T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANDROLON VE TESTOSTERON'UN PUBERTA DÖNEMİNDEKİ TAVŞANLARDA BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet ÖZSAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Zafer DURGUN

KONYA-2011

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NANDROLON VE TESTOSTERON'UN PUBERTA DÖNEMİNDEKİ TAVŞANLARDA BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet ÖZSAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Zafer DURGUN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **10202004** proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2011

ÖNSÖZ

Testosteronun sentetik türevleri olan Anabolik Androjenik Steroid (AAS) ilaçlar, performans artırıcı ilaçlar hakkında yapılan tartışmalarda 50 yıldan beri daima ön sıralarda yer almışlardır. Testosteron, kas-iskelet sistemi üzerinde güçlü anabolik ve androjenik etki gösteren endojen steroid bir hormondur. Yağsız vücut kütlesini artırırken, kas fibrillerinde doza bağımlı olarak hipertrofi yapmakta ve kas geriminin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, testosteron ve sentetik türevleri sekonder seks karakterlerinin (vücut kıllarının artması, erkeksi ses karakteri, erkek tipi kelliğin oluşması, libido, sperm üretimi ve saldırganlık gibi) gelişiminden sorumludurlar.

AAS ilaçlar tıbbi endikasyonlarının dışında, özellikle atletizm, halter ve vücut geliştirme ile uğraşan birçok sporcu tarafından fiziksel performans ve agresifliği artırmak amacıyla doping maddesi olarak da kullanılmaktadır. AAS ilaçların türü, dozu ve kullanım süresine göre etkilerinin farklılık arz edebileceği ve istenmeyen bazı yan etkilerinin ortaya çıkabileceği de bildirilmektedir.

AAS ilaçların yan etkileri olarak; kardiyomiyopati, ateroskleroz, hiperkoagülopati, yükselmiş kan basıncı, miyokardiyal hipertrofi, aritmi, tromboz, dermatolojik bozukluklar, libidoda değişiklikler, subfertilite, testiküler atrofi, impotans, hepatik disfonksiyon ile bazı psikiyatrik ve davranışsal bozukluklar sayılabilir. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda da patolojik, psikolojik, morfolojik ve morfometrik birçok yan etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Tüm bu yan etkilerine rağmen sporcular tarafından sıklıkla tercih edilmeleri, AAS ilaçların pozitif ve negatif yönlerinin detaylı olarak değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Çalışmada AAS ilaçlar olan ve doping amaçlı olarak da yaygın olarak kullanılan nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate) uygulamasının tavşanlarda bazı plazma lipit parametreleri (kolesterol, HDL ve LDL) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sunulan tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (**10202004**) tarafından desteklenmiştir.

Yüksek lisans tez danışmanım olan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zafer Durgun'a, çalışmalarım süresince her zaman destek veren ve katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Ercan Keskin ve Prof. Dr. Nurcan Dönmez'e, yine laboratuvar çalışmalarının her aşamasında yardımlarını gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, projenin gerçekleştirilmesinde mali desteği sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR **vii**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Endojen Anabolik Androjenik Steroidler (AAS) **1**

1.2. Testosteronun Biyosentezi, Salgılanması ve Etki Mekanizması **1**

1.3. Testosteronun Fizyolojik Etkileri **3**

1.3.1. Kas ve Kemikler Üzerine Etkisi **5**

1.3.2. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi **6**

1.3.3. Elektrolit ve Su Dengesi Üzerine Etkisi **6**

1.3.4. Hemolitik Etkisi **7**

1.3.5. Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi **7**

1.4. Lipid Metabolizması **8**

1.5. Kolesterol **8**

1.5.1. Kolesterolün Fizyolojisi **10**

1.5.2. Kolesterolün Sentezi **10**

1.5.3. Kolesterolün Tipleri ve Taşınması **10**

1.5.4. Kolesterol Vücuttan Atılımı **11**

1.6. AAS İlaçlar ve Kullanım Alanları **11**

1.6.1. Tıbbi Endikasyonları **12**

Androjenik Kullanım Alanları **12**

Anabolik Kullanım Alanları **13**

1.6.2. Sporcularda Kullanımı **13**

1.7. AAS İlaçların Yan Etkileri **16**

2. GEREÇ VE YÖNTEM **20**

2.1. Gereç **20**

2.2. Yöntem **21**

2.2.1. Araştırma Grupları **21**

2.2.2. Örnekleme Zamanları ve Kan Örneklerinin Alınması **21**

2.2.3. Metotlar **21**

2.3. İstatistiki Analizler **21**

3. BULGULAR **22**

4. TARTIŞMA **24**

5. SONUÇ VE ÖNERİLER **29**
6. ÖZET **30**
7. SUMMARY **31**
8. KAYNAKLAR **32**
9.EKLER **38**
9.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı **38**
10. ÖZGEÇMİŞ **39**

SİMGELER ve KISALTMALAR

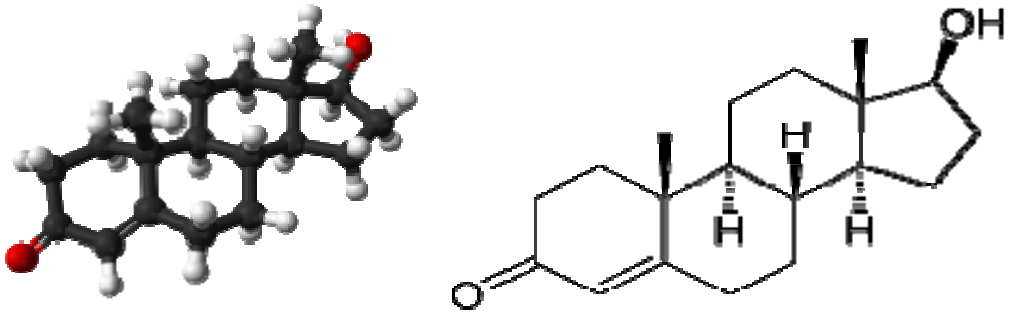
♀	: Dişi
♂	: Erkek
AAS	: Anabolik Androjenik Steroid
ACTH	: Adreno Kortikotropik Hormon
AR	: Adronerjik Reseptör
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
GH	: Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
TBG	: Testosteron Bağlayıcı Protein
HDL	: High Density Lipoprotein
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Luteinize Edici Hormon
SHBG	: Seks Steroidi Bağlayıcı Globulin

1. GİRİŞ

1.1. Endojen Anabolik Androjenik Steroid (AAS)'ler

Testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion, dehidroepiandrosteron (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 daha büyük oranlarda adrenal korteks (2/3) ve testis (1/3) ve çok düşük miktarda ovaryumlardan salgılanmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Mycek ve ark 2001, Kayaalp 2005).



