin fosfataz

ALT : Alanin transaminase enzim

AR : Androjenik reseptör

AST : Aspartat aminotransferaz

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CT : Kalsitonin

DBP : Vit. D binding protein

DHEA : Dehidro-epiandrosteron

DHT : Dihidrotestosteron

FSH : Folikül uyarıcı hormon

G_6PDH : Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz22

GABA : Gamma aminobutirik asi

GAG : Glikozaminoglikan

gER : Granüler endoplazmik retikulum

GGT : Gama glutamil transferaz

GH/STH : Growth hormon/Somatotropik Hormon/Büyüme Hormonu

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HIV : Human immunodeficiency virus / İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü

IGF : Insuline-like growth factor

IL-6 : interlökin-6

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Luteinize edici hormon

MDH : Malik dehidrogenaz

NIDA : National Institute on Drug Abuse

PAS + : Periyodik asit Schiff reaksiyonu +

PGIM : Fosfoglukozizomeraz

PTH : Parathormon

SGOT : Serum glutamik okaloasetik transaminas

SGPT : Serum glutamik pirüvik transaminaz

SHBG : Sex hormone binding globulin

TBG : Testosterone binding globulin

TEBP :Testosterone estradiol binding protein

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nandrolonun Puberta Dönemindeki Erkek ve Dişi Ratların Tibial Büyüme Plakaları Üzerindeki Etkileri

Mustafa Ünal BOYRAZ

Histoloji ve Embriyoloji (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2015

Bu çalışmanın amacı puberte dönemindeki sıçanların tibial büyüme plakları üzerine nandrolon'un etkilerini belirlemektir.

Çalışmada 28 adet Sprague Dawley ırkı sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 7 adet erkek, 7 adet dişi sıçan olacak şekilde kontrol ve deney grupları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubundaki sıçanlara periton içi, 4 hafta süreyle, haftanın 5 günü 10 mg/kg düzeyinde nandrolon (Nandrolone Decanoate, Enj. Norma Hellas SA, Menandrou, Greece) uygulaması yapıldı. Tibial büyüme plakaları dikkate alınarak kemik doku örnekleri alındı, % 10 nötral formalinde tespit edildi. Dekalsifikasyon EDTA ile yapıldı. Paraffin bloklar hazırlanarak 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler safranin O boyama metodu ile boyandı. Her kesitten 4 fotoğraf çekildi. Rezerv, proliferatif ve hipertrofik zonların ölçümleri yapıldı. Elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları alındı gruplar arasındaki farklılıklar independent t-testi ile belirlendi.

Nandrolon verilen erkek ve dişilerde rezerv ve proliferatif zonların uzunluğu kontrol grubuna gore önemli ölçüde azaldığı gözlendi. Bu ratların hipertrofik zonlarının uzunluğunun da azaldığı ancak bu azalmanın istatistiki öneme haiz olmadığı belirlendi. Bu verilerin ışığı altında nandrolonun epifizeal büyüme plakalarında daralmaya dolayısıyla erken dönemde longitudinal büyümenin durmasına neden olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Büyüme plakası; histometri; ışık mikroskobu; nandrolon; sıçan.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects of Nandrolone on Tibial Growth Plate in Male and Female Rats during Puberty

Mustafa Ünal BOYRAZ

Department of Histology and Embriology

PhD THESIS / KONYA-2015

The aim of this study was to determine the effects of nandrolone on tibial growth plate by histometric methods in puberty period of rats.

Twenty eight rats were used in the study. Animals were divided into two groups as control (Sprague Dawley) (7 male, and 7 female), and experimental group (7 male, and 7 female). Nandrolone (Nandrolone Decanoate, Enj. Norma Hellas SA, Menandrou, Greece) was injected intraperitoneally 10 mg/kg for 5 days of week during the 4 weeks. Bone tissue samples including tibial growth plate were taken, and fixed in 10% neutral formalin. Decalcification was done with Na EDTA. Paraffin blocks was prepared, and 6 μm sections were taken. Sections stained with safranin O method. Four photographs were taken from each preparation. Calculations of length of the reserve, proliferative, and hypertrophic zones were done by Leica Image Manager 50, archive and calculating program, and saved 10 different regions from each photograph. The data analysed for arithmetic means and standard deviation, and significance between groups was determined by independent t-test with SPSS version 17.0 packed program.

Length of the reserve and proliferative regions decreased in statistically significance degree, regardless of the gender differences. Length of the hypertrophic region also decreased, but no statistically significance. Nandrolone may lead to early closure of the growth plate in puberty period of rats.

Key Words: growth plate; histometry; light microscope; nandrolone; rat.

1. GİRİŞ

1. 1. Endojen Anabolik Androjenik Steroid (AAS)'ler

Testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion, dehidro-epiandrosteron (DHEA) ve 17-α-hidroksiprogesteron gibi erkek cinsiyet hormonlarını içeren hormon grubuna androjenler adı verilmektedir. Androjenler yapılarında 19 karbon atomu içeren ve anabolik etkiye sahip olan steroid hormonlar olup 18. ve 19. karbon atomlarında iki metil grubu yer almaktadır (Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005, Eryarsoy 2006).

Androjenik steroidler testislerden, adrenal korteksten ve az miktarda da ovaryumlardan salgılanır (Mycek ve ark 2001, Kayaalp 2005).

1. 2. Testosteronun Biyosentezi, Salgılanması ve Etki Mekanizması

Erkek memelilerde testesteron % 95 oranında testislerin leydig hücrelerinden, küçük bir kısmı ise sertoli ve epididimis hücreleri ile adrenal korteksten, dişilerde ise ovaryumlardan, çok az bir miktarda da adrenal korteksten salgılanmaktadır (Mycek ve ark 2001, Kayaalp 2005, Sarıtaş 2008).

Testosteronun salgılanması, hipofiz ön lobundan salgılanan intersitisyel hücre uyarıcı hormon (ICSH) tarafından düzenlenir. ICSH'nın salgılanması ise hipotalamustan salgılanan GnRH'nın kontrolü altındadır ve gerektiğinde testosteronun etkisiyle negatif feedback mekanizması ile inhibe edilmektedir. Gonadlarda testosteron ve diğer androjenlerin biyosentezi ve salgılanması ICSH'nın, adrenal kortekste ise ICSH ve Adrenokortikotropik hormon (ACTH)'un kontrolü altında gerçekleşir (Ganong 1995, Guyton ve Hall 2001, Mycek ve ark 2001, Sarıtaş 2008). ICSH siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılığı ile leydig hücrelerini uyarmaktadır. cAMP tarafından kolesteril esterden kolesterol oluşumu artırılmakta, protein kinazın aktive edilmesiyle de mitokondride kolestrol, pregnenolon'a çevrilmektedir. Mitokondriyi terk eden pregnenolon, mikrozomal enzimler aracılığı ile 17α-hidroksipregnenolon veya progesteron'a metabolize olmakta, bu maddelerden de testosteron sentezlenerek kana verilmektedir (Dökmeci 2000, Kayaalp 2005). Kana geçen testosteron ve diğer AAS'ler plazmada % 99 oranında ve

spesifik olarak TBG (testosterone binding globulin), SHBG (sex hormone binding globulin) ya da TEBG (testosterone estradiol binding protein) adı verilen proteinler ile albümin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunmaktadırlar. % 1-2'lik kısmı da plazmada serbest olarak bulunmaktadır. Testosteronun ekstrasellüler sıvı ve/veya hücrelere geçmeye elverişli olan fraksiyonu plazmada serbest halde bulunandır (Uçar 2001).

Çevresel hedef doku ve organlarda testosteronun, 5-hidroksile olmuş aktif metabolitleri, DHT veya aromatize olmuş östradioldür (Kalantaridoua ve Calis 2006). Testosteron hedef hücrelerindeki androjenik reseptör (AR)'lere bağlanarak etki göstermektedir. Testosteron'un hedef dokuları penis, eklenik genital bezler, genital kanallar başta olmak üzere, deri, kemik, kemik iliği, kas, beyin, yağ dokusu ve karaciğerdir. Testosteron özellikle genital organları, beyin, yağ, deri ve karaciğer dokularında sitoplazma ve çekirdek membranında bol miktarda bulunan 5-α-redüktaz enzimi aracılığıyla güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüştürülmektedir. Diğer bir yol ise testosteron ve androstenedionun, aromataz enzimi aracılığıyla östradiole çevrilmesi ve östrojen reseptörlerini etkilemesidir. DHT veya östradiolün sitoplazmada ve/veya çekirdek membranında bulunan reseptöre bağlanması sonucu oluşan hormon-reseptör kompleksi çekirdeğe taşınmakta ve sonuçta hücresel cevap şekillenmektedir. Kas ve kemik gibi diğer dokularda 5-α- redüktaz enzimi bulunmadığından testosteron'un DHT'ye dönüşümü gerçekleşmemekte, testosteronun sözkonusu dokular üzerindeki etkisi direkt olmaktadır. Testosteronunkine göre, DHT'nin sözkonusu reseptörlere olan afinitesi birkaç kat fazladır. Bu nedenle bazı hedef hücrelerde testosteronun DHT'ye dönüşmesi etkinin daha da güçlenmesine neden olmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Guyton ve Hall 2001, Mycek ve ark 2001, Sevin ve ark 2005, Eryarsoy 2006, Kılıç 2007, Özdemir ve Gültürk 2008).

Erişkin erkeklerdeki plazma testosteron düzeyi (serbest ve bağlı) yaklaşık 525 ng/dL (18.2 nmol/L), erişkin kadınlarda ise 30 ng/dL (1.0 nmol/L)'dir. Erkeklerdeki testosteron düzeyi yaşın ilerlemesine bağlı olarak tedricen azalmaktadır. Puberte sırasında ise erkeklerde serum testosteron düzeyi kadınlarınkine göre çok daha fazla artış göstermektedir (Sarıtaş 2008). Testosteronun yarılanma ömrü 10-20 dakika kadardır. Testosteronun, diğer doğal androjenlerin ve ilaç olarak kullanılan

testosteron benzeri steroidlerin biyotransformasyon yeri karaciğerdir. Testosteron karaciğerde androstenidion'a indirgenmekte, sonra da androsteron ve etiokolanolon'a oksitlenmekte, glukronik veya sülfürik asit ile de konjuge edilerek %90'ı idrar, geri kalan çok küçük bir kısmı ise safra içinde feçes ile atılmaktadır. Bu metabolitler genellikle 17-ketosteroidler (17–KS) olarak bilinmektedirler (Dökmeci 2000, Kayaalp 2005, Eryarsoy 2006, Gül 2008, Özdemir ve Gültürk 2008).

1. 3. Testosteronun Etkileri

Androjenik ve anabolik etkiye sahip olan testosteron, yaşamın değişik evrelerinde farklı fonksiyonlara sahiptir (Özdemir ve Gültürk 2008). Örneğin, embriyonik dönemde sekizinci haftadan sonra ürogenital organlar ile dış genital organların farklılaşmasında (virilizasyon) (Wilson 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Özdemir ve Gültürk 2008), pubertada sekonder seks karakterlerinin kazanılmasında, yetişkin erkeklerde ise kas kitlesinin artışı, seksüel fonksiyonlar, eritropoez, plazma lipidlerinin ve kemik metbolizmasının düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda önemli rol üstlenmektedir (Bardin 1996, Kutsal 1998, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

Doğumdan sonraki birkaç ay içinde testosteron salgılanması oldukça azalmaktadır. Testis ve adrenal korteksten salgılanan düşük düzeydeki testosteron ise puberte dönemine kadar gonadotropin salgılanmasını baskılamaktadır. Puberte döneminde gonadotropin ve testosteron sekresyonlarının artması; primer cinsiyet karakterleri (dış genital organlar, prostat, vezikula seminalis ve diğer cinsiyet salgı bezlerinin gelişmesi, spermatojenezin uyarılması, spontan ereksiyon, ejekülasyon) yanısıra sekonder cinsiyet karakterlerinin (kas ve iskeletin gelişmesi, libidonun artması, kıllanma, ses kalınlaşması, cilt yağlanması ve akne, agresifleşme ve aktifleşme şeklindeki ruhsal değişiklikler) de belirginleşmesine de neden olmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

Testosteronun yanısıra DHT, 17 β-östradiol ve progesteron gibi steroidler protein sentezini artırarak ya da protein ve aminoasitlerin yıkımını azaltarak, nitrojenin yağsız vücut kitlesi içinde tutulmasını sağlayan, böylece gelişmeyi ve/veya büyümeyi arttıran maddelerdir (Guyton ve Hall 2001, Kuhn 2002, Kayaalp 2005,

Gül 2008). AAS'lerin primer hedef dokuları iskelet kasları ve kemiklerdir (Kutsal 1998, Bhasin ve ark 2001).

Testosteron ve DHT'nin özellikle puberte döneminde kas kitlesinin ve geriminin artışında rol aldıkları bildirilmektedir (Kutsal 1998, Kayaalp 2005). Düzenli fizik egzersiz yapan yetişkin erkeklerde de kas gelişmesini sağlayabileceği belirtilmektedir (Dökmeci 2000). Testosteron hem tip I ve tip II kas liflerinde hem de miyonukleus sayısında artışa neden olmaktadır (Sinha-Hikim ve ark 2002). Anabolik steroidler aynı zamanda egzersize karşı toleransı artırmakta ve kas zedelenmesi sonrasında protein sentezini hızlandırarak iyileşme sürecini kısaltmaktadır (Tamaki ve ark 2003). Psikoaktif etkileri (öfori, enerjik durum vb) nedeniyle egzersiz yoğunluğunda ve dolaylı olarak da kas kitlesi ve geriminde artma şekillenmektedir (Yates 2000).

Testosteronun, hipotalamus ve yağ dokusu hücrelerinde aromataz enzimi katalizörlüğünde östradiole dönüşümünün söz konusu olduğu (Bökesoy ve ark 2000, Kayaalp 2005), kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin de östradiolün etkisine benzer olduğu kaydedilmektedir (Kayaalp 2005). AAS'lerin kemiklerde kalsiyum depolanmasını sağlayarak; kemik uzunluğunu, kalınlığını ve dayanıklılığını (dansitesini) artırdıkları, pubertede epifiz gelişimini hızlandırdıkları ve boy uzamasını maksimal düzeye çıkardıkları bildirilmektedir (Mauras ve ark 1994, Bhasin ve ark 1996, Brodsky ve ark 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Ayköse 2006, Sarıtaş 2008). Ergenlik döneminde söz konusu steroid düzeylerindeki artış, büyüme hormonu (GH) salınımını uyararak dolaylı yoldan da iskelet gelişimi ve olgunlaşmasına katkı sağlamaktadır (Sarıtaş 2008). Testosteronun kemikler üzerindeki etki mekanizmasına ilişkin gerçekleştirilen in vitro gözlemlerde; androjenik reseptörler aracılığıyla osteoblastik hücrelerin uyarıldığı (Kutsal 1998), osteoklastların fonksiyonunun ise bloke edildiği kaydedilmektedir (Al-İsmail K. ve ark 2002).

Testosteronun kaslar üzerindeki etkisinin doza bağımlı olduğu, haftada 300 mg ve üstü dozlarda alındığında kas boyutunda ve geriminde artış görüldüğü (Bhasin ve ark 2001) ve bağ dokusundaki kollajen miktarının arttığı bildirilmektedir (Falanga ve ark 1998).

1. 4. AAS İlaçlar ve Kullanım Alanları

AAS ilaçlar erkeklik hormonu olan testosteronun ester veya alkillileştirilmiş sentetik türevleridir (Marshall-Gradisnik ve ark 2009). Günümüzde 100'den fazla AAS ilaç geliştirilmiştir; oksimetalon (oxymethelone), oksandrolon (oxandrolone), metandrostelon (methandrostenolone) ve stanazolol (stanozolol) oral olarak, nandrolon dekonat (nandrolone decanoat), nandrolon fenpropiyanat (nandrolone phenpropionate), testosteron sipiyanat (testosteron cypionate), testeosteron propiyonat (testosterone propionate) ve boldenon andesiylenat (boldenone undecylenate) parenteral olarak en yaygın olarak kullanılanlardır (Vardar ve ark 2002, Evans 2004). Bu ilaçlar hem anabolik hem de androjenik etkiye sahip olmakla birlikte anabolik/androjenik etkinlik oranları farklılık arz etmektedir. Örneğin, testosteronun anabolik/androjenik etki oranı 1 iken, nandrolon fenpropiyonatınki 10'dur (Evans 2004). AAS ilaçlar günümüzde tıbbi endikasyonlarının yanında egzersize karşı toleransı ve sportif performansı artırmak (doping etkisi) ya da mesleki ve kozmetik amaçlarla fiziksel görünümü iyileştirmek amacıyla da kullanılmaktadır (Brower 1993, Kanayama ve ark 2001, Vardar ve ark 2002, Şahin ve ark 2006).

1. 4. 1 Tıbbi Endikasyonları

Androjenik Kullanım Alanları

AAS ilaçlar daha çok erkeklerde puberte öncesi veya sonrası gelişen hipogonadizm ve/veya androjen eksikliği, ereksiyon ve/veya ejakülasyon yetmezliği ile büyüme ve puberte gecikmesi, osteoporoz, anemi ve herediter anjiyoödem gibi tıbbi endikasyonlarda kulanılmaktadır (Bökesoy ve ark 2000).

Testis (FSH ve LH düzeyleri yüksek) ya da hipatalamo-hipofizer (FSH ve LH düzeyleri düşük) orijinli hipogonadizm olgularında tedavi amaçlı testosteron propiyonat, enentat ya da sipiyonat gibi steroidler kullanılabilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000).

Hipofizer cüceliği olan çocuklarda puberte öncesi dönemde, kas ve iskelet sisteminin gelişmesini sağlamak amacıyla, epifiz kapanmasına neden olmayacak

düşük dozlarda kullanılmakta (Mycek ve ark 2001), tedavi daha sonra anabolik steroidlerle sürdürülmektedir (Kayaalp 2005).

AAS ilaçların, erkeklerde yaşın ilerlemesine bağlı olarak gelişen sarkopeniye karşı korumada (Brill ve ark 2002, Schroeder ve ark 2003, Isidori ve ark 2005), hipogonadal erkeklerde ise düşük hormon düzeylerinin giderilerek kas kitlesi ve gerimi ile kemik dansitesinin artırılmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Brodsky ve ark 1996, Bhasin ve ark 1997, Bökesoy ve ark 2000).

Androjenlerin kalsiyum retensiyonunu sağlamaları, osteoblastları stimüle edip, osteoklast aktivitesini bloke etmeleri ve dolayısıyla kemiklerin mineralizasyonunu artırmaları nedeniyle osteoporoz tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Dökmeci 2000, Basaria ve Dobs 2001, Al-İsmail ve ark 2002). Androjenler ve/veya östradiol kemik oluşumunu devam ettirmede etkili olmakla birlikte kemik rezorpsiyonunu düzenleyen hormonun östrojen olduğu kaydedilmektedir (Falahati-Nini ve ark 2000). Testosteron tedavisi uygulanan hipogonadal erkeklerde kemik mineral dansitesinde artma gözlendiği belirtilmektedir (Katznelson ve ark 1996). Kalça ve vertebra kırığı olan kadın hastalarda anabolik steroid tedavisi sonrası total kemik kalsiyumunda artış olduğu bildirilmektedir (Kutsal 1998). AAS'ler bazı psikiyatrlar tarafından majör depresyonun tedavisinde de alternatif ilaç olarak denenmektedir (Pope ve ark 2000).