Şekil 1.1. Testosteronun 3B yapısı (Testosteron 2011).

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 böbreküstü bezi korteksinden salgılanırken, dişilerde yumurtalıklardan, çok az bir miktarda da böbreküstü bezlerinden salgılanmaktadır (Dökmeci 2000, Mycek ve ark 2001, Sarıtaş 2008, Lök ve Yalçın 2010, Testosteron 2011).

Testosteronun sekresyonu, adenohipofizden salgılanan "luteinize edici hormon" (LH) tarafından düzenlenmektedir. LH sentez ve salınımı ise "gonadotropin

salgılatıcı hormon" (GnRH) aracılığı ile hipotalamusun kontrolü altındadır ve gerektiğinde testosteron tarafından bir negatif geri bildirim (feedback) mekanizması ile inhibe edilmektedir. Testis ve ovaryumlarda testosteron ve diğer androjenlerin biyosentezi ve salgılanması LH'nın, sürrenal kortekste ise LH+ACTH'ın kontrolü altında gerçekleşmektedir (Ganong 1995, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Mycek ve ark 2001, Sarıtaş 2008). LH'nın leydig hücrelerini uyarması cAMP aracılığı ile olmaktadır. 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 %98-99 oranında ve spesifik olarak SHBG (sex hormone binding globulin), TBG (testosterone binding globulin) ya da TEBG (testosterone estradiol binding protein) adı verilen proteinler ile albümin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunmaktadırlar. Çok küçük bir miktarı (%1-2) da plazmada serbest olarak bulunmaktadır. Testosteronun ekstrasellüler sıvı ve/veya hücrelere geçmeye elverişli olan fraksiyonu plazmada serbest halde bulunandır. Plazma proteinlerine bağlı olan kısmı ise rezervuar görevi yapmaktadır. SHBG'nin testosterona olan afinitesi östrojene olan afinitesinden çok daha yüksektir (Uçar 2001).

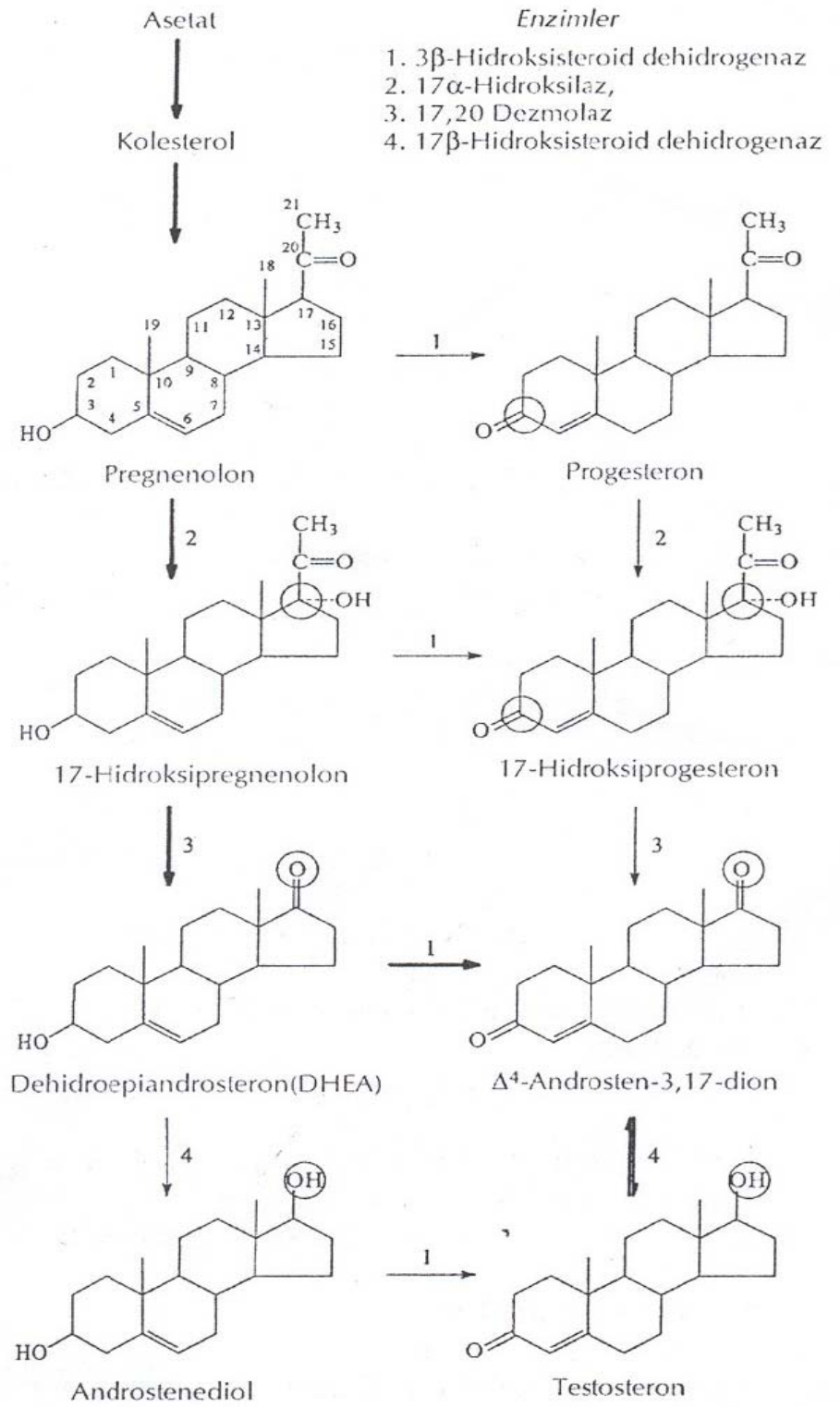
Periferal hedef dokularda testosteronun, 5-hidroksile olmuş aktif metabolitleri, DHT veya aromatize olmuş estradiol'dür (Kalantaridoua ve Calis 2006). Testosteron hedef hücrelerindeki androjenik reseptör (AR)'lere bağlanarak etki göstermektedir. Testosteron'un başlıca hedef dokuları başta penis, erkek cinslik bezleri, sperma kanalları olmak üzere, deri, kemik, kemik iliği, kas, beyin, yağ dokusu ve karaciğerdir. Testosteron özellikle erkek cinslik 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 Fizyolojik 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).

1.3.1. Kas ve Kemikler Üzerine Etkisi

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 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).

1.3.2. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi

Yüksek dozda testosteron enjeksiyonu, bazal metabolizma hızını %15 kadar artırabilmektedir. Yine puberte ve erken erişkin dönemlerinde testislerden salgılanan testosteron, puberte öncesi döneme göre bazal metabolizmayı %5-10 oranında hızlandırabilmektedir. Testosteronun bu etkisi protein anabolizması üzerine etkisinin indirekt sonucu olup, özellikle hücre içi enzim aktivasyonunun artmasından kaynaklanmaktadır (Guyton ve Hall 2001, Gül 2008).

1.3.3. Elektrolit ve Su Dengesi Üzerine Etkisi

Birçok steroid hormon böbreğin distal tübülüslerinde sodyum reabsorpsiyonunu artırabilir. Testosteron da aynı etkiye sahip bir hormondur. Ancak, adrenal mineralokortikoidlerle karşılaştırıldığında, bu etkinin daha zayıf olduğu anlaşılır. AAS'ler sodyumun yanı sıra azotlu maddeler, kalsiyum, potasyum, klor ve

fosfat retansiyonuna ve su rearbsorbsiyonuna da neden olmaktadır. Nitekim puberte sonrası erkeklerde vücut ağırlığına oranla kan ve ekstraselüler sıvı hacmi %5-10 oranında daha fazla bulunmaktadır. Bu nedenle de vücut ağırlığında artma yanında ayak bileklerinde ödeme neden olabilmektedirler (Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005).

1.3.4. Hemolitik etkisi

AAS'ler kemik iliğinde eritropoezi stimüle etmekte ve hematokrit değeri yükseltmektedirler. Ayrıca eritrositlerde 2,3-difosfogliserat düzeyini arttırmakta, dolayısıyla oksijen dissosiyasyonunu kolaylaştırarak dokunun oksijen ihtiyacının karşılanmasında rol oynamaktadırlar. Bunun yanı sıra kan hemoglobin miktarının da artmasına neden olmaktadırlar (Sattler ve ark 1999, Bökesoy ve ark 2000, Bahsin ve ark 2001, Kayaalp 2005, Gül 2008).

Androjenler trombositlerin agregasyonunu hem in vitro hem de in vivo koşullarda artırmaktadırlar. Bu nedenle de kanın koagülabilitesini artırabilmektedirler. Atipik bir androjenik ilaç olan danazol klasik hemofili ve "Christmas hastalığı" olgularında kanda pıhtılaşma faktörleri olan faktör VIII ve faktör IX düzeylerini yükseltmektedir (Kayaalp 2000, Uçar 2001). Bazı androjenik steroidlerin (stanozolol gibi) ise plazmada plazminojeni ve dokularda plazminojen aktivatörünün etkinliğini artırdıkları, ayrıca plazma fibrinojen düzeyi ile bir plazmin inhibitörü olan makroglobulin düzeyini düşürdükleri kaydedilmektedir. Bu nedenle de oral antikoagülanlara karşı duyarlılığı artırabilmektedirler (Kayaalp 2000, Gül 2008).

1.3.5. Lipit metabolizması üzerine etkisi

AAS'ler protein metabolizması yanında lipoprotein metabolizması üzerine de etkilidirler; kanda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyini artırırken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini ise düşürmektedirler. Androjenik etkinliği bulunan sentetik projestinler de lipoproteinler üzerinde benzer etkiye sahiptirler. AAS'lerin sözkonusu etkisi ateroskleroz gelişmesi riskini artırmaktadır (Kutsal 1998,

Uçar 2001, Kayaalp 2005). Premenopozal kadınlara göre erkeklerde HDL kolesterol genellikle düşük; trigliserit, LDL kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol ise yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmaktadır (Urban ve ark 1995, Kayaalp 2005).

1.4. Lipid Metabolizması

Plazma lipidleri nötral yağlar, fosfolipidler ve kolesterol karışımından meydana gelmiş komplekslerdir. Plazmada bu kompleksler plazma proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadırlar (lipoproteinler). Lipoproteinlerin beş tipi vardır;

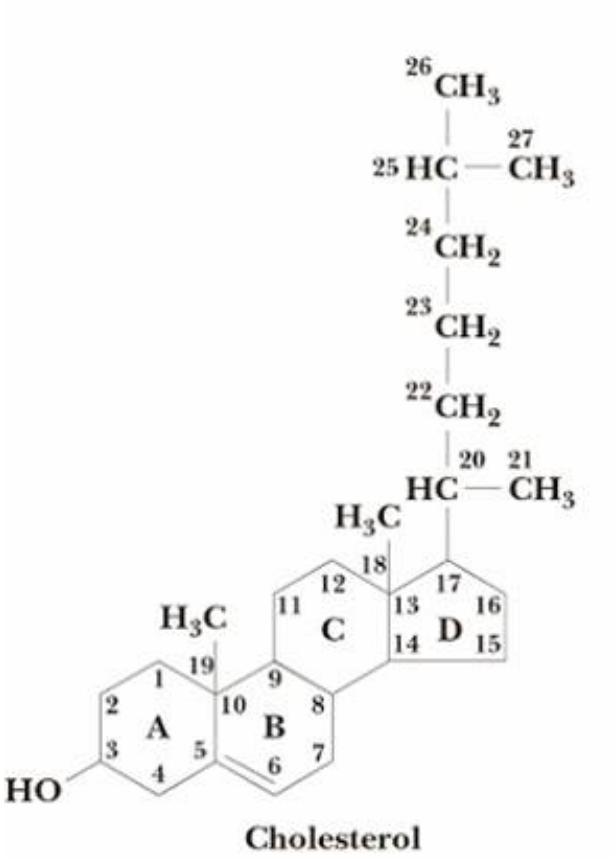
1) Şilomikronlar (chylomicron)
2) Çok aşağı dansiteli lipoproteinler (very low density lipoprotein, VLDL)
3) Orta dansiteli lipoproteinler (indermediate density lipoprotein, IDL)
4) Aşağı dansiteli lipoproteinler (low density lipoprotein, LDL)
5) Yüksek dansiteli lipoproteinler (high density lipoprotein, HDL)

Şilomikronlar 1µm kadar çapa sahip, az miktarda protein ve fosfolipid ile stabilize edilmiş trigliserid zerrecikleridirler. Besinsel triasilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşımaktadırlar. Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinden egzositozis yoluyla lenfe verilmekte ve buradan da kan dolaşımına girmektedirler. Şilomikronların trigliseridleri lipoprotein lipaz tarafından parçalanmakta; açığa çıkan yağ asitleri ve gliserol doku hücreleri tarafından kullanılmakta, fazlası ise yağ dokuda tekrar trigliseritlere dönüştürülerek depo edilmektedir (Noyan 2005).