Anabolik Kullanım Alanları

Bazı bağırsak hastalıkları, malign tümörler, vaskuler inflamatuar hastalıklar ve AIDS gibi kaşeksi ile seyreden hastalıklar, ileri derecedeki yanıklar, beslenme bozuklukları, ağır operasyonlar, negatif azot ve kalsiyum dengesi ve buna bağlı oluşan kas-kemik zayıflaması, puberta gecikmesi, senil osteoporozis, hipoplastik veya aplastik anemi; erkeklerde impotens vakaları ya da orşiektomi sonucu testosteron düzeyinin azalması ile bayanlarda meme kanseri olguları, postmenapozal metroraji gibi tıbbi endikasyonlarda anabolik etkinlik oranı yüksek olan AAS ilaçlardan yararlanılmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Bhasin ve ark 2001, Mycek 2001, Kayaalp 2005).

1. 4. 2. Sporcularda Kullanımı

Bu ilaçlar özellikle atletler ile halter, güreş ve vücut geliştirme sporu ile uğraşanlar tarafından fiziksel görünümü değiştirmek ve/veya fiziksel performansı artırmak amacıyla kullanılmaktadırlar (Bökesoy ve ark 2000, McCreary ve Sasse 2000, Vardar ve ark 2002, Şahin ve ark 2006).

AAS ilaçlar 1930'lu yıllarda üretilmeye başlanmasına rağmen, bu ilaçların kullanımına ilişkin düzenli veriler 1971 yılından sonraya dayanmaktadır (Yesalis ve ark 1989). Bu ilaçların ABD'de bir milyondan fazla insan tarafından tıbbi amaçlarının dışında kullanıldığı bildirilmektedir (Pope ve Brower 2000). AAS'ler etik ve yasal olarak onaylanmamasına karşın, yarım asırdan fazla bir süreden beri kas gücünü sürdürmenin, cüssenin ve agresifliğin önem arz ettiği spor branşlarında gerek antrenmanlar sırasında gerekse yarışmalardan önce sporcular tarafından sıkça kullanılan maddelerdir. Beden dismorfik bozukluğu olanlarda da kullanılabildiği bildirilmektedir. (Johnson ve ark 1989, Kanayama ve ark 2001, Vardar ve ark 2004, NIDA 2006). AAS ilaçları 1999 yılında 250.000 erkek ve 50.000 kadının kullandığı; bunların dörtte birini ise 12-17 yaş arasındaki gençlerin oluşturduğu bildirilmektedir. Bu kullanım yıllık 300-500 milyon dolarlık yasadışı bir pazar oluşturmaktadır. ABD'de gençler arasında prevalansın % 1,4'ün altında olduğu tahmin edilmektedir. (Kanayama ve ark 2001, Vardar ve ark 2004). National Institute on Drug Abuse (NIDA 2000)'un 1999 yılında ABD'de yapmış olduğu araştırma raporunda 8. sınıf öğrencilerinin % 2,7 'sinin, 12.sınıf öğrencilerinin % 2,9'unun yaşamlarının bir bölümünde bu ilaçları kullandıkları belirtilmiştir. Erkeklerde AAS ilaç kullanımı daha sık olmakla birlikte, genç kızlarda da hızlı bir artışın olduğu bildirilmektedir. Başlangıç yaşı 16 yaş civarı olarak bildirilmekte ve erken başlangıç yaşı ciddi yan etkiler nedeniyle sorunu daha da önemli kılmaktadır (Faigenbaum ve ark 1998, Kanayama ve ark 2001). Kanayama ve ark (2001), erkeklerde en az bir kez AAS ilaç kullanım oranının % 5, altı aydan fazla kullanım oranının % 2; Korkia ve Stimson (1997) ise spor salonlarında AAS ilaç kullanım oranının erkeklerde % 9,1, kadınlarda % 2,3 olduğunu bildirmektedirler. Ülkemizde ise sporcuların AAS kullanımları açısından mevcut çalışmalar oldukça yetersiz olup (Vardar ve ark 2004) konu ile ilgili kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

AAS ilaçların birçoğu, marketlerde, reçetesiz satılan, diyeti takviye eden ürünler arasında da pazarlanmaktadır. Türkiye'de ise mesterolon (mesterolone), metalon enetat (metholoneenethate), oksimetalon (oxymethelone), oksabolon sipiyanat (oxabolone cypionate), testosteron andekonat (testosterone undeconoate), testosteron propiyanat (testosterone propionate), testosteron dekonat (testosterone deconoate) gibi preparatlar eczanelerde çoğu zaman reçetesiz olarak da satılmakta ve ilaçların tanıtım bilgilerinde kötüye kullanımı ile ilgili uyarıcı bilgiler de yer almamaktadır. Bu ilaçların tıbbi amaç dışında kullanımı sanılandan daha fazla sorun yaratmaktadır (Vardar ve ark 2002).

Testosteron esterleri veya alkilleri şeklinde sentetik olarak imal edilen AAS ilaçlar doğal olanlarınkine göre daha güçlü ve uzun süreli etkiye ve spesifik özelliklere sahiptir (Alaçam 2001). AAS ilaçlar genellikle oral, intramusküler enjeksiyon veya topikal jel şeklinde transdermal olarak kullanılabilmektedir. Genellikle oral olarak kullanılan AAS ilaçlar 17-α alkil türevleridir (Bhasin ve Bremmer 1977). Enjeksiyon tarzında uygulanan testosteron'un 17-β esterleri ise enjeksiyon yerinden yavaş adsorbe olmakta ve uzun süreli etki gösterebilmektedir (Kayaalp 2005).

AAS'lerin normal dozlarının 10-100 katı düzeyinde kullanılmaları halinde ancak sportif performansı olumlu yönde etkileyebildikleri bildirilmektedir (Mottram ve George 2000, George 2003). Güçlü bir antrenmanla birlikte kısa bir süre haftada 600 mg testosteron uygulamasının yağsız vücut kütlesini ve kas boyutunu artırdığı bildirilmektedir (Bökesoy ve ark 2000).

AAS kullanan erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada (Evans 1997) testosteron veya eşdeğerleri için alınan ilaç dozajının haftada 250- 3200 mg arasında değiştiği, kullanıcıların yarısının haftada en az 500 mg steroid aldıkları bildirilmektedir.

Nandrolone (19-nortestosteron) en çok kullanılan AAS ilaçlar arasında yer almaktadır (Aksoy ve Dağoğlu 1998, Kuhn 2002, Maravelias ve ark 2005). Kimyasal adı 17β – hidroksi-19-norandrost-4-en-3-on'dur (Brian 2007). Testosterondan C-19 metil grubunun ayrılması ile nandrolon meydana gelmektedir (Wilds ve Nelson 1953).

Nandrolon vücutta metabolize olan bir AAS ilaçtır (Özer 1994). Nandrolon kadınlarda menapoz sonrası osteoporoz tedavisinde, anemide, aplastik anemide, kronik böbrek yetmezliğinde ve sitotoksik ilaç tedavisinde ana ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Nandrolon endojen olarak fare böbreğinde, at ve domuz testislerinde, maymun plasentasında ve domuz foliküler sıvısında bulunmaktadır (Lök 2009).

Nandrolonun esterleri intramüsküler yolla verildiğinde, vücutta yaklaşık olarak 6-7 gün içinde absorbe edilmektedir. Nandrolonun kas ve iskelet sistemine olan etkisi yapılan deneysel çalışmalar tarafından desteklenmektedir (Brian 2007).

1. 5. AAS İlaçların Yan Etkileri

AAS ilaçların önemli sağlık sorunlarına neden olduğunu savunan bildirimler (NIDA 1996) mevcut olmasına karşın, yan etkilerinin abartıldığı (Street ve ark 1996), bunların iyi huylu ve geri dönüşümlü olduğu (Özdemir ve Gültürk 2008) görüşünde olan araştırıcılar da mevcuttur. AAS ilaçların farmakolojik ve suprafarmakolojik dozlarının 20 hafta kadar kullanılması halinde birkaç laboratuar bulgusu anormalliği (HDL değerinin azalması, hemoglobin miktarının ve karaciğer enzimlerinin artması) dışında sistemik bir toksisite göstermediği kaydedilmektedir (Bhasin ve ark 1997, Sattler ve ark 1999, Bhasin ve ark 2001). Bökesoy ve ark (2000)'da AAS'lerin tedavi dozunun 26 katı kadar fazla dozlarda alınması halinde androjenik yan etkilerinin ortaya çıkabileceğini belirtmektedirler. Buna karşın Brower (1993), AAS ilaçların birkaç ay sürekli kullanılıp bırakılması halinde depresyon, yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık, kas-kemik ve baş ağrısı, kas kütlesi ve geriminde azalma, cinsel istekte azalma, kaygı duygusu ve agorafobi gibi belirtilerin açığa çıktığını bildirmektedir.

Parssinen ve Seppala (2002), AAS'lerin uzun süre kullanılması halinde kanser (hepatom, renal karsinom, testiküler tümör) oluşumuna veya kanserli hücrelerin çoğalmasına yol açtığını bildirirlerken, Forbes ve ark (1993), AAS bağımlılarının kansere yakalanma riskinin sigara bağımlılarına göre 4 kat daha yüksek olduğunu belirtmektedirler.

AAS ilaçların bağımlılık oluşturması konusundaki bilgiler, yüksek doz ve yasa dışı kullanım ile ortaya çıkan vaka bildirimlerine dayanmakta ve gelişen fiziki ve/veya psikolojik bağımlılık zayıf, orta veya şiddetli olabilmektedir. Bu ilaçların kullanıcıları ile yapılan görüşmeler sonucunda fiziksel ve psişik bağımlılık belirtileri gösterenlerin oranının % 14- 69 arasında olduğu bildirilmektedir (NIDA 2000, Pope ve ark 2000). Brower ve ark (1990), geçmişte AAS ilaç kullanmış olan haltercilerin tamamında bağımlılık belirtilerinin bulunduğunu kaydetmektedirler. AAS ilaç kullanıcılarında mani, depresyon ve psikozdan, homiside kadar değişen davranış bozuklukları bildirilmektedir (Conacher ve Workman 1989, Schulte ve ark 1993, Bahrke ve Yesalis 1996, Pope ve ark 2000, Yates 2000, Kindlundh ve ark 2001, Brower 2002, Brannvall ve ark 2005). Hatta AAS ilacın bırakılmasından sonraki ilk üç ay içerisinde intihar (suisid) vakaları bildirilmektedir (Brower ve ark 1990). Sporcuların bu ilaçları bıraktıklarında en sık bildirdikleri yakınma, kendilerini depresif hissetmeleridir (Vardar ve ark 2004). AAS ilaçların dopaminerjik uyarıcıların etkilerine benzer şekilde beyni etkiledikleri düşünülmektedir. AAS kullanımı akabinde beyinde ventral tegmental bölgede endojen opioid düzeyinde artış olduğu belirlenmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise GABA transmisyonunun etkilendiği kaydedilmektedir (Jorge-Rivera ve ark 2000, NIDA 2000).

AAS ilaçları kullanan sporcularda erken kardiyovasküler olaylar rapor edilmiştir. AAS ilaçlar makrofajların lipid içeriğini (McCrohon ve ark 1999) ve monosit adezyonunu artırdığından pro-aterojenik etkiye sahiptirler (McCrohon ve ark 2000). Ayrıca bu tür steroidlerin lipoprotein metabolizmasını etkileyerek kanda serum LDL düzeyini yükselttiği, HDL düzeyini düşürdüğü; böylece erken yaşlarda hiperkolestrolemi ve aterogenezis riski oluşturduğu, ayrıca vücutta su ve tuz tutulumuna bağlı ödem oluşmasına yol açtığı birçok araştırıcı tarafından bildirilmektedir (Kutsal 1998, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Mycek ve ark 2001, Uçar 2001, Parssinen ve Seppala 2002, Ammar ve ark 2004, Kayaalp 2005). AAS ilaç kullanımının trombo-emboli, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler aritmi, hipertansiyon ve miyokardiyal infarktüs gibi komplikasyonlara ve ani ölümlere yol açtığı bildirilmektedir (Ferenchick 1992, Melchert ve Welder 1995, Korkia ve Stimson 1997, Madea ve Grellner 1998, Kutscher ve ark 2002, Dhar ve

ark 2005, Chung ve ark 2007, Furlanello ve ark 2007). Ayrıca vasospazm ve vasorelaksiyonda zayıflama oluşturabilecekleri belirtilmektedir (Ammar ve ark 2004, Kam ve Yarrow 2005).

Steroidlerin kemik iliğinde eritropoietin yapımını artırarak eritrositozise ve ayrıca trombozis oluşumuna yol açtıkları bildirilmektedir (Kutscher ve ark 2002, Furlanello ve ark 2007). Kanın fibrinolitik etkinliği ile antitrombin III etkinliğini, dolayısıyla kanama riskini arttırabilecekleri de kaydedilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Kayaalp 2005).

Endokrin yan etkiler cinsiyete, steroidin kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak değişmektedir. Kısa süreli steroid kullanılması halinde yan etkiler geçici ve geri dönüşümlüdür (Turek ve ark 1995). AAS'lerin yüksek dozda alınması, plazma LH düzeyi ile hipotalamo-hipofizer sistemde gerçekleşen negatif geri bildirim yoluyla FSH düzeyini azaltmaktadır (Jarow ve Lipshultz 1990, Lloyd ve ark 1996). Özellikle androjenik etkinliği fazla olmayan anabolik steroidler, erkeklerde testosteron salgısını inhibe etmek suretiyle testislerde atrofi, sperm sayısında azalma, sperm motilitesinde yavaşlama, infertilite, prostat büyümesi, impotens ve libido azalması, testosteronun estradiol ve diğer estrojenlere dönüşümü nedeniyle jinekomasti (Jarow ve Lipshultz 1990, Boyadjiev ve ark 2000, Kayaalp 2005), kadınlarda ise klitoral hipertrofi, oligomenore, amenore, meme dokusunda ve uterusta küçülme ve ikincil erkeklik karakterlerinin belirginleşmesi (virilizasyon) gibi değişmeler görülebilmektedir (Strauss ve ark 1985, NIDA 2000, Aitken ve ark 2002).

AAS ilaçların hepatik yan etkilerininin de bulunduğu ve ağız yoluyla alınan 17-α alkil türevlerinin (metiltestosteron, fluoksimesteron, oksimetalon, stanazolol vb), doz ve süreye bağlı olarak hepatotoksik etki gösterebilecekleri (Kafrouni ve ark 2007); plazma bilirubin düzeyi yanısıra karaciğerde alanin aminotransferaz (ALT, SGPT), aspartat aminotransferaz (AST, SGOT, serum glutamik oksalasetik transaminaz) alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) gibi bazı enzim düzeylerini artırabilecekleri bildirilmektedir (NIDA 2000, Schroeder ve ark 2003, Kayaalp 2005). 17-α alkil türevi AAS ilaçların uzun süre kullanılması halinde ender olarak da olsa iyi veya kötü huylu hepatom şekillenebileceği belirtilmektedir.

Nandrolon gibi enjeksiyon tarzında uygulanan testosteron esterlerinde ise bu tür bir yan etki genelde görülmemektedir (Kutsal 1998, Dökmeci 2000, Kayaalp 2005). Karaciğer antioksidan sistemi üzerine testosteronun etkisinin araştırıldığı çalışmada, "testosterone propionate" uygulanan tavşanlarda oksidatif stresin arttığı sonucuna varılmıştır (Aydilek ve Aksakal 2003).

Kullanılma sıklığı ve dozuna bağlı olarak AAS ilaçlar deride kalınlaşma, çatlama (stria), akne, saç dökülmesi (alopesi), vücutta ve yüzde aşırı kıllanma (hirsutizm) gibi dermatolojik yan etkilere de neden olabilmektedir (Shuster 1979).

AAS'lerin prepubertal dönemde yüksek dozda ve/veya uzun bir süre kullanılması, uzun kemiklerde epifiz plağın erken kapanması sonucu büyümenin durması ve normal dışı erken seksüel gelişme ile sonuçlanan büyüme ve gelişme bozuklukları ile psikoseksüel davranış bozukluklarına neden olmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Guyton ve Hall 2001, Mycek ve ark 2001, Kayaalp 2005). Bunun dışında kız çocuklarında virilizasyon (maskülünizasyon)'a yol açtıklarından 13 yaşından önce AAS ilaç alınmaması önerilmektedir (Dökmeci 2000, Kayaalp 2005).

Farmakolojik yan etkiler dışında; kontamine AAS ilaçların kullanılması halinde bakteriyel bulaşma, septik artrit, septik şok, HIV, hepatit B ve C gibi enfeksiyonlar; sık ve yanlış enjeksiyonlara bağlı olarak ise inflamasyon, intramuskuler fibrozis, distrofik kalsifikasyon, granülom ve sinir yaralanmaları gibi komplikasyonlar da şekillenebilmektedir (Evans 1997, All-Ismail ve ark 2002).

1. 6. Kemik Dokusu

Diğer destek dokuları gibi mezenşimal kökenli olan (Dekleer 1982, Slatter 1985) kemik dokusu; destekleme, şekillendirme, koruma, iskelet kaslarına bağlantı noktaları sağlama, Ca ve P iyonu için depo görevi yapma, kemik iliğini barındırma gibi fonksiyonlara sahiptir (Olsson 1982, Slatter 1985, Tekelioğlu 1993, Farquharson 1999,). Bu özelliğini; Ca^{+2} ve Mg^{+2} iyonlarının, PO_4^{-2} ve HCO_3^{--} iyonlarıyla oluşturdukları tuzlarının, matriks adı da verilen hücreler arası bölgelerde hidroksiapatit kristalleri halinde özel bir biçimde tertiplenmeleriyle kazanır. Bu ara bölgedeki Ca^{+2} ve PO_4^{-2} iyonları ihtiyaç halinde mobilize olarak kana geçerler ve gerekli bölgelere taşınarak, buralarda çok önemli fizyolojik fonksiyonları yerine

getirirler. Bu bakımdan kemik dokusu, bu iki iyon için depo görevi de yapmaktadır. Kemik dokusunun diğer önemli bir fonksiyonu da hemopoetik sistemin önemli bir bileşeni olan myeloid dokuyu barındırmasıdır (Kul 1996, Farquharson 1999).

Kemik dokusunda bulunan hücreler; osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır (Dekleer 1982, Slatter 1985, Erbengi ve ark 1987, Paker 1990, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997). Osteoprogenitör hücreler embriyonik mezenkimden köken alırlar ve osteoblastlara farklılaşarak kemiğin matriks proteinlerini salgılarlar. Osteoblastlar, kemik matriksinin organik kısmının bileşimine giren kollagen, glikoprotein ve proteoglikanların yapımından sorumlu olan hücreler olup; yeni osteoid dokunun yapımı sonucu bu organik matriksle kuşatılırlar. Matriksin kalsifikasyonundan da sorumlu olan bu hücreler osteoid doku içinde hapsolup yassılaşarak, uzantılı hücreler haline dönüşürler ve kemik boşluklarına (lakuna) yerleşirler. Şekillenen bu yeni hücreler, olgun kemik dokusu hücreleri olarak bilinen osteositlerdir. Osteoklastlar ise kanın monositlerinden köken alan ve kemik matriksinin rezorpsiyonundan sorumlu olan çok çekirdekli hücrelerdir. Çoğunlukla kemiklerin yüzeyindeki Howship lakunalarında yerleşirler (Dekleer 1982, Slatter 1985, Erbengi ve ark 1987, Hall 1987).