1.5. Kolesterol

Kolesterol, insan ve hayvanların vücut dokularında bulunan ve kan plazmasında taşınan steroid ve alkol birleşimi bir steroldür. Düşük miktarlarda bitkilerde de bulunmaktadır. Kolesterol ilk defa 1754'te safra taşlarında belirlenmiş olup; bu maddenin ismi Yunanca *chole-* (safra) ve *steros* (katı) sözcükleri ile kimyadaki *-ol* ekinden türetilmiştir (Göncüoğlu 2003, Tayar 2005).

Kolesterol, özellikle hayvansal gıdalarda bulunmakla birlikte vücuttaki kolesterolun çok az miktarı gıda kaynaklıdır. Karaciğerde trigliseritlerden sentezlenebildiğinden, dışarıdan alınması zorunlu bir madde değildir. Vücudun her hücresinde bulunmakla beraber; karaciğer, omurilik ve beyin hücrelerinde yoğunluğu daha yüksektir (Göncüoğlu 2003). Kolesterol, kanda normalden fazla bulunması halinde damar çeperlerinde birikerek damar sertleşmesine (ateroskleroz) yol açabilmektedir. Bazen de safra pigmentleri ile birleşerek safra taşlarının oluşumunda rol oynamaktadır. Kolesterol dokularda serbest ve ester olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Vücuttaki mevcut kolesterolün % 90'ının safra asitlerinin ve % 10'unun da steroid hormonların sentezinde kullanıldığı kabul edilmektedir (Champe ve Harvey 1997, Tayar 2005, Umutlu 2010).



Şekil 1.3. Kolesterolün kimyasal yapısı (Kolesterol 2011).

Kolesterol organizmada pek çok biyokimyasal reaksiyonda yer almasına rağmen özellikle lipoproteinlerin kolesterolü taşıma biçimleri ile kan kolesterol

düzeyi-kalp hastalıkları arasındaki bağlantıdan dolayı bilinmektedir (Kolesterol 2011).

Kolesterol, D vitamini ve çeşitli steroid hormonların öncülüdür. Ayrıca safra asitleri de kolesterolden sentezlenmektedir. Kolesterol hücre zarlarının yapımı için gereklidir. Kolesterol içeren hücre zarları daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korumaktadırlar. Kolesterol, yağların sindirimde rol oynayan safranın sentezlenmesinde kullanılmakta; ayrıca yağda çözünen vitaminlerin (A,D, E ve K vitaminleri) metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Aldosteron, testosteron, östrojen ve progesteron gibi steroid hormonların ve kortizolun sentezlenmesinde görev almaktadır. Diğer yandan kolesterolün sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ve bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde; ayrıca membranlardaki iyon geçirgenliğinde de rol oynadığı kaydedilmektedir (Tayar 2005).

1.5.1. Kolesterolün Sentezi

Kolesterolün çoğu vücutta sentezlenmekte; günlük üretimin %70-75'i karaciğerde trigliseritlerden gerçekleşmektedir. Bunun dışında ince bağırsak, böbreküstü bezleri ve üreme organlarındaki sentezlenme miktarı diğer dokulara kıyasla daha yüksektir. Yaklaşık 70 kg ağırlığındaki bir kişinin vücudunda toplam 35 g kolesterol vardır. Günlük dahili üretim miktarı 1 g, besin yoluyla alınan miktar ise 200–300 mg'dır. Bağırsaklara (safra ve besin yoluyla) giren 1.200-1.300 mg kolesterolün yarısı kana geçmektedir (Umutlu 2010).

1.5.2. Kolesterol Tipleri ve Taşınması

Karaciğerde sentez edilen ve kana salgılanan kolesterol, VLDL veya HDL ile kombine şekildedir. Kolesterol eğer LDL ile kombine olursa “LDL Kolesterol”, HDL ile birleşmiş ise “HDL Kolesterol” adını almaktadır.

Şilomikronlar kolesterol ve trigliseritleri ince bağırsaktan karaciğere taşımaktadır. Bu kolesterolün bir kısmı besin, bir kısmı ise karaciğer kaynaklıdır. Şilomikronlar taşıdıkları lipitlerin bir kısmını vücuttaki dokularda bıraktıktan sonra

karaciğer tarafından alınmaktadırlar. Şilomikronların azaldığı öğün arası dönemlerde ise kolesterolün başlıca kaynağı karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol ve diğer lipitler çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) içinde kana salgılanmaktadır. VLDL'de bulunan trigliserit ve kolesterol hücrelere aktarıldıkça VLDL'in yapısı ve yoğunluğu değişmekte, önce IDL sonra da LDL'ye dönüşmektedir. Bu sürecin sonunda ise kolesterol içeren LDL karaciğer tarafından geri alınmaktadır (Ginsberg 2000, Kolesterol 2006).

Bilindiği gibi kan lipit düzeylerinin dolaşım sistemi hastalıkları ve bu hastalıklara bağlı komplikasyonların gelişimiyle ilişkisi vardır. Kandaki LDL miktarının yüksek olması, bu lipoproteinlerin arter damarlarının çeperlerinde birikmesine yol açmakta; bu da ateroskleroz oluşumunun ilk aşamasını teşkil etmektedir. LDL' nin ana görevi kolesterolü karaciğer dışındaki dokulara taşımaktır. Buna karşılık HDL' nin görevi kolesterolü dokulardan kana taşımaktır. Başka bir deyişle HDL' nin ateroskleroz ve dolaşım sistemi hastalıklarının gelişimi açısından koruyucu, LDL' nin ise kolaylaştırıcı etkisi vardır (Kolesterol 2006, Umutlu 2010)

1.5.3. Kolesterolün Vücuttan Atılımı

Kolesterol karaciğerden safra aracılığıyla bağırsaklara gönderilirken, bir kısmı ise ince bağırsaklar tarafından tekrar geri alınmaktadır. Safra kesesi içinde konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle kristalleşebilmekte ve bu durum safra taşı oluşumuna yol açabilmektedir (Umutlu 2010).

1.6. 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).

1.6.1 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, Isodori 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 major seks steroidinin östrojen olduğu kaydedilmektedir (Falahiti-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).

1.6.2. 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, NİDA 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 yapmaktadır (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, Korkla ve ark (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 ürünlerin içinde de 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 reçetesiz olarak da satılmakta ve bu ilaçların

tanıtım bilgilerinde kötüye kullanımı ile ilgili uyarıcı bilgiler bulunmamaktadır. 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 ancak 10-100 katı düzeylerinde kullanılmaları halinde 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).

1.7. 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 1997, Madea ve Grellner 1998, Kutscer 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 Yerrow 2005).

Steroidlerin kemik iliğinde eritropoietin yapımını artırarak eritrositozise ve ayrıca trombozis oluşumuna yol açtıkları bildirilmektedir (Kutscer 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).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırma projesi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Araştırmada Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 60 günlük 14'ü erkek (♂), 16'sı dişi (♀) toplam 30 adet Yeni Zelanda ırkı tavşandan yararlanıldı. Hayvanlar sağlık kontrolleri yapıldıktan sonra kontrol (7 ♂; 8 ♀) ve deneme (7 ♂; 8 ♀) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tavşanlar deneme süresince standart kafeslerde bulunduruldu.

Hayvanlar çalışma süresince bileşimi Çizelge 2.1'de sunulan standart tavşan yemi ile ad libitum beslendi ve önlerinde temiz su sürekli bulunduruldu.

Çizelge 2.1. Yemin Bileşimi

Yem Maddesi	%
Arpa	20
Mısır	48,8
Buğday Kepeği	10
Soya	10,5
Balık Unu	2
Et Kemik Unu	4
Tuz	0,9
D.Fosfat	0,6
Kireç Taşı	2,8
Methionin	0,2
Vitamin ve Mineral Karması*	0.2

*Ca; % 1.5, P; % 0.8, Na; % 0.35, Mn; 8 mg/kg, Zn; 50 mg/kg,A Vit; 8000 IU/kg, E Vit; 10 mg/kg, K Vit; 1 mg/kg, D Vit; 800 IU/kg,B2 Vit; 3 mg/kg, B12 Vit; 5 mcg/kg

2.2.Yöntem

2.2.1. Araştırma Grupları

Kontrol grubunda yer alan tavşanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Deneme grubunda bulunan her hayvana ise 90 gün süresince düzenli olarak haftada bir gün 10 mg/kg nandrolon (Nandrolone deconate, Deca Durabolin-Organon, 100 mg/ml) ve 10 mg/kg testosteron (Testosterone propionate-Sustanon 250 mg/ml) subkutan olarak uygulandı.

2.2.2. Örnekleme Zamanları ve Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmanın 45. ve 90. günlerinde hayvanların kulak venalarından antikoagülanlı (sodyum sitrat) tüplere alınan kan örnekleri santrifüje edildi. Elde edilen plazmalar analizleri gerçekleştirilinceye kadar -80 C^0 de saklandı.

2.2.3. Metotlar

Plazma örneklerinde total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ticari kit (IL Test^{TM}) kullanılarak otoanalizörde (ILAB 300 Plus, Italy) belirlendi.

2.3. İstatistiki Analizler

Araştırma sonunda tüm gruplara ait parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile gruplar arası farlılıkların önemi Duncan, grup içi farklılıklar Indipendent-t testi ile ve SPSS 10.0 paket programından faydalanılarak belirlendi (SPSS 16.0).

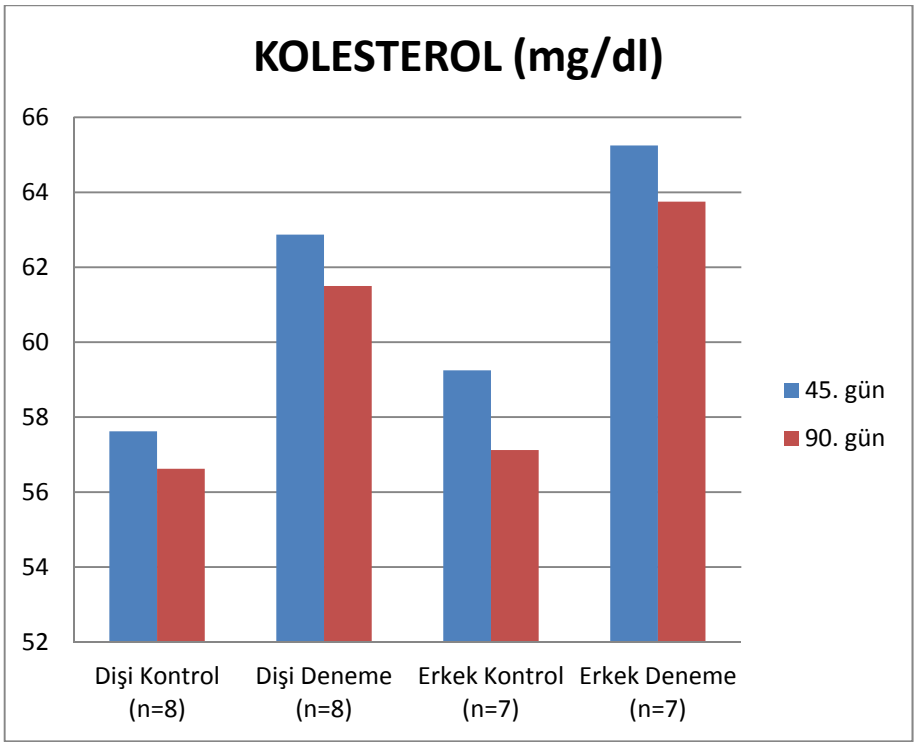
3. BULGULAR

Deneme sonunda belirlenen gruplara ait veriler aşağıda çizelge ve şekiller halinde sunulmuştur.

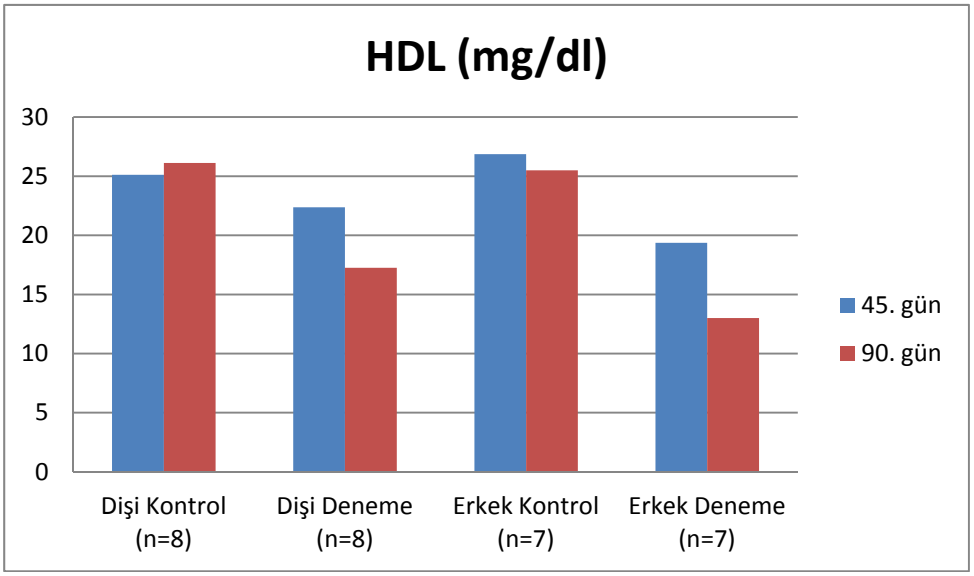
Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki dişi ve erkek tavşanlarda belirlenen plazma kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri (ortalama ± standart hata).