Kemik dokusunun ara maddesinin histolojik özellikleri kıkırdak dokusunun ara maddesine büyük benzerlik göstermekle birlikte; ondan farklı olarak, Ca^{+2} ve Mg^{+2} tuzlarını da içerir. Matriks de denilen kemik dokusunun ara maddesinin temel iskeleti, şekilli unsurlar olan ve dalgalı seyreden kalın demetler halindeki Tip I kollagen iplikler tarafından oluşturulur. Bu iplikler organik matriksin yaklaşık %95'lik bölümünü oluşturur. Kalan kısmı ise yüksek oranda su tutma özelliğine sahip olan kondroitin-4 sülfat, kodroitin-6 sülfat, keratan sülfat gibi proteoglikanlar ile hyaluronik asit gibi glikozaminoglikanlar (GAG)'dan oluşmaktadır. Ara maddede ayrıca yapıştırıcı özellikteki glikoproteinlerden osteonektin, osteokalsin, osteopontin ve kemik spesifik sialoprotein de bulunmaktadır (Dekleer 1982, Poole ve ark 1984, Slatter 1985, Erbengi ve ark 1987, Hall 1987, Paker 1990, Tekelioğlu 1993, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997) . Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteopontin ve ostekalsin, matriks organizasyonunda ve Ca^{+2} homeostazisinde merkezi rol oynamaktadırlar. Osteopontin, fosforile haldeki bir glikoprotein olup, kıkırdağın kemiğe dönüştüğü bölgelerde ve özellikle de osteoklastların kemik

yüzeyine tutundukları noktalarda yoğun olarak bulunur. Osteopontin'in osteoklastlara tutunduğu ve onların kalsifiye durumdaki matriks ile bağlantılarını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Osteokalsin ise, modifiye bir aminoasit olan γ-glutamik asidi içeren küçük bir proteindir. Bu proteinin de osteoklast aktivitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Osteokalsin, kemik mineral kristallerine bağlanmakta ve osteoklastları bölgeye çekerek aktive etmekte ve böylece de kemik oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Mercer 1993).

1. 6. 1. Kemik Dokusunun Embriyonik Gelişimi

Tüm bağ ve destek dokuları gibi kemik dokusu da temel olarak mezenkim dokusundan köken almakla birlikte, iskelet sistemini oluşturan kemiklerin embriyonik kökenlerinde farklılıklar görülebilir. Örneğin; ekstremite kemiklerinin tamamı bulundukları bölgenin mezenkiminden geliştikleri halde, kraniyofasiyal kemiklerden frontal, parietal, temporal kemikler ve mandibulanın bir kısmı, bu kemiklerin gelişeceği bölgelere göç eden crista nöralis hücrelerinden köken alırlar (Dekleer 1982, Olsson 1982, Hall 1987).

Kraniyofasiyal kemiklerle ekstremite kemiklerinin embriyonik gelişimlerindeki diğer bir fark da şekillenme aşamalarındaki farklılıktır. Pelvis ve ekstremite kemikleri hiyalin kıkırdak bir modelden gelişirken, kraniyofasiyal kemiklerde böyle bir kıkırdak modelin şekillenmesi söz konusu değildir (Olsson 1982, Hall 1987).

Memelilerde Kemiğin Embriyonik Gelişimi

Memelilerde kemik dokusu; embriyonik dönemde ya intramembranöz ossifikasyon, ya da intrakartilaginöz ossifikasyon yoluyla meydana gelmektedir (Dekleer 1982, Olsson 1982, Erbengi ve ark 1987, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997).

a) İntramembranöz Kemikleşme

İnsanlarda, embriyonik hayatın 6-7. haftalarında ilk önce clavicula'da ve daha sonra da calvaria'ya ait olan yassı kemiklerin gelişeceği bölgelerde bu tür kemikleşme görülmektedir. Bu kemikleşmede ilk önce kemik dokusunun şekilleneceği bölgedeki mezenkim hücreleri bölgedeki damarlar etrafında toplanarak,

buralarda çoğalırlar. Bu dönemde, bölgedeki hücreler arasında şekilsiz temel madde ve ince kollagen iplikler bulunur ki, bu bölgeler "ossifikasyon merkezleri" olarak adlandırılırlar. Bölgedeki hücrelerin bir kısmı osteoprogenitör hücrelere farklılaşır ve bu osteoprogenitör hücreler de irileşerek, bazofilik sitoplazmalı ve poligonal şekilli osteoblastlara dönüşürler (Erbengi ve ark 1987, Hall 1987). Osteoblastlar kemiğin organik matriksini sentezler ve takiben de mineralizasyonunu sağlarlar. Bu hücrelerden salgılanan kollagen ve proteoglikan matriks, başlangıçta mineralize değildir ve "osteoid" olarak isimlendirilir (Olsson 1982, Paker 1990, Mercer 1993). Salgılanan kollagen fibrillerin belli bir doğrultuları olmayıp farklı yönlerde seyrederler. Takiben, osteoblastların enzimatik aktiviteleriyle osteoid doku kalsifiye olur. Bu erken embriyonik gelişim evresindeki kemiğe "lamelsiz kemik, örgülü kemik, primer spongiyöz kemik" denir. Kalsifiye olan matriks içinde hapsolan osteoblastların, içlerinde sıkışıp kaldıkları ve yaşamlarını sürdürdükleri küçük boşluklara "lakuna osseum" adı verilir. Bu hücreler artık osteosit olarak nitelenmektedir (Erbengi ve ark 1987). Osteoblastların tamamı osteosite dönüşmeyip, önemli bir kısmı bu bölgede çoğalır ve oluşan bu ilk kemik dokusunun yüzeyine tek sıra halinde dizilirler. Osteoblastik faaliyet her noktada aynı hızda gerçekleşmediğinden, oluşan ilk kemik dokusu kemikleşme merkezinden çevreye doğru ışınsal biçimde uzanan çıkıntılar, yani spiküller (kemik trabekülleri) tarzındadır. Birbirleriyle birleşen trabeküller, süngerimsi bir ağ tarzındaki "spongiyöz kemik" dokusunu oluştururlar (Olsson 1982, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997).

Matriksin şekilsiz unsurları ve kollagen fibrillerin oluşmasından sonra kemik alkalen fosfataz (ALP) enziminin etkisi ile Ca^{+2} iyonlarının bölgedeki miktarı artar ve bu iyonlar inorganik fosfatlarla birleşerek kalsiyum fosfat ve karbonat tuzlarını oluştururlar. Hidroksilapatit kristalleri halindeki bu tuzlar kollagen fibrillerin üzerine ya da aralarına yerleşirler. Bu yeni oluşan kemik dokusunda osteoblastlar spongiyöz tabakadaki her trabekülün hem serbest uçlarında ve hem de yan yüzlerinde dizilmiş olup, faaliyetlerine devam ederek trabeküle yeni kemik dokusu eklerler. Yan yüzlere lameller halinde yeni kemik dokusu (sekonder kemik) eklendikçe trabeküller arası mesafeler daralır ve kemiğin histolojik yapı karakteri değişir. Oluşan bu yeni kemik

türüne "kompakt kemik, sekonder kemik" denir (Moore 1983, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997).

b) İntrakartilaginöz Kemikleşme

Klavikula ve kafatasının yassı kemikleri dışında kalan, iskeletin diğer bütün kemikleri bu kemikleşme ile gelişmektedir. Bu kemikleşmede, kemiği oluşturacak bölgede kemiğin önce hiyalin kıkırdaktan oluşan bir taslağı şekillenmektedir. Kondral kemikleşme, kıkırdak modelin periferinde başlıyorsa "perikondral kemikleşme", iç bölgelerinden başlıyorsa "enkondral kemikleşme" olmak üzere iki tipte gözlenmektedir (Olsson 1982, Erbengi ve ark 1987, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997).

c) Perikondral kemikleşme

Bu tip kemikleşmede kemik dokusu oluşumu, şekillenecek olan kemiğin hiyalin kıkırdak modelini çevreleyen kıkırdak zarından başlamaktadır. Perikondrium'un iç katmanında bulunan mezenkim hücreleri bölünüp farklılaşarak osteoprogenitör hücrelere, bu hücreler de osteoblastlara dönüşmektedirler. Osteoblastların faaliyeti ile kıkırdak modelin diyafizinin orta bölgesinde modeli çepe çevre saran ince bir "kemik manşon" şekillenir. Diyafizin orta bölgesini çepe çevre kuşatan bu kemik manşon, eklenen yeni kemik lamelleri ile daha da kalınlaşır. Osteoblastların etraflarında hidroksilapatit kristallerinin çökelip birikmesiyle bu hücrelerin bir kısmı daha sonra osteositlere dönüşür. Oldukça vaskülarize durumdaki bu periostal bağ dokusu, osteoklastların periostal manşonda açtığı deliklerden bölgeye nüfuz eder. Osteoklastlar enzimatik aktiviteleri ile kıkırdak hücrelerinin çevresinde boşluklar oluştururlar ki, içinde damarların seyrettiği bu boşluklar daha sonra Havers ve Volkman kanallarına dönüşürler. Uzunlamasına kesitlerde periostal spongiyöz kemiğin histolojik görünümü enkondral spongiyöz kemiğinkinden oldukça farklıdır. Enkondral spongiyöz kemikte boşluklar ve trabekulalar düzensiz bir sünger görünümünde olduğu halde, periostal spongiyöz kemikte boşluklar ve trabekulalar birbirlerine paralel ve düzenli bir seyir takip ederler (Olsson 1982, Hall 1987).

Kıkırdak taslağın perikondrium'u, kemiğin oluşumunun tamamlanmasından sonra periosteum adını alır. Perikondral kemikleşmede, uzun kemiklerin diafiz kısımlarındaki kalınlaşma daha belirgin iken, metafizlere doğru bu kalınlaşma daha az belirgindir (Öznurlu 2003).

d) Enkondral kemikleşme

Perikondriyumdan başlayan perikondral kemikleşme ile diafizde gerçekleşen enkondral kemikleşme olayları, başlangıçları ve devamları açısından birbirleriyle uyum içinde gerçekleşirler. Kıkırdak modelin diafiz bölgesine karşılık gelen orta kısmının yüzeyinde, önce perikondral kemikleşmeyle spongiyöz kemik yapısındaki kemik manşet şekillenir. Takiben de, diafizin tam ortasında yeni bir kemikleşme olayı başlar (Olsson 1982, Cireli 1997, Hall 1987). Kıkırdak dokusunun içinde gerçekleşen bu kemikleşme olayı "enkondral kemikleşme" olarak adlandırılmaktadır.

Periosteumdan kıkırdak dokuya nüfuz eden damarlar yoluyla gelen mezenkim hücreleri iki yönde diferensiye olurlar: Bu hücrelerden ilki kondroklastlardır. Bu hücreler salgılarıyla kıkırdak dokusunu yıkımlar ve kıkırdak temel maddesinin büyük kısmını eritirler. İkinci hücre tipi ise osteoblastlardır. Kondroklastların faaliyeti sonucu, dejenere olan kıkırdak yavaş yavaş rezorbe edilerek ortadan kaldırılır (Moore 1983). Esas olarak metafizleri oluşturan enkondral kemikleşme, kıkırdağın ortasında şekillenen kemikleşme merkezlerinden başlar ve çift yönlü olarak metafizlere doğru genişlemek suretiyle ilerler. Boyuna kesitlerde, ilerleme sahası tepe noktaları diafizde birbirine bakan ve tabanları metafizlerde bulunan iki üçgen şeklinde görülür. Burada oluşan kemik, yıkımlanan kıkırdak kitlesinin yerini tamamen dolduramaz. Çünkü gelişmekte olan kemik bir yandan da rezorbe edilmektedir. Rezorpsiyon sonucunda kemik bölmeleri arasında küçük boşluklar oluşur. Boşlukları işgal eden mezenkim doku sonradan kemik iliğine farklılaşır. Böylece metafizlerin substantia spongiozası şekillenmiş olur (Hall 1987).

Epifizlerin enkondral yolla kemikleşmesi, metafizlerinkinden çok daha geç gerçekleşmektedir. Yeni doğanlarda çıplak gözle görülebilecek büyüklükte olan ve "kemikleşme çekirdeği" de denen merkezi bölgeden başlayarak bütün epifizi kaplamaktadır. Bu merkeze "sekonder ossifikasyon merkezi" denmektedir (Moore 1983, Erbengi ve ark 1987, Cireli 1997, Sağlam ve ark 1997).

1. 7. Kemik Büyümesi

Uzun ve yuvarlak kemikler enine (transversal) büyümeyle kalınlıklarını artırırken, boyuna (longitidunal) büyümeyle de boylarını uzatırlar. Longitudinal kemik büyümesi; uzun kemiklerin büyüme plakalarındaki kondrositlerin proliferasyonu ve diferensiyasyonlarını (Farquharson ve Jefferies 2000, Tachetti ve ark 1987), hücre zarı ALP enzimi (Farnum ve Wilsman 1987, Farquharson ve Jefferies 2000) ile tip X kollagen sentezi artışı ve tip II kollagen sentezindeki yavaşlamanın yanı sıra osteonektin sekresyonunu, vitamin D reseptörlerinin ekspresyonunu, matriks veziküllerinin salınımı ve mineralizasyonları (Ohyama ve ark 1997) ile kondrositlerin hipertrofilerini ve programlı hücre ölümüyle (apoptozis) yıkımlanmalarını kapsayan oldukça karmaşık olaylar zinciri sonucunda gerçekleşir (Monsonego ve ark 1993, Germiller ve Goldstein 1997, Erenpreisa ve Roach 1999, Farquharson ve Jefferies 2000).

Epifizeal büyüme plakasında gerçekleşen yukarıdaki olaylar zinciri sonunda büyüme plakasındaki kıkırdak dokusunun büyümesi tamamlanmakta ve geçici kemikleşme (provizyonal kalsifikasyon) bölgesi olan kalsifiye kıkırdak dokusunun yerini tedricen kemik dokusu almaktadır. Diferensiye olan kondrositler, kıkırdağın uzamasını düzenli olarak sürdürebilmek için yer değiştirmek zorundadırlar. Eğer bu süreç bozulacak olursa, takibeden kemik formasyonu olumsuz yönde etkilenmektedir. Bazı araştırıcılar (Cancedda ve ark 1995), hipertrofik kondrositlerin kemik hücrelerine dönüştüğünü ileri sürmektedirler. Roach ve ark (1995) göre farklılaşmanın son aşamasına gelmiş olan iki kardeş hipertrofik kondrositten biri ölürken, diğeri osteoblasta dönüşmektedir. Buna karşın, Farnum ve Wilsman (1987) ise, başlangıçta diferensiye olan kondrositlerin apoptozis ile öldüklerini ve bunların artıklarının elimine edilmesi ile kemik formasyonunun kemik uçlarına doğru ilerlediğini bildirmektedirler.

Uzun kemiklerin enine büyümesi ise, periostal kemik trabeküllerinin art arda eklenip giderek kalınlaşması sonucu gerçekleşmektedir. Kemik uzunlamasına büyürken, aynı hızla da enine kalınlaşma devam eder ve böylece orantılı bir şekilde büyüme gerçekleşir (Courtin ve ark 1997).

1. 8. Büyüme Plakası

Tibianın orta bölümünü oluşturan ve ilik kanalını (canalis medullaris) barındıran kompakt kemik yapısındaki diyafizin her iki ucunda süngerimsi kemik yapısındaki metafizler bulunur. Metafizlerin dışında yer alan ve eklem yüzlerine bakan kısımlar ise epifizlerdir ki, bu bölgeler hiyalin kıkırdak yapısındaki dıştan eklem kıkırdaklarıyla kaplanmıştır. Epifiz ile metafiz arasında yer alan ve uzun kemiklerin uzamasından sorumlu olan kıkırdak dokusuna, "büyüme plakası" adı verilmiştir (Olsson 1982, Brighton 1985). Çoğu kemikte hem proksimalde hem de distalde olmak üzere ikişer adet büyüme plakası bulunurken, metatarsal ve metakarpal kemikler ile falanks kemiklerinde birer adet büyüme plakası mevcuttur (Olsson 1982).

En hızlı büyüyen kemikler olan femur ve tibianın büyüme plakalarındaki kondrositlerin çoğalma ve diferensiyasyon hızları, bu kemiklerin hem büyüme hızlarını ve hem de ulaşabilecekleri uzunlukları belirler. Bu kemikler aynı zamanda basınca en fazla maruz kalan kemikler olduklarından, özellikle tibianın proksimal büyüme plakası, iskelet sisteminin gelişimini bozan faktörlerden en fazla etkilenen bölgedir.

Büyüme plakasının epifize ya da metafize ait olduğu konusunda yapılan tartışmalar kesin bir sonuca ulaşmamıştır. Zira tibianın embriyonik gelişiminin başından itibaren gerçekleşen olaylar zinciri dikkate alındığında büyüme plakasının "metafizeal büyüme plakası" olarak isimlendirilmesi (Olsson 1982) uygun olmakla birlikte; plakanın rezerv zonunun epifiz kıkırdağıyla komşu olması ve onunla devam etmesi, "epifizeal büyüme plakası" ifadesinin daha uygun olacağını akla getirmektedir. Ancak çoğu araştırcı, tibiadaki büyüme plakalarından proksimaldekini "proksimal tibial büyüme plakası", distaldekini de "distal tibial büyüme plakası" olarak adlandırmaktadır.

Büyüme plakasında yeni kemik doku oluşumu tek yönlü, yani unipolardır. Büyüme, ekstremite kemiklerinde proksimal ya da distal yöne doğru, vertabraların korpuslarında ise kranial veya kaudal yönlere doğrudur (Olsson 1982).

Büyüme plakasında, değişik kondrosit tiplerinin şekillendirdiği farklı zonlar bulunur ve her bir zon, farklı diferensiyasyon evrelerindeki kıkırdak hücrelerini barındırır (Germiller ve Goldstein 1997). Memeli tibiasındaki büyüme plakasında; rezerv zon (dinlenme fazındaki hücrelerin oluşturduğu zon), proliferasyon zonu (proliferatif zon), tranzisyonel zon, hipertrofik zon, dejenerasyon zonu ve provizyonel kalsifikasyon zonu (kalsifiye kıkırdak zonu) olmak üzere farklı zonlar tanımlanmıştır (Olsson 1982).

Büyüme plakasındaki epifize komşu olan ilk zon, rezerv zondur. Bu zon germinal hücre zonu olarak da isimlendirilmektedir. Bu zondaki hücreler, kemik büyümesinden sorumlu olan hücrelerdir. Hücreler yassı olup; bölgenin hücre yoğunluğu diğer zonlarla karşılaştırıldığında daha düşüktür (Leach ve Gay 1987, Farquharson ve Jefferies 2000). Bu zonun ekstraselüler matriksi diğer zonlara oranla daha fazladır ve buradaki hücrelerin sitoplazmaları glikojence oldukça zengindir. Elektron mikroskopta bu hücrelerin granüler endoplazmik retikulum bakımından (gER) da oldukça zengin oldukları ve aktif olarak protein sentezledikleri görülmektedir. Bu hücrelerin; glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G_6PDH), malik dehidrogenaz (MDH), fosfoglukozizomeraz (PGIM), alkali fosfataz (ALP) ve asit fosfataz (ACP) enzimleri ile total ve inorganik fosfat, kalsiyum klorür, potasyum ve magnezyum iyonları bakımından fakir oldukları bildirilmektedir (Olsson 1982, Brighton 1985). Bu zonun matriksi, diğer zonlarınkinden daha az miktarda lipid, glikozaminoglikan, protein ve polisakkarit içermekte ve düşük lizozomal aktivite göstermektedir. Büyüme plakasındaki en yüksek hidroksilpirolin içeren bölge rezerv zondur. Bölgenin matriksindeki kollagen iplikler rastgele tertiplenme göstermektedirler (Brighton 1985).

Büyüme plakasındaki her bir kondrosit, rezerv zondan itibaren kademe kademe bir sonraki zona doğru ilerler. Nitekim rezerv zondaki yassı kondrositler, diferensiye olarak proliferatif zonun yassı-oval kondrosit sütunlarını oluşturmaktadırlar. Bu ilerleyişin hızı türlere göre büyük değişiklikler göstermektedir. Örneğin, insanda bu süre yaklaşık 20 gündür (Farquharson ve Jefferies 2000).

Proliferatif zondaki hücreler oval bir nükleus ile yoğun ve eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptirler (Brighton 1985, Haynes ve ark 1985, Farquharson ve ark 1992). Kondrosit sütunları, kemiğin uzun eksenine paralel, yani longitudinal tarzda oldukça düzenli sütunlar halinde dizilmişlerdir. (Farquharson ve Jeffries 2000). Bu zon, büyüme plakasının hücresel yoğunluğu en yüksek olan zonudur (Haynes ve ark 1985). Matriks bazofilik olup, kollagen ipliklerden de zengindir. Kollagen iplikler ve matriks vezikülleri rastgele dağılmışlardır. Bu zondaki hücrelerin sitoplazmaları da glikojence oldukça zengindirler. H^3-timidin ile yapılan otoradyografik çalışmalarda, proliferatif zonda bulunan kondrositlerin bazı özel durumlar dışında, büyüme plakasının bölünebilen tek hücre tipi olduğunu ortaya konmuştur (Brighton 1985, Farquharson ve ark 1992).

Hipertrofik zon, kondrosit farklılaşmasının son aşamasındaki hücrelerin oluşturduğu ve proliferatif zondakinden daha iyi tertiplenmiş hücre sütunlarından oluşur. Bu zondaki iri hücreler daha yuvarlaktır ve daha fazla sitoplazmik vakuol içerirler. Vakuolasyon metafize doğru daha da artar. Hücreler nükleer fragmantasyonu takiben ölürler (Haynes ve ark 1985). Bu zonun matriksi, metafizde başlayan ve distale doğru artan mineralizasyon nedeniyle oldukça serttir. Bu zondaki hücreler Tip II kollagen, Tip X kollagen ve alkalen fosfataz enzimini sentezlerler (Castognola ve ark 1986). Ayrıca bu zonu oluşturan hipertrofik kondrositler, diğer kıkırdak hücrelerinin (kondrosit ve kondroblast) sentezlediği "antivasküler invazyon faktörü"nü sentezlemezler. Bu faktör, damar endotellerinin proteaz grubu enzimleri sentezlemesini baskılayarak, kıkırdak matriksine kan damarlarının invazyonunu engellemektedir. Proteazlar, matriksi parçalayan ve damarların doku içinde yayılmasını kolaylaştıran bir enzim grubudur. Hipertrofik kondrositler antivasküler invazyon faktörünü sentezleyemediklerinden, bu zonda hızlı bir vaskülarizasyon gelişerek matriksin mineralizasyonu hızlanır. Hipertrofik kondrositler hayvan türüne ve şekillendikleri kemik bölgesine bağlı olarak ya ölürler, ya da osteoblastlara dönüşürler. Bundan dolayıdır ki, bu zon oldukça dardır (Hall 1987).

Memelilerde kemiklerin longitudinal büyüme hızları, hipertrofik kondrositlerin proliferasyon hızı ve hacimlerindeki artışlarla belirlenmektedir. Bu yüzden, memelilerde kemiğin uzama hızı ile büyüme plakasındaki hipertrofik zonun

uzunluğu arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. (Kember ve ark 1990, Germiller ve Goldstein 1997, Farquharson ve Jefferies 2000).

Hipertrofik zonun orta hattına kadarki bölgede bulunan kondrositlerin sitoplazmaları glikojen bakımından oldukça zengin olduklarından güçlü PAS (+) reaksiyon vermektedirler. Ancak orta hattın hemen altındaki hücreler bu yeteneklerini kaybetmektedirler. Transmisyon elektron mikroskobunda ise, hipertrofik zonun ortasına kadarki bölgede lokalize olan kondrositler normal görünürler ve sitoplazmik organellerin hemen tamamını içerirler. Metafize yaklaştıkça hücreler mitokondriyonları dışındaki diğer sitoplazmik organellerini kaybederler ve hücre membranları yoğun bir fragmantasyon gösterir. Sütunun dibindeki hücreler öldüklerinden, hipertrofik zon ölü hücrelerin oluşturduğu dejenerasyon zonunda sonlanır (Brighton 1985, Farnum ve Wilsman 1987).

Arka ekstremitelerin kan ihtiyacı 2 ana arterden sağlanmaktadır. Bu arterler arteria ischiadica ve A. iliaca externa olup, bölgenin sadece anterior kısmını beslerler. A. ischiadica, A. poplitea kolunu verir ve bu damar da 3 kola ayrılarak A. genu suprema, A. tibialis anterior ve A. tibialis medialis'i oluşturur. Bu 3 arter ve diğerleri tibia'nın anterior kısmını çevreler ve tibia'nın proksimal metafizi ile epifizini besleyen küçük besleyici damarları gönderirler (Howlett ve ark 1984). Büyüme plakası birbirlerinden bağımsız iki intraosseöz vasküler kanal tarafından beslenmektedir. Bu vasküler kanallar arasında olgun ve hipertrofik kondrositlerden oluşan ince bir avasküler zon bulunur. Epifiz ve metafizden gelen damarlar perikondral ve periostal bölgede, kemik dışında birbirleriyle anostomoz yaparlar.

Her ne kadar, kıkırdak dokusunun kan damarı içermediği ifade edilse de, bu düşünce soluk borusundaki kıkırdak halkalar ve eklem kıkırdağı için gerçerlidir. Çoğu hayvan türünün büyüme plakasındaki kıkırdak dokusunda vasküler kanallar bulunmaktadır. (Haynes ve ark 1985).

Büyüme plakasının kan damarları, plakanın genişlemesi ve kemiğin büyümesinin regülasyonunda hayati bir role sahip olmaları yanında, uzun kemiklerin belli hastalıklarının patogenezisinde de önemli roller oynamaktadırlar (Howlett ve ark 1984).

Bu çalışmanın amacı puberte dönemindeki sıçanların tibial büyüme plakları üzerine nandrolon'un etkilerini belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

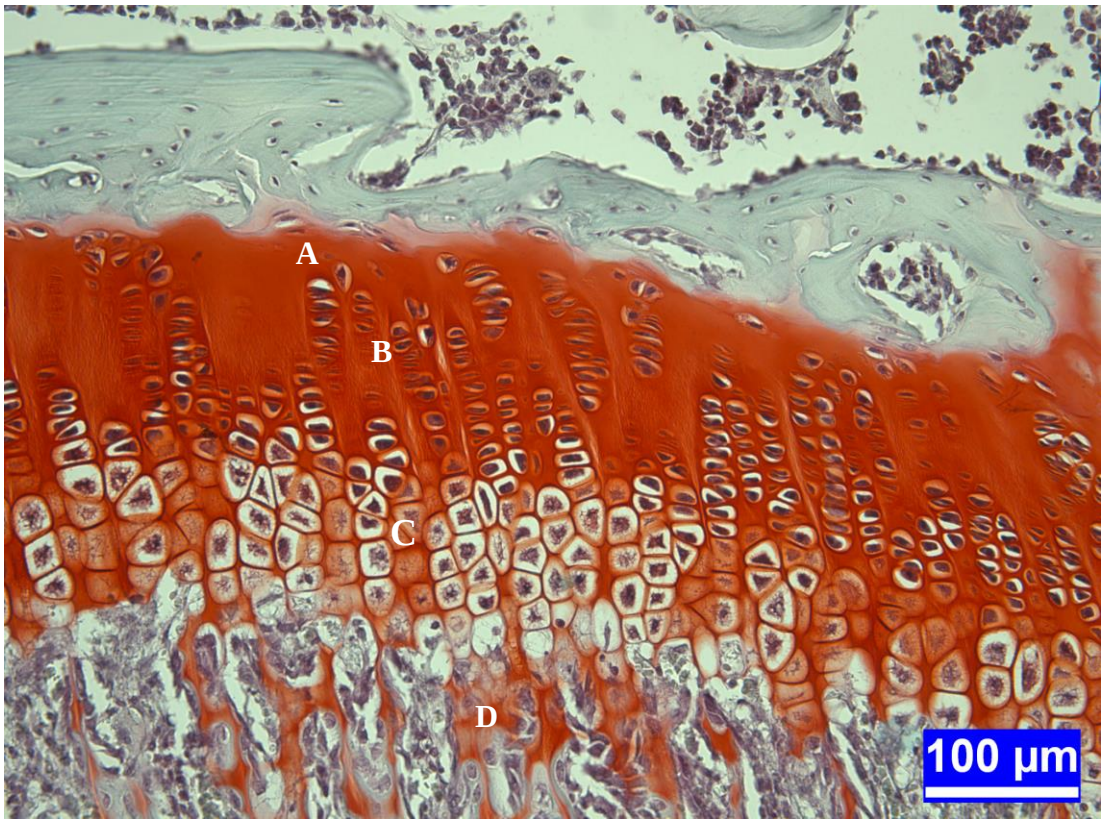
2. 1. Gereç

Çalışma başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu (SÜVFEK)'ndan 23.12.2009 tarih ve 2009/76 sayılı kararı ile onay alındı. Araştırmada Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 30 günlük 28 adet laboratuvar ratı (Spraque Dawley) kullanıldı (14 erkek 119,13±11,28 gr, 14 dişi 108,13±7,65 gr). Yirmisekiz adet rat kontrol ve deney grupları olmak üzere iki eşit gruba (n:14; 7 erkek, 7 dişi) ayrıldı. Ratlar bir kafeste en fazla 4 adet ve aynı cinsiyette olmak üzere ayrı ayrı standart kafeslere konuldu, 4 hafta süreyle ticari pelet yemle beslendi. Yem ve su ad libitum verildi. Ratların tutulduğu ortam sıcaklığı 25 ^{o}C, nem oranı ise %52 olarak ayarlandı. Kontrol grubundaki ratlara herhangi bir işlem yapılmazken; deney grubundaki hayvanlara 4 hafta süreyle, haftada 5 gün boyunca (hafta içi günler) günde 10 mg/kg dozda nandrolon (Nandrolone Decanoate® Enj. Norma Hellas SA, Menandrou, Yunanistan) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

2. 2. Yöntem

Deneme sonunda ratlar intraperitoneal pentobarbital (nembutal sodyum, Abfar) ile ötenazi edilerek, sol tibianın büyüme plakları bölgesi dikkate alınarak kemik doku örnekleri alındı ve tespit edilmek üzere % 10'luk nötral formalin sıvısına bırakıldı, tespiti yapılan dokular Na EDTA ile dekalsifiye edildikten sonra rutin takip ve blokaj işlemleri gerçekleştirildi. Hazırlanan parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Safranin O boyama yöntemiyle boyandı (Culling ve ark., 1985).

Elde edilen herbir preparattan 4 adet büyüme plağı resmi (DFC 320 kamera ataşmanlı Leica DM 2500) çekildi. Çekilen her resimde 10 farklı bölgeden rezerv, proliferatif ve hipertrofik bölgelerin Leica IM 50 paket programı ile ayrı ayrı ölçümleri yapılarak kaydedildi (Şekil 1).



Şekil 2.1. Büyüme plağı bölgesi, A: rezerv zon, B: proliferatif zon, C: hipertrofik zon, D: ossifikasyon zonu. Safranin O boyama.

2. 3. İstatistiki Analizler

Araştırma sonunda tüm gruplara ait verilerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile gruplar arası farklılıklar 'Independent-t' testi ile ve SPSS 17.0 paket programından faydalanılarak belirlendi (SPSS, 2008).

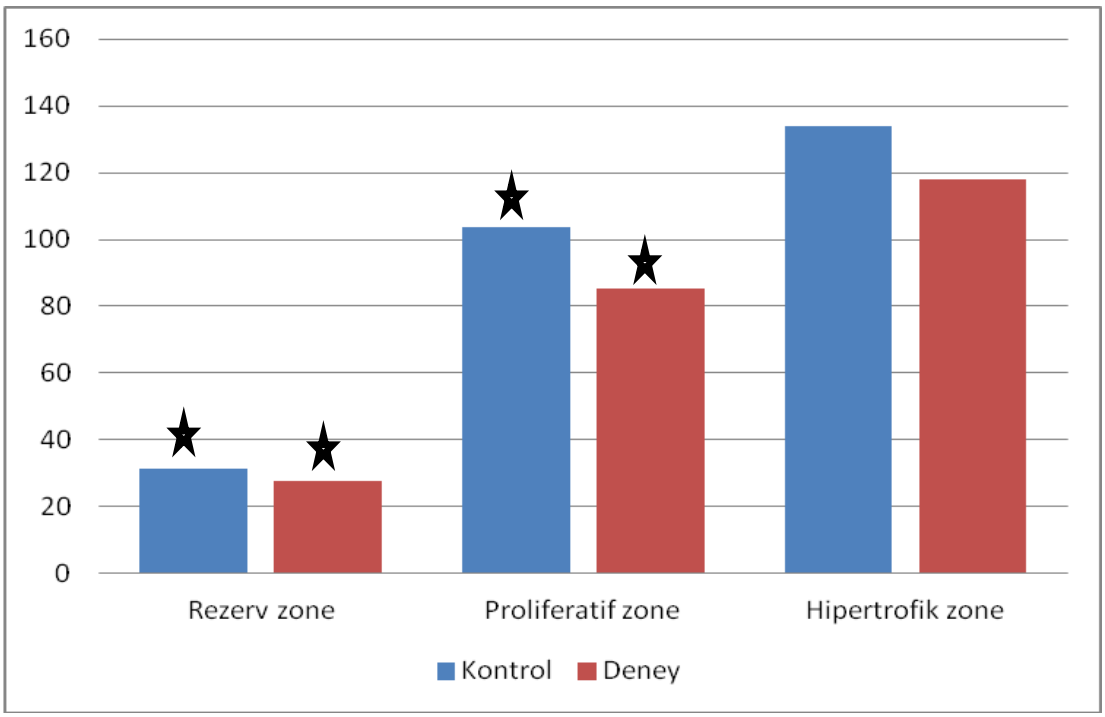
3. BULGULAR

Kontrol ve deney grubu ratlara ait tibial büyüme plaklarının histometrik ölçümleri aşağıda tablolar halinde verildi (tablo 1-5). Cinsiyet farkı gözetmeksizin yapılan değerlendirmede (tablo 1); rezerv zon ile birlikte proliferatif zon alanının istatistiksel olarak önemli oranda daraldığı, hipertrofik zonda da daralma olmakla birlikte bu daralmanın istatistiksel öneme haiz olmadığı gözlendi.

Çizelge 3.1. Kontrol ve deney gruplarında büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları (µm).

Gruplar (n=14)	Rezerv zone ($\bar{x}$±S$\bar{x}$)	Proliferatif zone ($\bar{x}$±S$\bar{x}$)	Hipertrofik zone ($\bar{x}$±S$\bar{x}$)
Kontrol	31,45±0,44*	103,62±3,19*	133,93±5,86^{-}
Deney	27,63±1,25*	85,39±4,15*	117,83±6,35^{-}

*: Aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemlidir P<0,05; $^{-}$: aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemli değildir P>0,05.



Şekil 3.1. Kontrol ve deney gruplarında büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları.

Verilerin sadece erkek ratlarla ilgili sonuçları (tablo 2) dikkate alındığında; hem rezerv hem de proliferatif zonu oluşturan alanların istatistiki olarak (P<00,05)

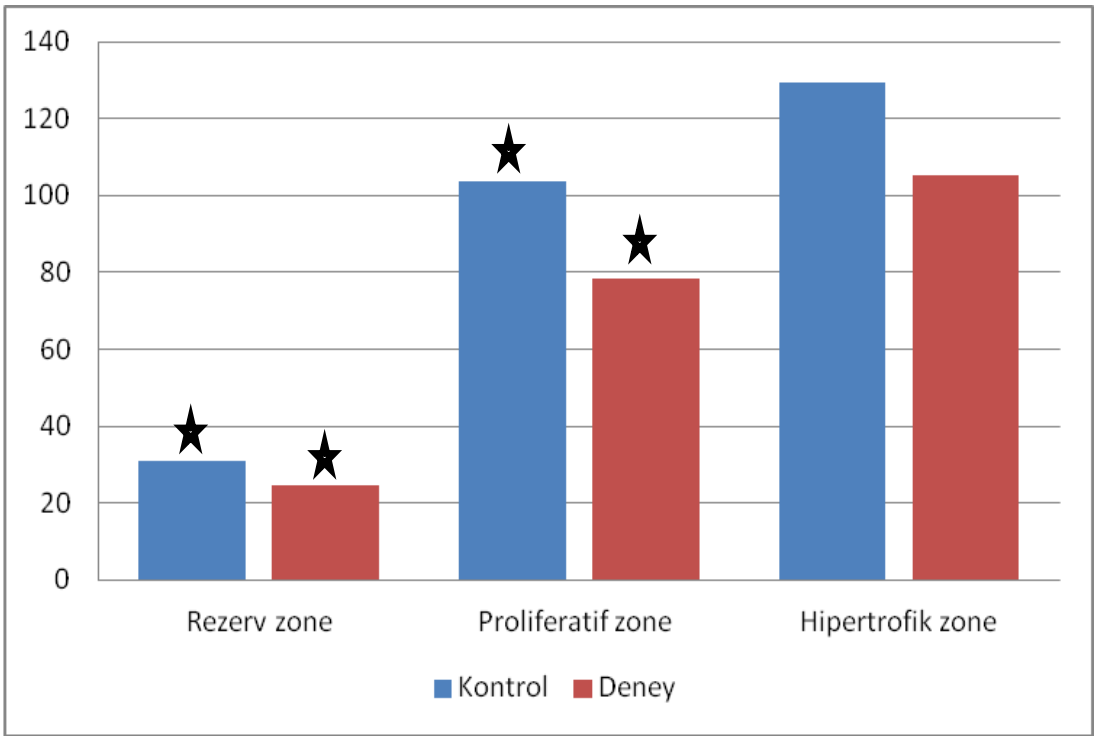
daraldığı, hipertrofik zon alanının ise daralma olmakla birlikte bu daralmanın istatistiki açıdan önemli olmadığı (P>0,05) gözlendi.

Dişilerde yapılan ölçüm sonuçlarında (tablo 3) ise; her üç bölge alanında da daralma olmasına rağmen proliferatif zon alanındaki daralmanın istatistiksel olarak önemli olduğu gözlendi (P<0,05).

Çizelge 3.2. Erkek ratların kontrol ve deney gruplarında büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları (µm).

Gruplar (n=7)	Rezerv zone ($\bar{x}$±S$\bar{x}$)	Proliferatif zone ($\bar{x}$±S$\bar{x}$)	Hipertrofik zone ($\bar{x}$±S$\bar{x}$)
Kontrol	30,96±0,75*	103,49±5,31*	129,36±11,19^{-}
Deney	24,57±1,37*	78,33±7,02*	105,15±10,69^{-}

*: Aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemlidir P<0,05; $^{-}$: aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemli değildir P>0,05.