		Kolesterol (mg/dl)		HDL (mg/dl)		LDL (mg/dl)	
Grup	n	45. gün	90. gün	45. gün	90. gün	45. gün	90. gün
Dişi Kontrol	8	57.62 ± 1.91^{B}	56.62 ± 1.48^{C}	25.12 ± 1.48^{AB}	26.12 ± 0.74^{A}	28.87 ± 0.83^{Cb}	31.37 ± 1.48 ^{Ca}
Dişi Deneme	8	62.87 ± 1.43^{AB}	61.50 ± 1.63^{AB}	22.37 ± 0.80^{ABa}	17.25 ± 1.42^{Bb}	33.87 ± 0.95^{ABb}	36.87 ± 0.71^{Ba}
Erkek Kontrol	7	59.25 ± 1.97^{B}	57.12 ± 1.32 ^{BC}	26.87 ±2.81^{A}	25.50 ± 2.09^{A}	31.00 ± 1.71^{BC}	31.50 ± 2.00^{C}
Erkek Deneme	7	65.25 ± 1.91^{A}	63.75 ± 1.67^{A}	19.37 ± 1.93^{Ba}	13.00 ± 0.92^{Cb}	36.25 ± 1.67^{Ab}	44.62 ± 2.48^{Aa}

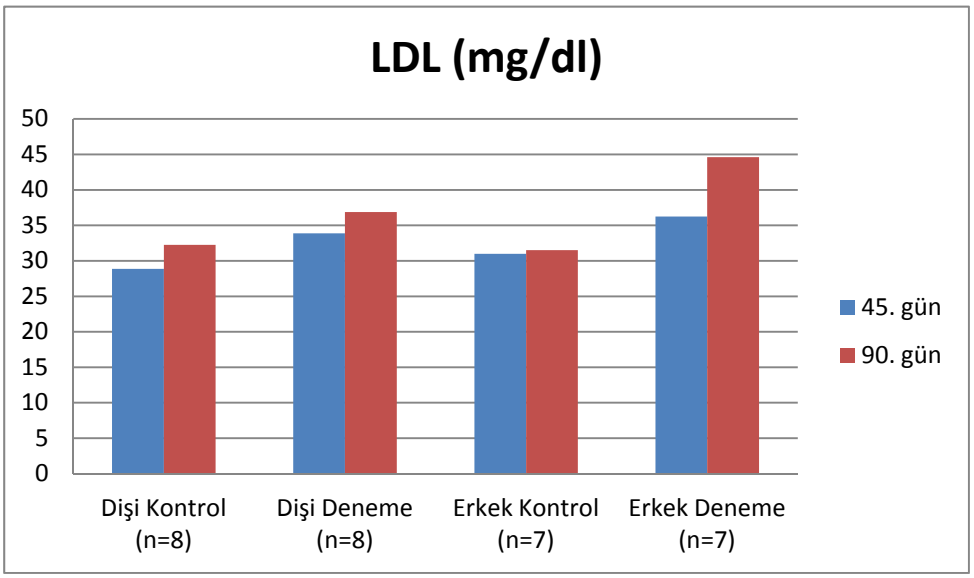
a,b; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arasındaki farklılık önemlidir ($p<0.05$).
A, B, C; Aynı sütunda farklı harfle gösterilen gruplar arası ortalama değerler arasındaki farklılık önemlidir ($p<0.05$).



Şekil 3.1. Araştırma gruplarında 45 ve 90. günlerde belirlenen plazma kolesterol düzeyleri.



Şekil 3.2. Araştırma gruplarında 45 ve 90. günlerde belirlenen plazma HDL düzeyleri.



Şekil 3.3. Araştırma gruplarında 45 ve 90. günlerde belirlenen plazma LDL düzeyleri.

4. TARTIŞMA

İnsan yeryüzünde var olduğu andan itibaren aklını ve fiziki yetenek sınırlarını yeterli görmeyerek daima bunları geliştirmeye çalışmıştır. Bazen bu yeteneklerini geliştirebilmek için de destekleyici bazı maddelere yönelmiş ve bu durum günümüze kadar süregelmiştir. Günümüz itibarı ile destekleyici söz konusu maddelerin başında AAS ilaçlar gelmektedir. Bu ilaçların yasal olup olmadığı ya da sağlığa zarar verip vermediği düşünülmeksizin iradi olarak kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. AAS ilaçlar olan testosteron ve nandrolon, sporcular ve hatta spor ile uğraşmayan bazı kişiler tarafından da yaygın olarak kullanılan doping etkili maddelerdir (Hak ve ark 2002, Kamischke ve ark 2002, Vardar ve ark 2002). AAS ilaçlar tıbbi endikasyonlarının dışında rekabete dayanan, güç gerektiren sporlarda performansı ve egzersize karşı toleransı artırmak, kas zedelenmesi sonrasında protein sentezini hızlandırarak iyileşme sürecini kısaltmak ya da mesleki veya kozmetik amaçlarla fiziksel görünümü güçlendirmek amaçlarıyla kullanılmaktadır (Hendelsman ve Grupta 1997, Bökesoy ve ark 2000, Vardar ve ark 2002, Tamaki ve ark 2003, Kurling ve ark 2005, Şahin ve ark 2006). AAS ilaçların kullanım sıklığı % 0.6 ile % 12 arasında değişmektedir (Kamischke ve ark 2002, Vardar ve ark 2002, Gül 2008). Bu ilaçlar kolaylıkla elde edilebilmekte ve tıbbi tedavi dozlarının 10-100 katı düzeylerinde kullanılabilmektedir (Brower ve ark 1990, Vardar ve ark 2004).

İstenilen etkileri yanında, deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda istenmeyen psikolojik, fizyolojik, morfolojik, morfometrik ve patolojik değişikliklere yol açabildiği de bildirilen AAS ilaçların bilinçsizce kullanılması halinde birçok sistemi olumsuz etkilediği kaydedilmektedir (Forbes ve ark 1993, NIDA 2006, Özdemir ve Gültürk 2008).