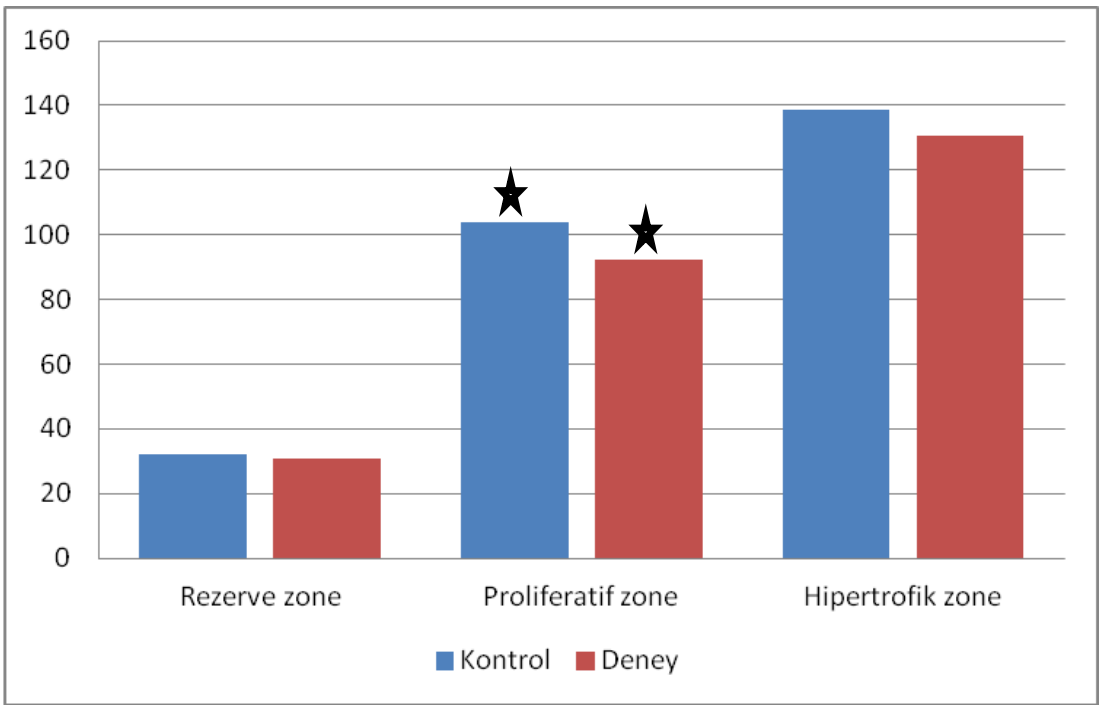


Şekil 3.2. Erkek ratların kontrol ve deney gruplarında büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları.

Çizelge 3.3. Dişi ratların kontrol ve deney gruplarında büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları (µm).

Gruplar (n=7)	Rezerv zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)	Proliferatif zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)	Hipertrofik zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)
Kontrol	31,93±0,42^{-}	103,74±3,98*	138,51±4,06^{-}
Deney	30,70±1,32^{-}	92,46±3,00*	130,52±2,64^{-}

*: Aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemlidir P<0,05; $^{-}$: aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemli değildir P>0,05.



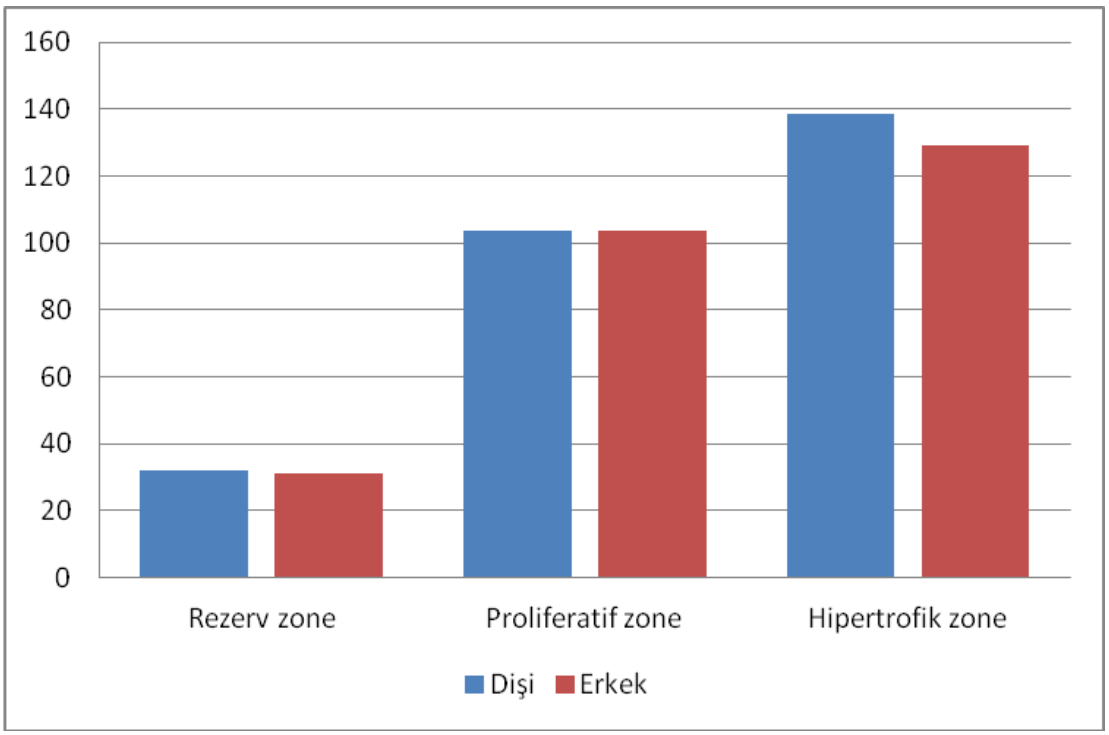
Şekil 3.3. Dişi ratların kontrol ve deney gruplarında büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları.

Kontrol grubu ratların tibial büyüme plaklarının farklı zonlarında yapılan ölçüm sonuçları dişi ve erkeklerde birbirine benzer sonuçlar gösterdi (tablo4). Ölçüm yapılan her üç bölgede de farklı cinsiyetlerde değerler arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi (P>0,05). Deney grubu ratların tibial büyüme plaklarının farklı zonlarında yapılan ölçüm sonuçlarında ise rezerv zon yüksekliğinin erkeklerde dişilerden istatistiksel olarak önemli oranda düşük (P<0,05) olduğu; diğer zonların yüksekliğinin de erkeklerde daha düşük olduğu ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak önemli olmadığı (P>0,05) görüldü.

Çizelge 3.4. Kontrol grubu erkek ve dişi ratlarda büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları (µm).

Gruplar (n=7)	Rezerv zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)	Proliferatif zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)	Hipertrofik zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)
Dişi	31,93±0,42^{-}	103,74±3,98^{-}	138,51±4,06^{-}
Erkek	30,96±0,75^{-}	103,49±5,31^{-}	129,36±11,19^{-}

$^{-}$: aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemli değildir, P>0,05.

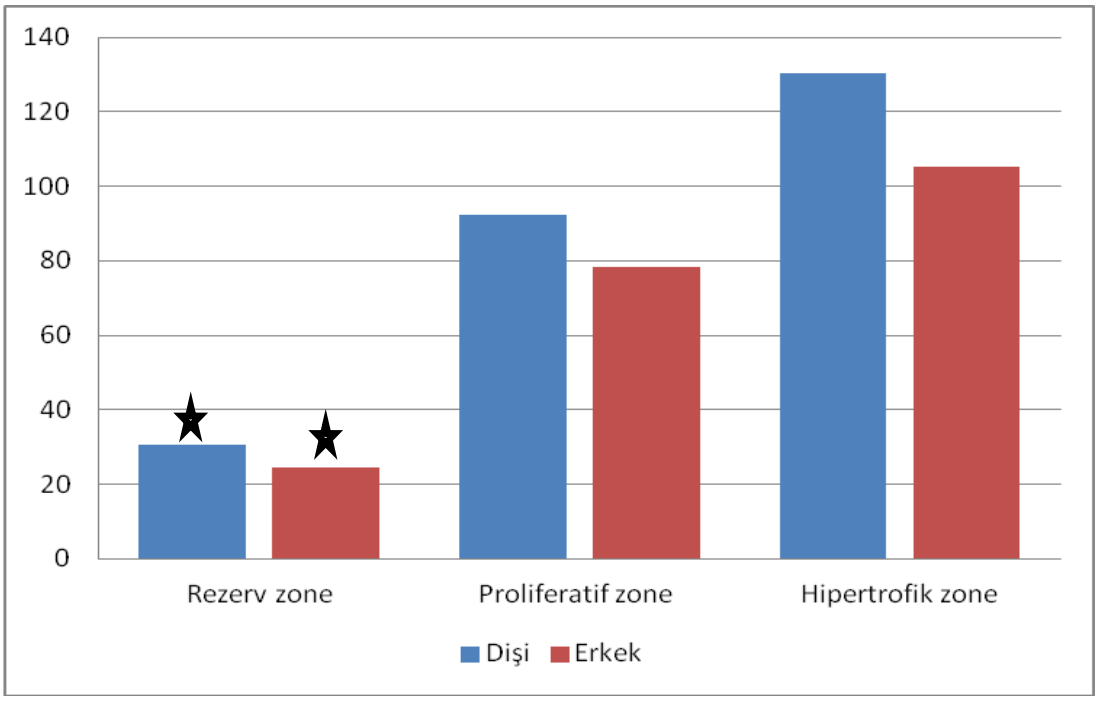


Şekil 3.4. Kontrol grubu erkek ve dişi ratlarda büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları.

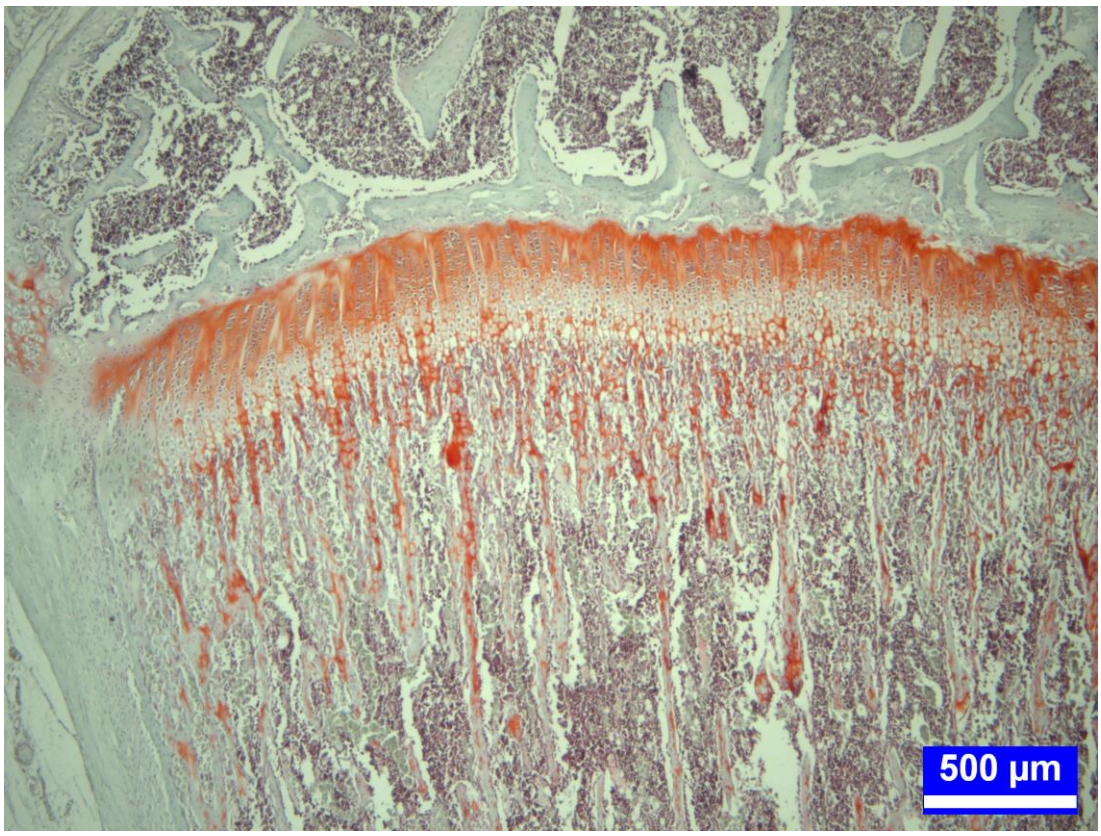
Çizelge 3.5. Deney grubu erkek ve dişi ratlarda büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları (µm).

Gruplar (n=7)	Rezerv zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)	Proliferatif zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)	Hipertrofik zone ($\bar{x}\pm S\bar{x}$)
Dişi	30,70±1,32*	92,46±3,00^{-}	130,52±2,64^{-}
Erkek	24,57±1,37*	78,33±7,02^{-}	105,15±10,69^{-}

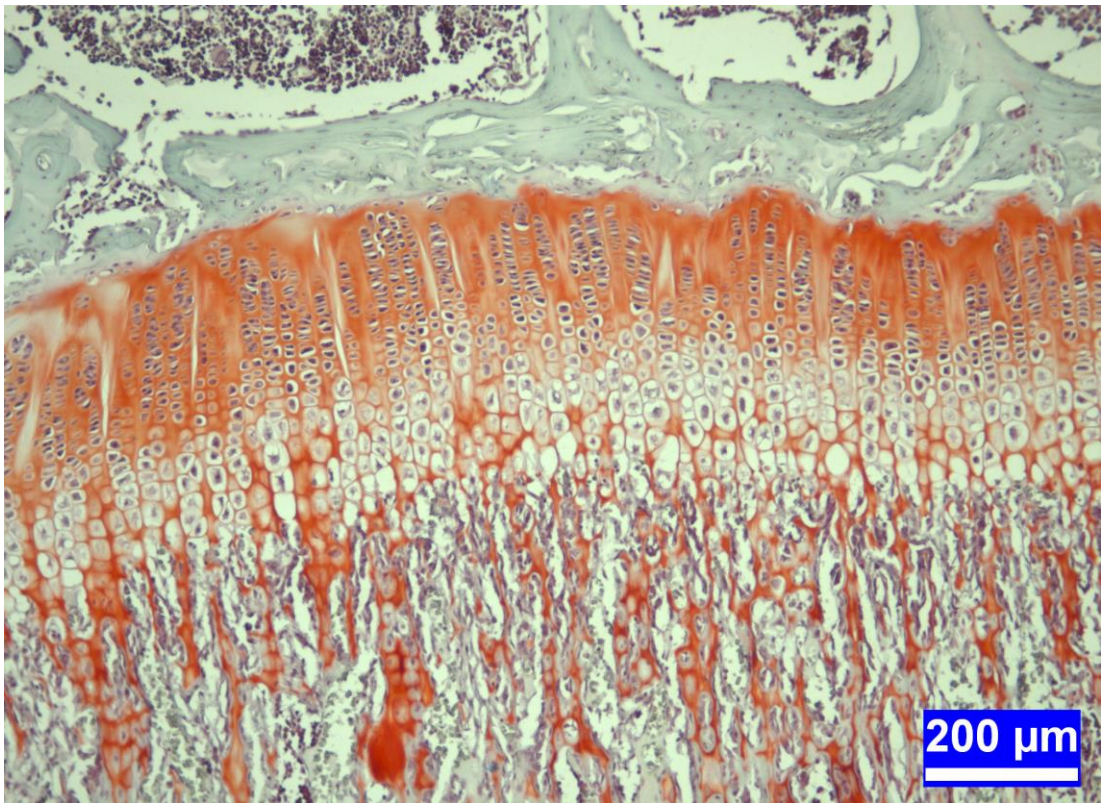
*: Aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemlidir P<0,05; $^{-}$: aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemli değildir P>0,05.



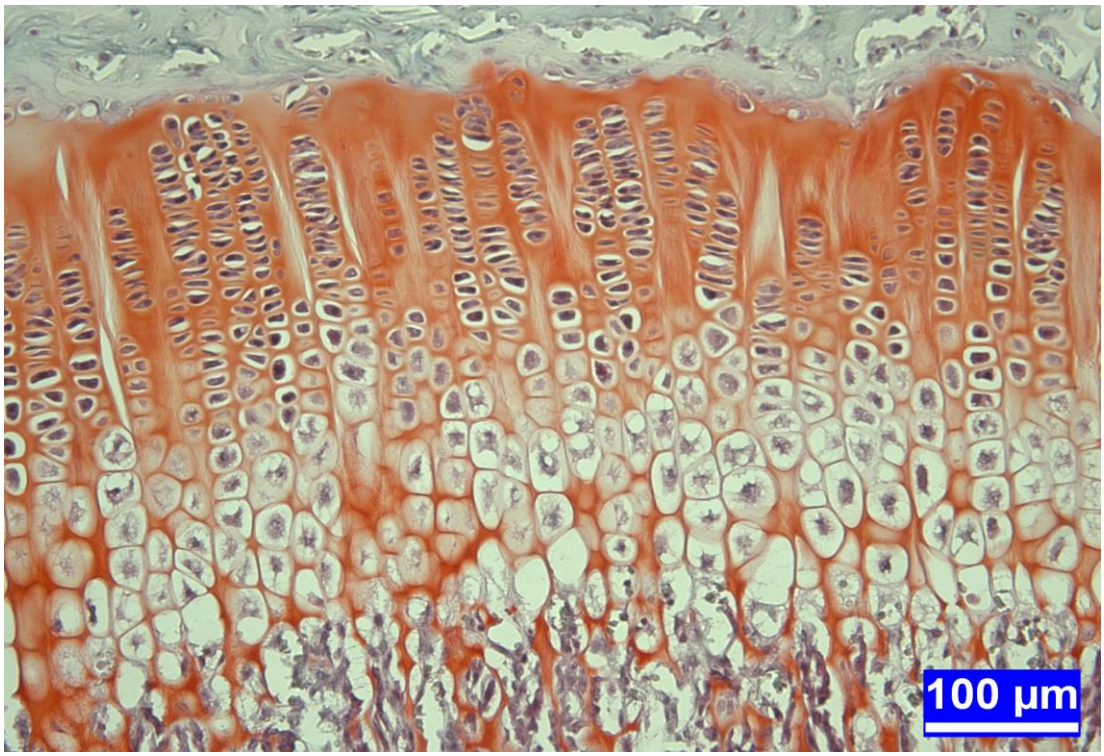
Şekil 3.5. Deney grubu erkek ve dişi ratlarda büyüme plaklarının farklı bölgelerinin histometrik ölçüm sonuçları.



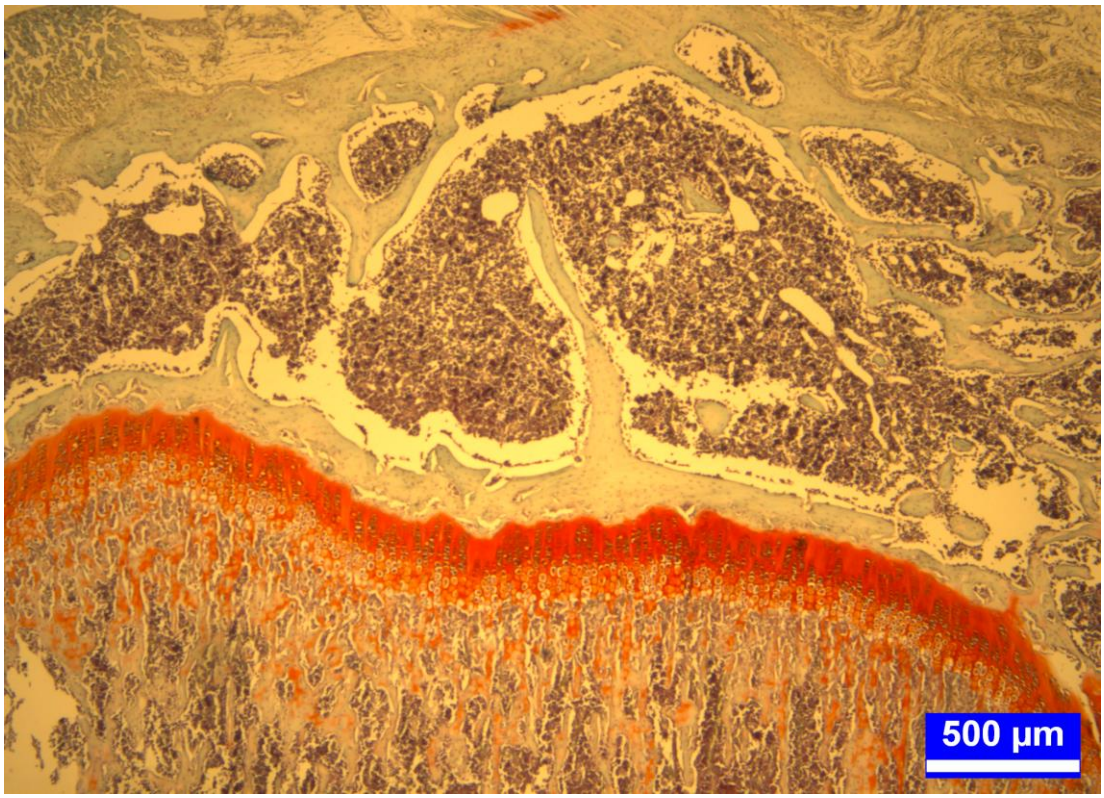
Şekil 3.6. Kontrol grubu erkek ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



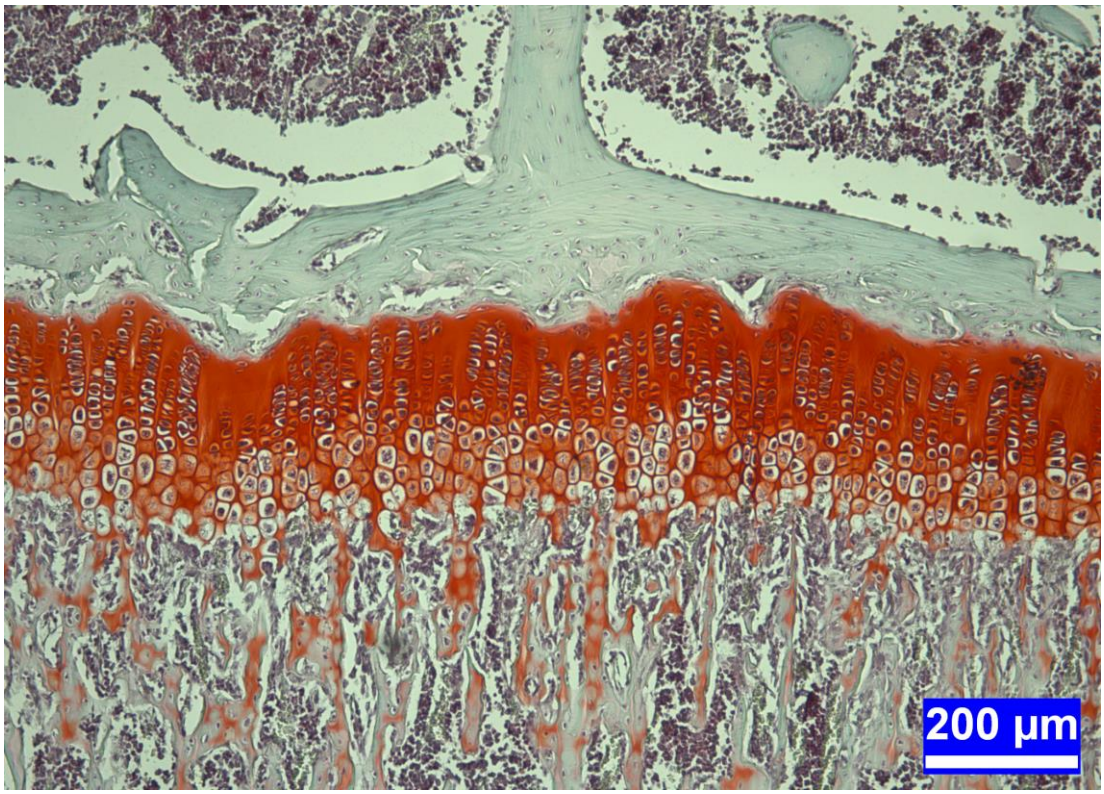
Şekil 3.7. Kontrol grubu erkek ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



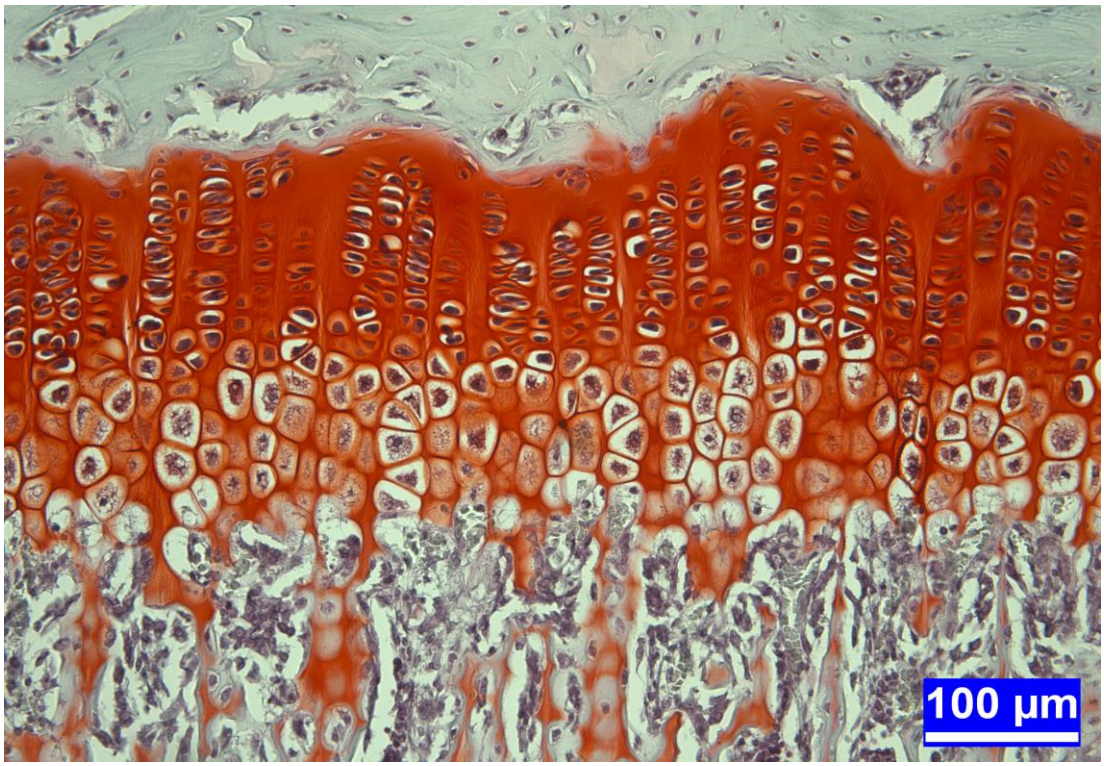
Şekil 3.8. Kontrol grubu erkek ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



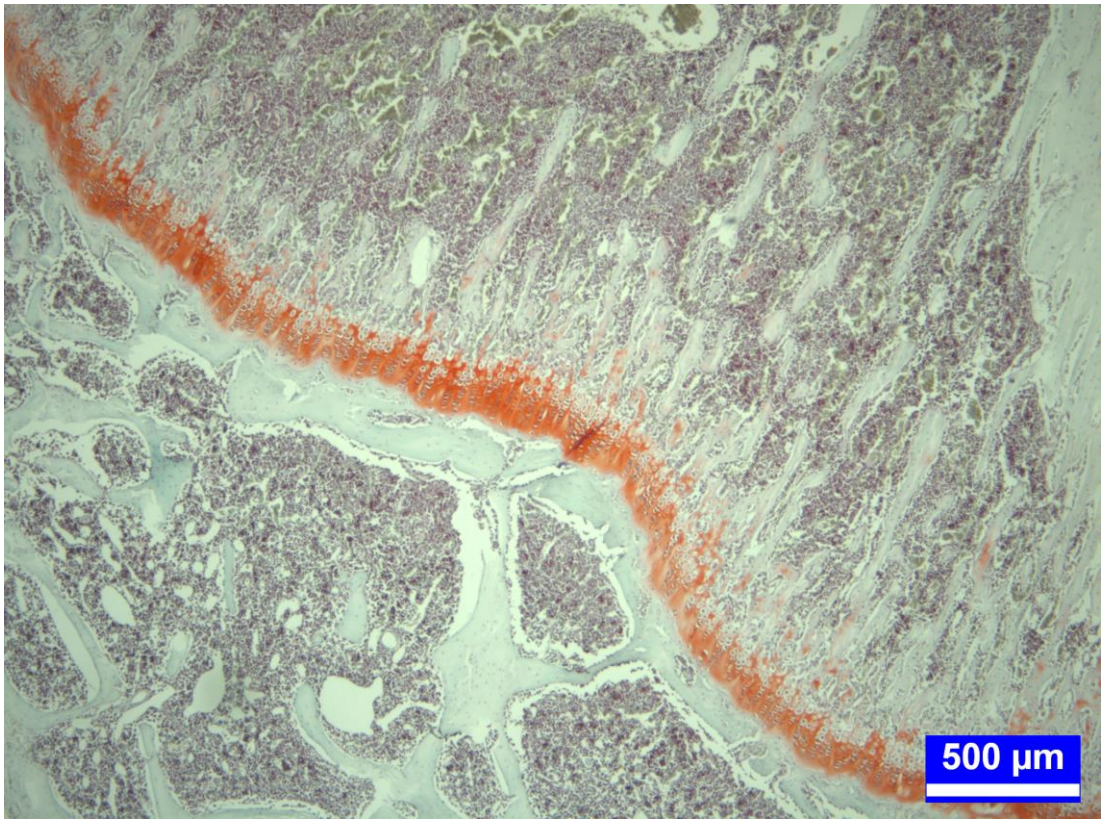
Şekil 3.9. Kontrol grubu dişi ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



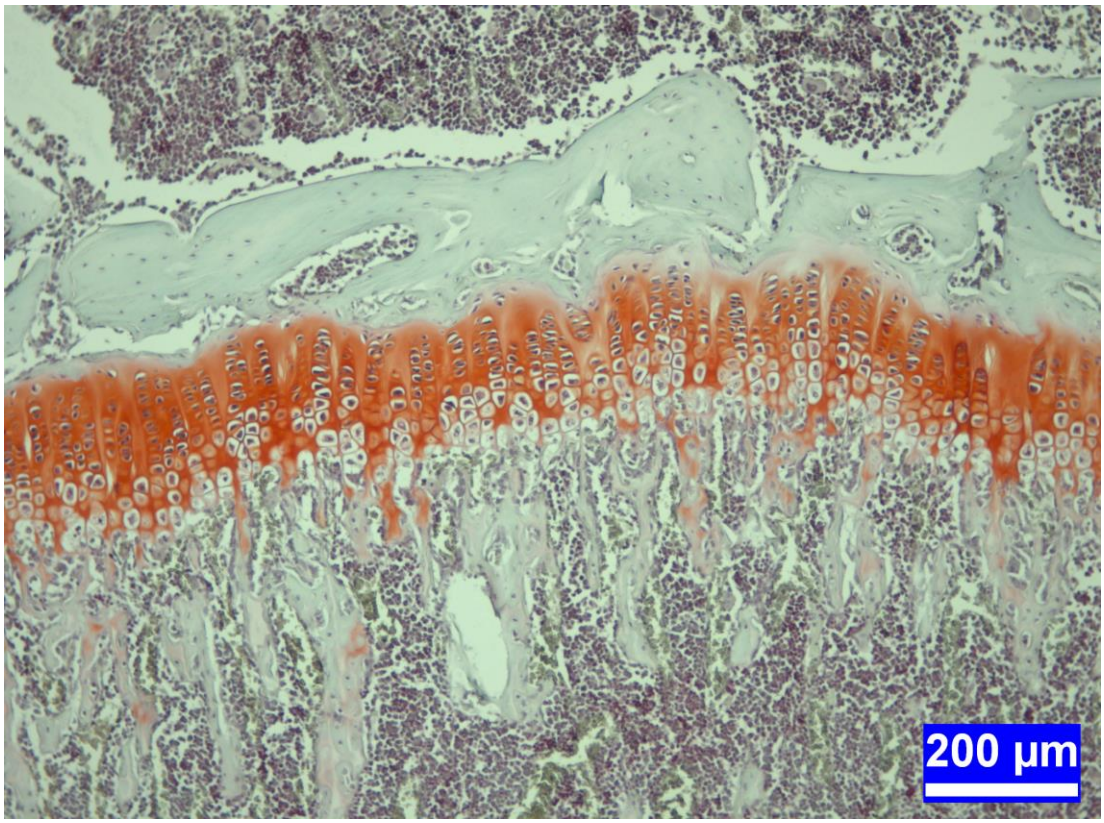
Şekil 3.10. Kontrol grubu dişi ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



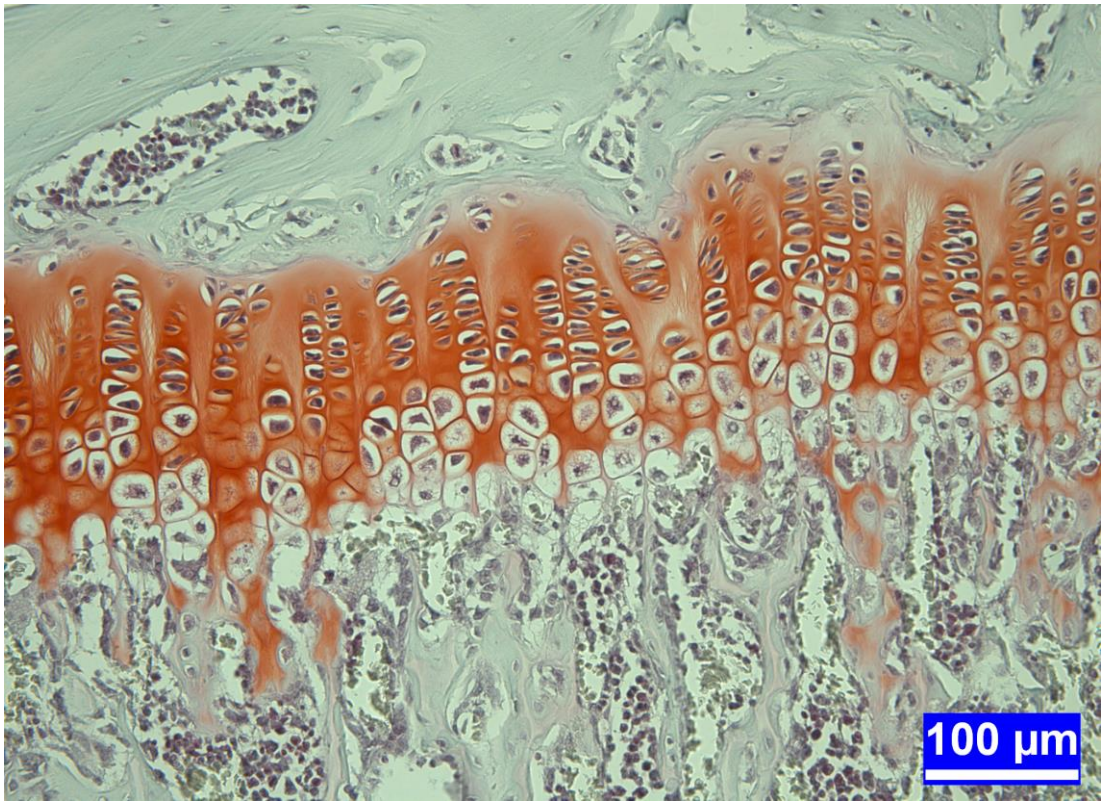
Şekil 3.11. Kontrol grubu dişi ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



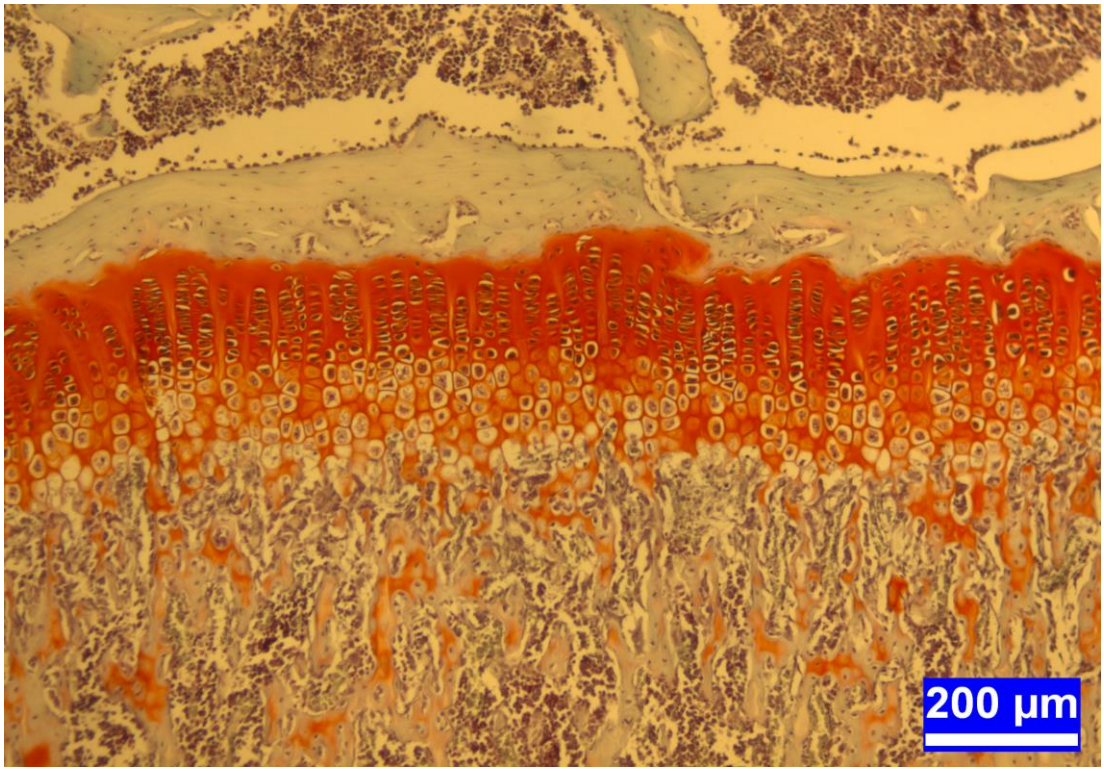
Şekil 3.12. Deney grubu erkek ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



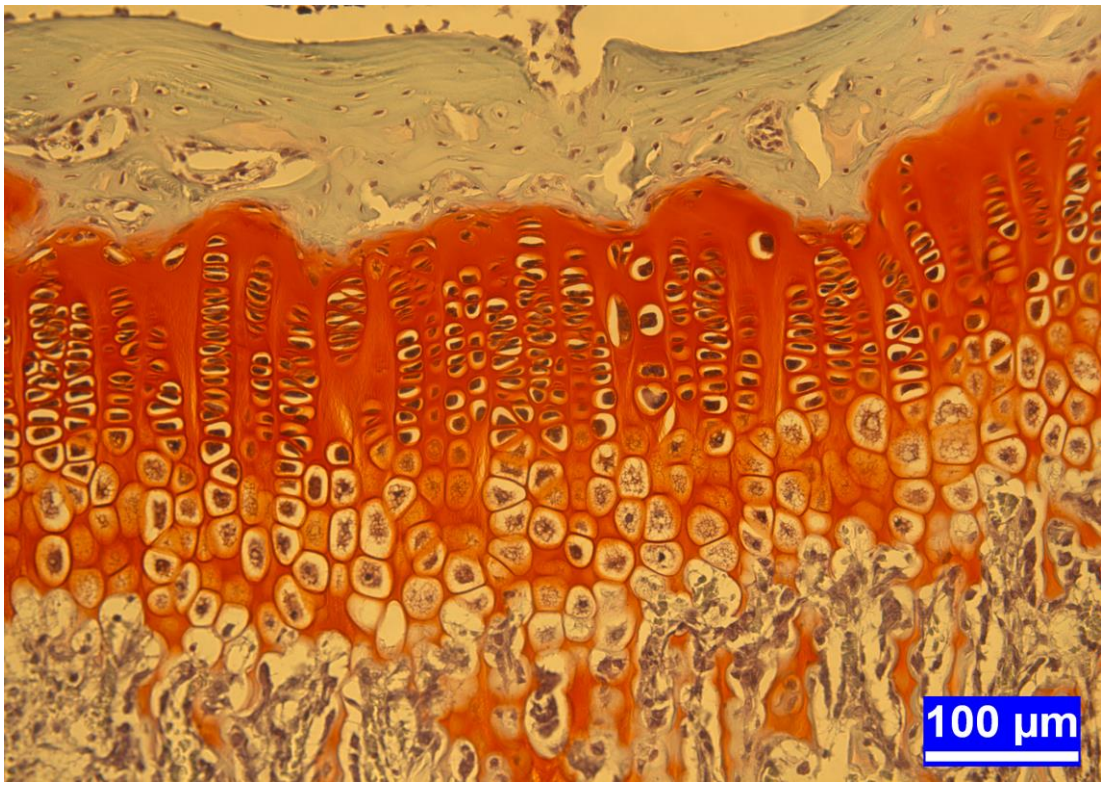
Şekil 3.13. Deney grubu erkek ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



Şekil 3.14. Deney grubu erkek ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



Şekil 3.15. Deney grubu dişi ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.