Ayrıca makrofajların lipid içeriğini ve monosit adezyonunu artırmaları sonucunda pro-aterojenik etkiye sahip oldukları (McCrohon ve ark 1999, McCrohon ve ark 2000); lipooprotein metabolizmasını etkileyerek kan LDL düzeyini artırırken, HDL düzeyini düşürdükleri, böylece LDL/HDL oranını değiştirdikleri ve trombo-emboli, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler aritmi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve/veya miyokardiyal infarktüs gibi komplikasyonlar ile ani ölüm insidansını artırdıkları bildirilmektedir (Ferenchick

1992, Melchert ve Welder 1995, Korkia 1997, Madea ve Grellner 1998, Kutscer ve ark 2002, Dhar ve ark 2005, Chung ve ark 2007, Furlanello ve ark 2007). AAS ilaçları kullanan bazı sporcularda erken kardiyovasküler olaylar rapor edilmesine karşın aterosiklerozis ile olan bağlantıları hakkında direkt bir kanıt olmadığını ileri süren araştırıcılar da mevcuttur (Fineschi ve ark 2007, Gül 2008).

Çalışmada, sporcular tarafından fiziksel performansı artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan AAS ilaçlardan nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate) uygulamasının tavşanlarda plazma total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada insan, tavşan ve diğer laboratuvar hayvanlarında yapılan araştırmalarda optimal düzey olarak belirlenen nandrolon ve testosteron miktarları göz önüne alınarak, tavşanlara uyarlanan dozlar kullanıldı. Enjekte edilen AAS ilaç dozları canlı ağırlıklar dikkate alınarak belirlendi ve deneme boyunca haftada bir gün subkutan olarak enjekte edildi.

Çalışmada belirlenen plazma kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinin tavşanlar için bildirilen referans sınırlar içerisinde ve/veya bu sınırlara yakın olduğu gözlendi (Yur ve ark 1999, Poyraz 2000, Ammar ve ark 2004, Dönmez ve Keskin 2008, Aydın 2009).

Araştırmada plazma kolesterol düzeyi tüm gruplarda 45. günkü değerlere göre 90. günde azalmakla birlikte; bu azalma istatistiksel önem taşımıyordu.

Plazma kolesterol düzeylerinin her iki örnekleme zamanında da erkek ve dişi deneme gruplarında, kendi kontrol gruplarınınkine göre arttığı; bu artışın (dişilerde 45. günkü örnekleme dışında) ise anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Her iki örnekleme zamanında belirlenen plazma kolesterol düzeyleri erkek kontrol grubunda dişi kontrol grubununkinden, yine erkek deneme grubunda dişi deneme grubununkinden önem arz etmeksizin yüksekti.

Çalışmada plazma HDL düzeyleri açısından her iki cinsiyetin kontrol grupları arasında örnekleme zamanlarına bağlı bir farklılık yoktu. Her iki deneme grubunda ise 90. günde plazma HDL düzeylerinin azaldığı gözlendi ($p<0.05$).

Plazma HDL düzeylerinin her iki örnekleme zamanında ve her iki deneme grubunda kendi kontrol gruplarınınkine göre düştüğü; bu düşüşün (dişilerde 45. günkü örnekleme dışında) anlamlı ($p<0.05$) olduğu belirlendi. Bunu yanı sıra her iki örnekleme zamanında erkek ve dişi kontrol gruplarında birbirlerine yakın değerlerde iken, dişi deneme gruplarınınkine göre, erkek deneme gruplarında düşüktü ve bu durum 90. gündeki örnekleme zamanında önemli bulundu ($p<0.05$).

Araştırmada plazma LDL düzeyleri 45.günküne göre 90. günde tüm araştırma gruplarında artmakla birlikte, dişi kontrol grubu ile deneme gruplarındaki artış anlamlıydı ($p<0.05$).

Plazma LDL düzeylerinin her iki örnekleme zamanında ve her iki deneme grubunda kendi kontrol gruplarınınkine göre arttığı gözlendi ($p<0.05$). Gerek 45. gerekse 90. günlerde belirlenen plazma LDL düzeyleri açısından erkek ve dişi kontrol grupları arasında istatistiksel bir farklılık söz konusu değildi. Buna karşın her iki örnekleme zamanında da erkek deneme grubunun plazma LDL düzeyi, dişi deneme grubununkinden yüksekti ve bu durum 90.gündeki örnekleme zamanında önemli bulundu ($p<0.05$).

Çalışmada vurgulanması gereken hususlardan birincisi; kontrol gruplarınınkine göre, testosteron + nandrolon uygulanan dişi ve erkek deneme gruplarında plazma HDL düzeylerinin azalması, plazma LDL düzeylerinin ise artmasıydı. Çalışmada elde edilen bu bulgu, "AAS'lerin hepatik lipaz aktivitesini arttırdıkları; hepatik lipazın da kan LDL düzeyinin artmasına, HDL düzeyinin ise azalmasına neden olabileceği" ve ayrıca "AAS ilaçların lipoprotein metabolizması üzerine de etkili oldukları, kanda LDL düzeyini yükseltirken, HDL düzeyini düşürdükleri yönündeki bildirimler ile benzerdir (Kutsal 1998, Uçar 2001, Parssinen ve Seppala 2002, Perret ve ark 2002, Ammar ve ark 2004, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

Ammar ve ark (2004)'nın yüksek kolesterollü tavşanlarda 12 hafta boyunca nandrolon ve testosteron uygulaması yaptıkları, ayrıca Obasanjo ve ark (1996)'nın gerçekleştirdikleri araştırmalarda elde ettikleri veriler de bu çalışmada elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