Şekil 3.16. Deney grubu dişi ratlardan alınan epifizeal büyüme plakası kesiti. Safranin O boyama.

4. TARTIŞMA

Androjenik ve anabolik etkiye sahip olan testosteron, yaşamın değişik evrelerinde farklı fonksiyonlara sahiptir (Özdemir ve Gültürk 2008). Örneğin, embriyonik dönemde sekizinci haftadan sonra ürogenital organlar ile dış genital organların farklılaşmasında (virilizasyon) (Wilson 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Özdemir ve Gültürk 2008), pubertada sekonder seks karakterlerinin kazanılmasında, yetişkin erkeklerde ise kas kitlesinin artışı, seksüel fonksiyonlar, eritropoez, plazma lipidlerinin ve kemik metbolizmasının düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda önemli rol üstlenmektedir (Bardin 1996, Kutsal 1998, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

Büyüme plağı büyüme evresinde uzun kemiklerin epifiz ile metafizleri arasında yerleşmiş kıkırdak tabakadır. Longitüdinal kemik büyümesi endokondral kemikleşme yoluyla epifizeal büyüme plakalarında meydana gelir (Hunziker 1994). Memelilerde büyüme plakaları rezerv, proliferatif ve hipertrofik zonlar olmak üzere 3 temel kattan meydana gelir. Rezerv zondaki kondrositler kıkırdak matriks yatağında düzensiz bir şekilde dağılmış olarak yerleşmişlerdir. Proliferatif ve hipertrofik zonlardaki kondrositler ise kemiğin uzun eksenine paralel kolonlar oluşturacak şekilde düzenli yerleşim gösterirler (Hunziker 1994). Proliferatif zondaki hücreler bölünme özellikleri açısından aktif hücreler olup endokondral kemik oluşumunda önemli rol oynarlar (Kember ve Walker 1971). Hipertrofik zon da endokondral kemik oluşumunda anahtar rol oynar. Hipertrofik kondrositler epifizin en uç noktasında proliferatif zon kondrositlerinin farklılaşmalarıyla şekillenir. Bu hücreler bölünmeden büyüyerek kemiklerin büyümesine önemli katkı sağlar (Breur ve ark 1991). Hipertrofik zon aynı zamanda vaskülarizasyonu artırarak kemikleşmeyi ve kemik hücrelerinin invazyonunu başlatır (Abad ve ark 1999, 2002).

Abad ve ark (2002) rezerv zon kıkırdağının epifizeal büyüme plakalarında endokondral kemik oluşumuna önemli katkılar sağladığını belirtmişlerdir. Buna sebep olarak; rezerv zonun proliferatif zon kondrositlerini şekillendirecek kök hücre benzeri hücreler içerdiğini, rezerv zonun "growth plate-orienting faktör" (GPOF-proliferatif zon kondrositlerinin proliferatif hücre kolonları oluşturmasına rehberlik eden faktör) ürettiğini ve rezerv zonun ayrıca proliferatif zon kondrositlerinin

terminal farklılaşmasını engelleyen morfojen salgılayabileceğini ve böylece proliferatif ve hipertrofik zonların organizasyonunda kısmi sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (Abad ve ark 2002).

Memelilerde kemiklerin longitudinal büyüme hızları, hipertrofik kondrositlerin proliferasyon hızı ve hacimlerindeki artışlarla belirlenmektedir. Bu yüzden, memelilerde kemiğin uzama hızı ile büyüme plakasındaki hipertrofik zonun uzunluğu arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. (Kember ve ark 1990, Germiller ve Goldstein 1997, Farquharson ve Jefferies 2000).

Tibial büyüme plaklarında ayırt edilen rezerv, proliferatif ve hipertrofik zonlarda erkek dişi ayrımı olmaksızın kontrol ve deney gruplarını karşılaştırmak amacıyla yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçlar tablo 1'de görülmektedir. Rezerv zonun kontrol grubunda ortalama 31,45 μm, deney grubunda ise bu değerin 27,63 μm olduğu belirlenmiştir. Bu veriler nandrolonun rezerv zon hacminde önemli düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Abad ve ark (2002) in vivo şartlarda proliferatif ve hipertrofik zonları çıkardıkları tavşanlarda bir hafta gibi kısa süre içinde çıkarılan bu zonların önemli oranda tamamlandığını gözlemişlerdir. Aynı çalışmada (Abad ve ark 2002), rezerv zonun proliferatif zondaki kondrositleri doğuran kök hücreler içerdiği; bu bölgenin proliferatif zondaki kondrositlerin farklılaşmalarını tamamlamasını engelleyen maddeler üretebileceği bildirilmiştir. Proliferatif zonun uzunluğu kontrol grubunda ortalama 103,62 μm, deney grubunda ise 85,39 μm olarak ölçülmüştür. Hipertrofik zon uzunlukları ise kontrol grubunda ortalama 133,93 μm, deney grubunda 117,83 μm olarak ölçülmüştür. Bu değerler Abad ve ark (2002)'nın belirttiği rezerv zonun proliferatif ve hipertrofik zonların oluşumu üzerine önemli etkisinin olduğu görüşünü desteklemektedir.

Sadece erkek ratlara ait ölçümler dikkate alındığı zaman büyüme plakalarının rezerv ve proliferatif zonlarının deney gruplarında kontrol grubuna göre istatistikî açıdan önemli derecede farklılıklar ile düşüş gösterdiği hipertrofik zonda da düşüş olduğu ancak bu düşüşün istatistikî açıdan önemli olmadığı gözlenmiştir. Wiren (2005) kemik oluşumu üzerine androjenlerin etkilerini; kortikal kemiklerde periosteal yüzeyde artışa, endosteal yüzeyde azalmaya; trabeküler kemik oluşumu açısından hacim, çap ve trabekül sayısını artırırken trabekül aralığı ile kalınlığını

azalttığını belirtmiştir. Çocukluk dönemlerinde ve gelişme aşamalarında da kemik gelişiminin trabeküler yoğunluğun artışı ve korteks kalınlığının artışı östrojen ve androjenlere bağlı olarak farklı olabileceği bildirilmiştir. Androjen yetersizliğinin kemik kütle oluşumunu olumsuz etkileyeceği de belirtilmektedir (Wiren, 2005). Dışarıdan alınan extra androjenlerin ise epifiz plağının erken dönemde kapanmasına bağlı olarak kemiklerde longitudinal büyümenin engelleneceğine işaret edilmektedir (Hoffman, 2006). Ornoy ve ark (1994), 3 haftalık farelerde yaptıkları çalışmada 1 µg/g vücut ağırlığı dozunda testosteron enjeksiyonunun erkek farelerde kemik ağırlığını ve epifiz hacmini önemli oranda azalttığını göstermişlerdir. El Baradie ve ark (2012), dışarıdan verilen DHT'nin erkek ratların büyüme plakalarında 9 dakika içinde gözlenebildiğini dolayısıyla cinsiyete özel olarak büyüme plağı kondrositlerini düzenlediğini belirtmişlerdir (El Baradie, 2012). Olney ve ark (2004), büyüme plakalarındaki kondrositlerin proliferasyonunun büyüme ile ilişkili büyüme plağının önemli bir parçası olduğunu belirtmişler; genç insanlarda büyüme plağı kondrositlerinin proliferasyonunu IGFs, TGF-B, PDGF ve düşük dozda östradiolün uyardığı; androjenler, BMPs ve yüksek doz östradiolün inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Sadece dişiler ile ilgili değerler dikkate alındığında nandrolon uygulamasının tibial büyüme plakalarının rezerv zonunda önemli bir değişiklik oluşturmadığı; ortalama proliferatif zon uzunluğunun deney grubunda önemli oranda ($P<0,05$) azaldığı; Hipertrofik zonda da deney grubunda azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiki açıdan önemli olmadığı ($P>0,05$) görülmüştür. Büyüme plağı üzerine androjenlerin etkileri üzerine yapılan çalışmalar (Van Der Eerden ve ark 2002, Vanderschueren ve ark 2004, Wiren ve Orwoll 2010) androjenlerin dişilerde longitudinal kemik büyümesi, kemik kütle oluşumu ve kemik yoğunluğu üzerine önemli katkılarının olduğunu ortaya koymaktadır. Lök ve Yalçın (2010), nandrolon uygulamasının dişilerde femur uzunluğunu önemli oranda ($P<0,05$) azalttığını belirtmişlerdir. Lebovitz ve Eisenbarth (1975) androjenlerin uzun kemiklerin büyümesi, kondrositlerin olgunlaşması ve metafizeal kemikleşmeyi uyarıcı etkiye sahip olduğunu bildirirken; Wiren ve Orwoll (2010), androjenlerin yüksek konsantrasyonlarının büyüme plağının yaşlanmasını hızlandıracağını ve büyüme potansiyelini azaltacağını bildirmektedirler.

Erkek ve dişilerde endokrin sistem hem morfolojik hem de fizyolojik açıdan farklılıklar göstermektedir. Androjenlerin hem erkeklerde hem de dişilerde kemik gelişimi ve kemik kütlesi oluşumu üzerine önemli etkilerinin olduğu vurgulanmıştır. Androjenlerin iskelet sistemine yaptıkları etkilerle; büyüme plağının olgunlaşmasını ve kapanmasını etkilediği; trabeküler ve kortikal kemik kütle oluşumunun düzenlenmesine aracılık ettiği bildirilmektedir (Wiren 2004, 2005).

Kontrol grubu erkek ve dişi ratlarda gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Doğal testosteron ve östrojen puberte sonuna kadar longitudinal büyüme üzerine uyarıcı etkilerini devam ettirirken; özellikle dişilerde yaşa bağlı olarak testosteron azlığına bağlı olarak kemiklerde osteoporoza kadar giden gelişmeler görülmektedir. Bu dönemde dişilere yapılacak testosteron ilavesi kemik yoğunluğunda, kemik kütlesinde azalma ve osteoporoz gibi gelişmelerin önlenmesi sağlanabilir.

Deney grubu erkek ve dişi ratların büyüme plakaları ölçümlerine göre; rezerv zon uzunluğunun erkeklerde dişilere oranla önemli ölçüde ($P<0,05$) azaldığı; proliferatif zon ile hipertrofik zonların uzunluğunun da erkeklerde daha az olduğu bu azalmanın istatistiki açıdan önemli olmadığı görülmüştür. Bu veriler erkeklerde epifizeal büyüme plakalarının dişilere göre yüksek dozdaki androjenlerden daha çok etkilendiklerini göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Androjenler iskelet sisteminin sağlıklı gelişimi ve osteoblast, osteosit, osteoklast ve pluripotent kök hücrelerin farklılaşması üzerine önemli katkılar yaparlar. Androjenlerin bu etkileri özellikle büyüme dönemlerinde daha belirgindir. Östrojenlerden farklı olarak androjenler longitudinal kemik büyümesini, kondrositlerin olgunlaşmasını ve metafizeal kemikleşmeyi artırırken; yetersizliği bunları yavaşlatır.

Bu çalışmanın sonuçlarından da anlaşılacağı gibi yüksek androjen konsatrasyonları ya da yüksek doz nandrolon enjeksiyonu büyüme plakalarının yaşlanmasını hızlandırabilecek, kemiklerin büyüme potansiyelini azaltabilecektir.

Nandrolonun gelişme dönemlerinde ve/veya uzun süreli kullanımı epifizeal büyüme plakasının erken kapanmasına ve sonuçta büyümenin durmasına neden olabilecektir.

Nandrolon ya da başka androjenlerin doktor kontrolü olmadan tıbbi amaçlar dışında kullanılmaması sağlıklı gelişme ve sağlıklı nesiller için oldukça önemlidir.

6. KAYNAKLAR

Abad V, Meyers JL, Weise M, Gafni RI, Barnes KM, Nilsson O, Bacher JD, Baron J, 2002. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. Endocrinology, 143, 1851-7.

Abad V, Uyeda JA, Temple HT, De Luca F, Baron J, 1999. Determinants of spatial polarity in the growth plate. Endocrinology, 140, 958-62

Aitken C, Delalande C, Stanton K. Pumping İron, 2002. Risking infection? Exposure to hepatitis c, hepatitis b and hıv among anabolic–androgenic steroid injectors in Victoria, Australia. Drug and Alcohol Dependence, 65, 303-8.

Aksoy A, Dağoğlu G, 1998. Zeranol ve nandrolon'un (19-nortestosteron hekzafenil propiyonat) akkaraman ırkı erkek kuzularda canlı ağırlık artışı, FSH, LH, total testosteron ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri. YYÜ Vet Fak Derg, 9, 17-28.

Al-Ismail K, Torreggiani WC, Munk PL, Nicolaou S, 2002. Gluteal mass in a bodybuilder: radiological depiction of a complication of anabolic steroid use. Eur Radiol, 12, 1366- 9.

Ammar EM, Shehta SA, Hassan MS, 2004. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. Pharmacol Res, 50, 253-9.

Aydilek N, Aksakal M, 2003. Testosteronun tavşanlarda karaciğer antioksidan sistemi üzerine etkisi. YYU Vet Fak Derg, 14, 22-5.

Alaçam E, 2001. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. 3. Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi, 46-7.

Ayköse MG, 2006. Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi gören cinsel disfonksiyonlu erkeklerde gonadal fonksiyonların ve testosteron replasman tedavisinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt ve Arş Hast. Üroloji Kliniği, İstanbul.

Bardin CW, 1996. The anabolic action of testosterone. N Engl J Med, 335, 52-3.

Basaria S, Dobs AS, 2001. Hypogonadism an adrogen replacement therapy in elderly men. Am J Med, 110, 563-72.

Bahrke MS, Yesalis CE, Wright JE, 1996. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone and anbolic- androgenic steroids. Sports Med, 22, 367-90.

Bhasin S, Bremner WJ, 1977. Clinical Review 85 Emerging ıssues in androgen replacement therapy. JCERM, 82, 1.

Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegarı C, Clevenger B, Phillips J, Bunnel T, Tricker R, Shirazi A, Casaburi R, 1996. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. N Engl J Med,335, 1-7.

Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al, 1997. Testosterone replacement incroases fat free mass and muscle size hypogonadal men. J Clin End Metab,82, 407-13.

Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, 2001. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Phyiol Endocrinol Metab, 281E, 1172-81.

Boyadjiev NP, Georgia KN, Massaldjieva I, Guerguiev SI, 2000. Reversible hypogonadism an azoospermia as a result of anabolic androgenic steroid use a body builder with perronality disorder. JSM and Pshysical Fitness, 40, 271-4.

Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M, 2000. Farmakoloji Ders Kitabı.1. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi, 380-5.

Brannvall K, Bogdanovic N, Korhonen L, Lindholm D, 2005. 19-Nortestosterone influences neural stem cell proliferation and neurogenesis in the rat brain. Eu J Neurosci, 21, 871-8.

Breur GJ, VanEnkevort BA, Farnum CE, Wilsman NJ 1991 Linear relationship between the volume of hypertrophic chondrocytes and the rate of longitudinal bone growth in growth plates. J Orthop Res, 9, 348–59.

Brian LF, 2007. Nandrolone. Strathclyde Institute for Biomedical Sciences. Glasgow, UK, 37, 1-6.

Brighton CT, 1985. Normal bone formation. In: Textbook of Small Animal Orthopedics. Eds: Charles Newton, David M. Nunamuker, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, p. 21-33.

Brill KT, Weltman Al, Gentılı A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, Urban RJ, Veldhuıs JD, 2002. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. J Clin Endocrin Metab, 87, 5649-57

Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS, 1996. Effects of testostreone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men: a clinical research center study. J Clin Endocrin Metab, 81, 3469-75.

Brower KJ, 1993. Anabolic steroids. The Psychiatric Clinics of North America, 16, 97-103.

Brower KJ, Eliopulos GA, Blow FC, Catlin DH, Beresford DH, 1990. Evidence for physical and psychological dependence on anabolic androgenic steroids in eight weight lifters. Am J Psychiatry, 147, 510-2.

Brower KJ, 2002. Anabolic steroid abuse and depence. Curr Psychiatr Rep, 4, 377-87.

Cancedda R, Descalzi Cancedda F, Castagnola P, 1995. Chondrocyte differentiation. Int. Rev. Cytol, 159, 265-358.

Castognola P, Moro G, Descalzi-Cancedda F, Cancedda R, 1986. Type X collagen synthesis during ın vitro development of chick embryo tibial chondrocytes. J Cell Biol, 102, 2310-7.

Chung T, Kellehert S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ, 2007. Effects of testosterone and nandrolone on the cardiac function: a randomized, placebo- controlled study. Clin Endocrinol, 66, 235-45.

Cireli E, 1997. Kemik Dokusu, Genel Histoloji, 229-250, 5.baskı, İzmir.

Conacher GN, Workman DG, 1989. Violent crime possibly associsted with anabolic steroid use. Am J Psychiatry. 146,79.

Courtin B, Perault-Staub AM and Staub JF, 1997. Introduction and model background: A reaction-Diffusion Model for trabecular architecture of embryonic periostal long bone, Complexıty International, Volume 4. Erişim:http://journal-ci.csse.monash.edu.au/ci/vol04/STAUB-paper1/part1.html

Culling CFA, Allison RT and Barr WT, 1985. Cellular Pathology Technique, Butterworts and Co Ltd, London.

Dekleer VS, 1982. Development of bone, bone in clinical orthopaedics, a study in comparative osteology, Chapter 1,1-35.

Dhar R, Stout W, Lınk MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NAM, 2005. Cardiovascular toxicities of performance- enhancing substances in sports. Mayo Clin Proc, 80, 1307-15.

Dökmeci İ. Farmakoloji temel kavramlar, 2000. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 228-68.

Elbaradie K, 2012. Membrane effects of sex hormones on growth plate chondrocytes. Georgia Institute of Technology. Erişim: https://smartech.gatech.edu/bitstream/handle/1853/45956/ELbaradie_khairat_B_201212_phd.pdf?sequence=1

ElBaradie K, Wang Y, Boyan BD, Schwartz Z, 2012. Rapid membrane responses to dihydrotestosterone are sex dependent in growth plate chondrocytes. J Steroid Biochem Mol Biol, 132, 15-23.

Erbengi T, Aytekin Y, Canberk Y, Erdinç F, 1987. Kemik Dokusu, Histoloji, 2. Baskı, Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ, İstanbul, s. 89-113.

Erenpreisa J, Roach HI, 1999. Aberration of cell cycle and cell death in normal development of the chick embryo growth plate. Mechanisms Ageing Develop, 108, 227-38.

Eryarsoy FF, 2006. Tip II diabetes mellituslu hastalarda serum androjen düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul.

Evans NA, 1997. Local complications of self administered anabolic steroid injections. Br J Sports Med, 31, 349-50.

Evans NA, 2004. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. Am J Sports Med, 32, 534.

Faigenbaum A, Zaichkowsky L, Gardner D, Micheli L, 1998. Anabolic steroid use by middle school students. Pediatrics, 101, 1-6.

Falanga V, Greenberg AS, Zhou L, Ochoa SM, Roberts AB, Falabella A, Yamaguchi Y, 1998. Stimulation of collagen synthesis by the anabolic steroid Stanozolol. J Invest Dermatol, 111, 1193-9.

Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S, 2000. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest, 106, 1553-60.

Farnum CE, Wilsman NJ, 1987. Morphologic stages of the terminal hypertrophic chondrocyte of growth plate cartilage. Anat Rec, 219, 221-32.

Farquharson C, Whitehead CC, Rennie JS, Thorp B, Lovaridge N, 1992. Cell proliferation and enzyme activities associated with the development of avian tibial dhyschondroplasia: An in situ biochemical study. Bone, 13-67.

Farquharson C. Tibial Dyschondroplasia in Poultry: A Review, The Workshop On Metabolic Disorders In Poultry, p. 60-5, 17-21 October 1999, İzmir.

Farquharson C, Jefferies D, 2000. Chondrocytes and longitudinal bone growth: The development of tibial dhyschondroplasia. Poult Sci, 79, 994-1004.

Ferenchick GS, 1992. The medical problems of homeless clinic patients: A comparative study. J Gen Intern Med, 294-7.

Forbes GM, Bramston BA, Collins BJ, 1993. Anabolic steroid hepatotoxicity: lessons to be learnt? Aust NZ J Med, 23, 309-10.

Furlanello F, Serdoz LV, Cppato R, Amcroggi LD, 2007. Illicit drups and cardiac arrythmias in athletes. Eu J Cardiovascular Pre Reh, 14, 487-94.

Ganong WF, 1995. Ganong Tıbbi Fizyoloji. Çev. Edit: A. Doğan, 16. Baskı. İstanbul, Barış Kitapevi/ Appleton and Lange, p. 467-71.

George AJ, 2003. The actions and side effects of anabolic steroids in sport and social abuse. Andrologie, 13, 354-66.

Germiller JA, Goldstein SA, 1997. Structure and function of embriyonic growth plate in the absence of functioning sceletal muscle. J Orth Res, 15, 362-70.

Guyton AC, Hall JE 2001. Textbook of Medical Physiology, Ninth Edition, WB Saunders Company. p. 1011-3.

Gül M, 2008. Testosteron hormon seviyesinin koroner yavaş akım ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Hall BK, 1987. Earliest evidence of cartilage and bone development in embryonic life. Clin Orth Rel Res, 225, 255-71.

Haynes JS, Walser MM, Lawler EM, 1985. Morfogenesis of fusarium sp-induced tibial dyschondroplasia in chickens. Vet Pathol, 22, 629-36.

Hoffman JA, Ratamess NA, 2006. Medical ıssues associated with anabolic steroid use: are they exaggerated? J Sports Sci Med, 5, 182-93.

Howlett CR, Dickson M, Sheridan AK, 1984. The fine structure of the proximal growth plate of the avian tibia: vasculer supply. J Anat, 139, 115-32.

Hunziker EB, 1994. Mechanism of longitudinal bone growth and its regulationby growth plate chondrocytes. Microsc Res Tech, 28, 505-19.

Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzit A, Fabbri A, 2005. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol, 63, 280-93.

Jarow JP, Lipshultz LI, 1990. Anabolic steroid-induced hypogonadatropic hpogonadism. Am J Sports Med, 63, 280-93.

Johnson MD, Jay MS, Shoup B, Rickert VI, 1989. Anabolic steroid use by male adolescents. Pediatrics, 83, 921-24.

Jorge-Rivera JC, Meintyre KL, Henderson LP, 2000. Anabolic steroids induce region and subunit speafic rapid modulation of GABA A receptor-mediated currents in the rat forebrain. J Neurophysiol, 83, 3299-309.

Kafrouni MI, Anders RA, Jerma S, 2007. Hepatotoxicity associated with dictory supplements containing anabolic steroids. Clin Gastroenterol Hepatol, 5, 809-12.

Kalantaridoua SN, Calis KA, 2006. Kadınlarda androjen tedavisi. Curr Op Endocrinol Diabetes, Turkish Edition, 1, 3.

Kam PCA, Yarrow M, 2005. Anabolic steroid abuse: Physiological and anaesthetic considerations. Anaesthesia, 60, 685- 92.

Kanayama G, Gruber AJ, Pope HG, 2001. Over-the-counter drug use in gymnasiums: an underrecognized substance abuse problem? Psychother Psychosom, 70, 137–40.

Katznelson L, Filkenstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A, 1996. Increase in bone density and lean body mass during testosterone adminstration in men with acquired hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab, 81, 4358-65.

Kayaalp SO, 2005. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 11. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara s. 1151-7.

Kember NF, Walker KV, 1971. Control of bone growth in rats. Nature, 229, 428-9.

Kember NF, Kirkwood JK, Duignan PJ, Godfrey D, Spratt DJ, 1990. Comparative cell kinetics of avian growth plates, Res Vet Sci, 49, 283-8.

Kılıç M, 2007. Pubertal jinekomastide prostat spesifik antijen, androjen indeksi ve seks steroidlerinin ilişkileri. Uzmanlık Tezi, HÜ Tıp Fak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Kindlundh AMS, Lindblom J, Bergström L, Wikberg JES, Nyberg F, 2001. The anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate affects the density of dopamine receptors in the male rat brain. Eu J Neurosci, 13, 291-6.

Korkia P, Stimson GV, 1997. Indications of prevalance, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. Int J Sports Med, 18, 557-62.

Kuhn CM, 2002. Anabolic steroids. Endocrin Society 57, 411-34.

Kul M, 1996. Konya yöresindeki buzağılarda şekillenen metabolik kemik hastalıklarının teşhisinde biyokimyasal ve radyolojik kriterlerin önemi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya

Kutscher EC, Lund BC, Perry PJ, 2002. Anabolic steroids: A review for the clinician. Sports Medicine (Auckland, NZ), 32, 285-96.

Kutsal G, 1998. Osteoporoz. 1. Baskı, Güneş Kitapevi, İstanbul, s. 210-28

Leach RM, Gay CV, 1987. Role of epiphyseal cartilage in endochondral bone formation. J Nutr, 117, 784-90.

Lebovitz HE, Eisenbarth GS, 1975. Hormonal regulation of cartilage growth and metabolism.Vitam Horm, 33, 575-648

Lloyd FH, Powell P, Murdoch AP, 1996. Lesson of the week: anabolic steroid abuse by bady builders and male subfertility. BMJ, 313, 100.

Lök S, 2009. Sporda doping amaçlı kullanılan nandrolonun puberta dönemindeki ratların femur ve humerusu üzerine morfometrik etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Lök S, Yalçın H, 2010. Morphometric effect of nandrolone decanoate used as doping in sport on femur of rats in puberty period. Arch Budo, 6, 217-20.

Madea B, Grellner W, 1998. Long-term cardiovascular effects of anabolic steroids. Lancet, 352, 33-4.

Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C, 2005. Adverse effects of anabolic steroids in athletes a constant threat. Toxicol Lett, 158, 167-75.

Mauras N, Haymond MW, Darmaun D, Vieira NE, Abrams SA, Yergey AL, 1994. Calcium and protein kinetics in prepubertal boys positive effects of testosterone. J Clin Inv, 93, 1014-19.

Marshall-Gradisnik S, Green R, Brenu EW, 2009. Anabolic androgenik steroids effects on the immune system: a review. Cent Eur J Biol, 4, 19-33.

McCreary DR, Sasse DK, 2000. An exploration of the drive for muscularity in adolescent boys and girls. J Am Coll Health, 48, 297-304.

McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, Stanley KK, Celermajer DS, 2000. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors: A sex difference with implications for atherogenesis. Circulation, 201, 224-6.

McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS, 1999. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell adhesion molecule-1. Circulation, 99, 2317-22.

Mercer KL, 1993. Connective Tissue In "Cell and Tissue Ultrastructure: A Functional Perspective" WH Freeman and Company, New York, USA.

Melchert RB, Welder AA, 1995. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. Med Sci Sports Exerc, 27, 1252-62.

Monsonego E, Halevy O, Gertler A, Volokita M, Schickler M, Hurwitz S, Pines M, 1993. Growth hormone receptors in avian epiphyseal growth-plate chondrocytes. Gen Comp Endocrinol, 92, 179-88.

Moore KL, 1983. The Articular and skeletal systems, In "The Developing human Clinically Oriented Embryology", Third edition, WB Saunders Company, p. 344-60.

Mottram DR, George AJ, 2000. Anabolic steroids. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol, 14, 55-69.

Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, 2001. Farmakoloji. 2. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, s. 270-1.

National Institute on Drug Abuse (NIDA). Anabolic steroid abuse research report. NIH publication number 00- 3721 printed 1991, Reprinted 1994, 1996, Revised. 2000.

National Institute on Drug Abuse (NIDA). Anabolic steroid abuse. NIH Publication Number 06-3721 Printed 2001, Revised Agust 2006.

Ohyama K, Farquharson C, Whitehead CC, Shapiro IM, 1997. Further observations on programmed cell death in the epiphyseal growth plate: comparison of normal and dyschondroplastic epiphyses. J Bone Min Res, 12, 1647-56.

Olney RC, Wang J, Sylvester JE, Mougey EB, 2004. Growth factor regulation of human growth plate chondrocyte proliferation in vitro. Biochem Biophys Res Commun, 317, 1171-82.

Olsson SE, 1982. Morphology and physiology of the growth cartilage under normal and pathologic conditions. In: Bone in clinical orthopedics: a study in comparative osteology, WB Saunders, Philadelphia, p. 159-96.

Ornoy A, Giron S, Aner R, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z, 1994. Gender dependent effects of testosterone and 17 beta-estradiol on bone growth and modelling in young mice. Bone Miner, 24,43-58.

Özdemir E, Gültürk S, 2008. Anabolik-androjenik steroidlere karşı fizyolojik ve tıbbi yanıtlar. Turkish J Med Sci, 28, 923-32.

Özer A, 1997. Kemik dokusu, In: Genel Histoloji, Sağlam M, Aştı RN, Özer A, 5.Baskı, , Yorum Matbaacılık Sanayi, Ankara, s. 181-204.

Özer D, 1994. Nandrolonun gaz kromotgrafisi/ kütle spektrometresi ile idrardan analizi. Doktora Tezi, HÜ Sağlık Bil Enst, Ankara.

Öznurlu Y, 2003. Yumurtaya verilen afb1'in etçi piliçlerin kemik dokularının embriyonik gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Paker Ş, 1990. Kemik dokusu, Genel Histoloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi, s. 144-67.

Parssinen M, Seppala T, 2002. Steroid use and long term health risks in former athletes. Sports Med, 32, 83-94.

Poole AR, Pidoux I, Reiner A, Choi H, Rosenberg LC, 1984. Association of an extracellular protein (chondrocalcin) with the calcification of cartilage in endochondral bone formation. J Cell Biol, 98, 54-65.

Pope HG, Brower KJ, 2000. Anabolic-androgenic steroid abuse. In: Sadock BJ, VA Sadock (eds.): Kaplan and Sadock's Comprehensive Texbook of Psychiatry, 7. Baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s.1085-95.

Pope HG, Kouri EM, Hudson IJ, 2000. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men. Arh Gen Psychiatry, 57, 133-40.

Roach HI, Erenpreisa J, Aigner T, 1995. Osteogenic differentation of hypertrophic chondrocytes involves asymmetric cell divisions and apoptosis. J Cell Biol, 131, 483-494.

Sarıtaş N, 2008. Testesteron hormon seviyesinin koroner yavaş akım ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Sattler FR, Jaque SV, Schoroder ET, Olson C, Dube MP, Martinez C, Briggs W, Horton R, Azen S, 1999. Effects of pharmacological doses of nandrolone deconate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with human immunodeficiency virus. J Clin End Metab, 84,1268-76.

Schroeder ET, Sing A, Bhasin S, Storer TW, Azen C, Daidson T, Martinez C, Sinha-Hikim I, Jaque SV, Terk M, Sattler FR, 2003. Effects of an oral androgen on muscle and metabolism ġn older, community-dwelling men. Am J Physiol Endocrinol Metab, 284, 120–8.

Schulte HM, Hall MU, Boyer M, 1993. Domestic violence associated with anabolic steroid abuse. Am J Psychiatry, 150, 348.

Sevin G, Arun M, Üstünses L, 2005. Androjenler ve anabolik steroidler. J Internal Med Sci Farma, 1, 78-9.

Shuster S, 1979. The cause of striae distensae. Acta Derm Venereol Suppl (stockh), 59, 161-9.

Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, Gonzalez-Cadavid N, Singh AB, Lee MI, Storer TW, Casaburi R, Shen R, Bhasin S, 2002. Testosteroe induced incresse in muscle Size in Healthy, Young Men is Associated with muscle fiber hypertropy. Am J Physiol Endocrinol Metab, 283, 154-64.

Slatter D, 1985. Bone and bone formation, Textbook of Small Animal Surgery, Second Edition, WB Saunders, Philadelphia, p. 2561.

SPSS, 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0, Chicago: SPSS Inc.

Strauss RH, Lepgett MT, Lanese RR, 1985. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight trained women athletes. JAMA, 253, 2871-3.

Street C, Antonio J, Cuallipp D, 1996. Androgen use by athletes: a reevaluation of the Higalth Risk. Can J Appl Physiol, 21, 421-40.

Şahin T, Baytuğan ZN, Ağaçdiken A, Kozdağ G, Ural D, Kahraman G, Kılıç T, Bildirici U, Komşuoğlu B, 2006. Anabolik androjenik steroidlerin vasküler yapı ve endotel fonksiyonları üzerine olan etkileri. Türk J Cardiol, 9, 87-94.

Tachetti C, Quarto R, Nitsch L, Hartmann DJ, Cancedda R, 1987. In vitro morphogenesis of chick embryo hypertrophic cartilage. J Cell Biol, 105, 999.

Tamaki T, Shiraishi T, Takeda H, Matsumiya T, Royy RR, Edgerton VR, 2003. Nandrolone decanoate enhances hypothalamic biogenic amines in rats. Med Sci Sports Exerc, 35, 32-8.

Tekelioğlu M, 1993. Kemik Dokusu, Genel Tıp Histolojisi, 2. Baskı, Ankara, s. 138-46.

Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, Lipshultz L, 1995. The reversibility of anabolic steroid induced azoospermia. J Urol, 153, 1628-30.

Uçar A, 2001. Farmakoloji. 2. Baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara, s. 326-8.

Van Der Eerden BVT, Brinkmann AO, Lowik CWGM, Wit JM, Karperien M, 2002. Gender differences in expression of androgen receptor in tibial growth plate and metaphyseal bone of the rat. Bone, 30, 891-6.

Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C, 2004. Androgens and bone. Endocrine Rev, 25, 389-425.

Vardar E, Vardar SA, Tuğlu C, 2002. Anabolik-androjenik steroidlerin kötüye kullanımı. Anadolu Psikiyatr Derg, 3, 104-7.

Vardar E, Kurt C, Vardar SA. Sporcular arasında anabolik androjenik steroid ve efedrin kullanımı. Bağımlılık Derg. 2004; 5: 20-5.

Wilds AL, Nelson NA, 1953. The facile synthesis of 19-nortestosterone and 19-norandrostenedione from estrone. J Am Chem Soc, 75, 5366-8.

Wilson JD, 1996. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. Eds. Goodman and Gilman's Experimental Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York, s.1441-57.

Wiren K, 2004. Androgens and skeletal biology: Basic Mechanisms, p. 423-49.

Wiren K, 2005. Androgens and bone growth: it's location, location, location. Curr op pharmacol, 5, 626-32.

Wiren KM, Orwoll ES, 2010. Androgens and bone: Basic aspects. In: Orwoll ES, Bilezikian IP, Vanderschuaren D, editors Osteoporsisin men the effects of gender on scletal health 2nd ed. Elsevier, p. 295-317

Yates WR, 2000. Testosterone in Psychiatry. ARCH Gen PSY, 57, 155.

Yesalis C, Wright J, Lombardo J, 1989. Anabolic-androgenic steroids: a synthesis of existing data and recommendations for furhter research. Clin Sports Med, 1, 109-34.

Ek B. Tezden Üretilen Yayın



Dönmez Hasan Hüseyin, Boyraz Mustafa Ünal

EFFECTS OF NANDROLONE ON TIBIAL GROWTH PLATE IN MALE AND FEMALE RATS DURING PUBERTY

Department of Histology and Embryology, Veterinary Faculty,
Selçuk University, Konya, TURKEY.
Phone number: +903322233561. e-mail: hdonmez@selcuk.edu.tr

Introduction: The aim of this study was to determine the effects of nandrolone on tibial growth plate by histometric methods in puberty period of rats.

Material and Research Methods: Twenty eight rats were used in the study. Animals were divided into two groups as control (Sprague Dawley) (7 male, and 7 female), and experimental group (7 male, and 7 female). Nandrolone (Nandrolone Decanoate, Enj. Norma Hellas SA, Menandrou, Greece) was injected intraperitoneally 10 mg/kg for 5 days of week during the 4 weeks. Bone tissue samples including tibial growth plate were taken, and fixed in 10% neutral formalin. Decalcification was done with Na EDTA. Paraffin blocks was prepared, and 6 µm sections were taken. Sections stained with safranin O method. Four photographs were taken from each preparation. Calculations of length of the reserve, proliferative, and hypertrophic zones were done by Leica Image Manager 50, archive and calculating program, and saved 10 different regions from each photograph. The data analysed for arithmetic means and standard deviation, and significance between groups was determined by independent t-test with SPSS version 17.0 packed program.

Conclusions: Length of the reserve and proliferative regions decreased in statistically significance degree, regardless of the gender differences. Length of the hypertrophic region also decreased, but no statistically significance. Nandrolone may lead to early closure of the growth plate in puberty period of rats.

Key Words: growth plate, nandrolone, rat.

8. ÖZGEÇMİŞ

Akkuş'da 1966 tarihinde doğdu. İlköğrenimini Muğla'da orta öğrenimini Çıldır'da tamamladıktan sonra Liseyi 1984 yılında Muğla'da tamamladı. 1984 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesine başladı ve 1990 yılında mezun oldu.

1998 yılında Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Tıp Bilimleri, Morfoloji Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisansını tamamlayarak bilim uzmanı oldu. 1998 yılında başladığı doktora eğitimine çeşitli nedenlerle ara vermek zorunda kaldı.

Harran Üniversitesi Rektörlüğü'nde Okutman kadrosunda olup; Veteriner Fakültesi, Tıp Fakültesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Sağlık Meslek Yüksek Okulu, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu ve Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okullarında; Histoloji ve Embriyoloji, Sitoloji, İnsan Anatomisi, Toksikoloji, Laboratuvar Teknikleri, Nekropsi ve Demostrasyon, Parazitoloji, Artropodoloji, Entomoloji, Helmintoloji, Biyoteknik, Mesleki etik, İletişim, İlkyardım, İşletme Yönetimi, Araştırma Yöntem ve Teknikleri, Çevre Koruma, Mesleki Yabancı Dil, Et Teknolojisi I ve II derslerine girdi.

Harran Üniversitesi Döner Sermaye İşletmesi Kurucu Müdürlüğünü yaptı. Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Kurucu Üyeliği ve Raportörlüğü ile Harran Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi Müdür Yardımcılığı görevlerinde bulundu.

Halen Rektörlüğe bağlı Okutman olarak 2547 sayılı Yüksek Öğretim Kanununun 13/b maddesine göre Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu'nda görevini sürdürmektedir.

Evli ve bir kız, bir erkek olmak üzere 2 evladı vardır.