Yine çalışma sonucu elde edilen bulgulara benzer şekilde; pek çok çalışmada (Friedl ve ark 1990, Kamischke ve ark 2002, Urhausen ve ark 2003, Gül 2008, Kaushik ve ark 2009) özellikle testosteron ile HDL arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir. Hipogonadal erkeklerde uzun süreli testosteron tedavisinin HDL seviyelerini düşürdüğü kaydedilmektedir (Kamischke ve ark 2002). Preandropozal dönemdeki erkeklerde testosteronun lipit profilini olumsuz yönde etkileyerek total kolesterol ve LDL seviyelerinde artışa, HDL seviyelerinde ise azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (Gül 2008). Kabakçı ve ark (1999), koroner arter hastalığı olan bir grup erkek hastada serbest testosteron düzeyleri ile HDL arasında negatif, total testosteron düzeyleri ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Yine sex hormonlarının lipit anomalileri ile ilişkisi konusunda yapılan çalışmada (Kaushik ve ark 2009), erkeklerde testosteron ile yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Buna karşın AAS ilaçların uzun süreli ve amaç dışı kullanımlarında risk profilini belirlemek için yapılan bir çalışmada (Urhausen ve ark 2003) total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmezken, HDL kolesterol düzeyi ise belirgin olarak düşük bulunmuştur. Yine "nandrolonun erkek ve kadınlarda lipit profili üzerine etkilerinin belirlenmesi" amacıyla yapılan bir başka çalışmada (Glazer ve Suchman 1994) ise total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde önemli bir değişikliğin gözlenmediği belirtilmektedir. Bu bildirimlerin çalışmada elde edilen bulgulardan farklı olmasının nedeninin; uygulama şeklinden, uygulanan steroid preperatının farklı olmasından, uygulama süresinden ve/veya uygulanan doz miktarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Nitekim bazı araştıcılar (Simon ve ark 1997, Ammar ve ark 2004, Fineschi ve ark 2007) tarafından LDL kolesterol ile trigliserid düzeyleri hakkındaki literatür bilgilerin çelişki arz ettiği kaydedilmektedir.

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda AAS ilaçların farmakolojik ve sup farmakolojik dozlarda kısa süreli kullanılması halinde daha güvenli olacağı ifade edilmektedir. AAS ilaçların 20 haftaya kadar verilmesinin birkaç laboratuar anormalliği dışında (serum HDL değerinin düşmesi, hemoglobinin yükselmesi ve karaciğer enzimlerinin artması) herhangi bir toksisite göstermediği ileri sürülmektedir (Sattler ve ark 1999, Bhasin ve ark 2001, Özdemir ve Gültürk 2008). Nitekim Hartgens ve ark (2004) tarafından vücut geliştirme sporu ile uğraşan sporcularda 6,5 haftalık AAS ilaç uygulaması sonunda sadece HDL' nin düşük olduğu, diğer parametrelerin ise etkilenmediği gözlenmiştir. Yine Urhausen ve ark (2003)'nın eski AAS ilaç kullanıcıları üzerinde yaptıkları bir araştırmada HDL kolesterol düzeyinin, AAS ilaç kullanımı kesildikten sonraki bir yıl içerisinde tekrar normal düzeylere geldiği belirtilmektedirler. Yine AAS ilaçların uzun süreli kötüye kullanımlarının kan hücreleri, yağlar, karaciğer fonksiyonları ve hormonlar üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amacıyla yapılan, vücut geliştirme ve halter sporu ile uğraşan sporcuların denek olarak kullanıldığı başka bir çalışmada (Urhausen ve ark 2003), 8 yıl boyunca AAS ilaç kullananlar ile eskiden AAS kullananlar karşılaştırılmış; sonuç olarak deneme grubunda HDL kolesterol düzeyi belirgin olarak düşük bulunurken, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin her iki grupta da benzer olduğu bildirilmiştir.

Simon ve ark (1997) ise tüm bu literatür bildirimleri ile çalışmada elde edilen bulgulara karşın; gerçekleştirdikleri çalışma sonunda normal testosteron seviyeli gruba göre düşük testoteron seviyeli grupta total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinin yüksek, HDL düzeylerinin ise düşük bulunduğunu bildirmektedirler.

Çalışmada vurgulanması gereken ikinci husus ise her iki örnekleme zamanında erkek deneme grubununkine göre dişi deneme grubunda plazma HDL düzeyinin yüksek, kolesterol ve LDL düzeylerinin ise düşük olmasıydı. Deneme gruplarındaki bu farklılık; nandrolonun, testosterondan daha fazla oranda östrojene dönüşmesinden kaynaklanabilir. Nitekim östrojenlerin hepatik lipaz aktivitesini baskılayarak; HDL seviyesinin artmasına, LDL düzeyinin ise düşmesine neden oldukları bildirilmektedir (Obasanjo ve ark 1996, Perret ve ark 2002, Ammar ve ark 2004, Estrojenler 2011).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmada nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate)'un; tavşanlarda her iki cins üzerinde de plazma HDL ve LDL düzeyleri üzerine önemli ($P<0.05$) etkisinin olduğu, bununla birlikte lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin daha detaylı olarak ortaya konulabilmesi için trigliserit, östradiol, serbest ve total testosteron, testosteron/östradiol oranı, SHBG ve hatta glukoz ve insülin düzeyleri gibi kan parametrelerinin ölçümlerini de içeren daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

Çalışmada elde edilen bulguların, dişi ve erkek tavşanlarda AAS ilaçların özellikle plazma HDL ve LDL kolesterol gibi bazı lipit parametreleri açısından olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermesi ve dolayısıyla AAS kullanıcısı olan sporcularda kalp damar sistemine yönelik riskleri ortaya koyması yönleriyle faydalı olacağı kanısına varıldı.

6.ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nandrolon ve testosteron'un puberta dönemindeki tavşanlarda bazı kan parametreleri üzerine etkisi

Mehmet ÖZSAN

Fizyoloji (Vet) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2011

Bu araştırma, tavşanlara nandrolon ve testosteron uygulamasının bazı kan parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla planlandı. Araştırmada 60 günlük 14'ü erkek (♂), 16'sı dişi (♀) toplam 30 adet Yeni Zelanda ırkı tavşandan yararlanıldı. Hayvanlar kontrol (7 ♂; 8 ♀) ve deneme (7 ♂; 8 ♀) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bütün gruplar deneme boyunca standart tavşan yemi ile beslendi. Kontrol grubunda yer alan tavşanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Deneme grubunda bulunan her hayvana ise haftada 1 gün 10 mg/kg nandrolon ve 10 mg/kg testosteron subkutan enjekte edildi. Uygulama 90 gün boyunca devam etti.

Çalışmanın 45. ve 90. günlerinde hayvanlardan alınan kan örneklerinde total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri belirlendi. Araştırmada kontrol grubu hayvanlarından elde edilen verilerin normal sınırlar içerisinde olduğu görüldü. Araştırmada kolesterol değerleri 90. günde LDL değerleri ise her iki örnekleme zamanında da (45. ve 90. gün) hem dişi hem de erkek deneme gruplarında önemli düzeyde yüksekti ($p<0.05$). HDL düzeyi ise 45. günde dişi deneme grubunda azalma eğilimindeyken bu azalma erkek deneme grubunda oldukça belirgindi ($p<0.05$). 90. Günde ise HDL düzeyindeki azalmanın her iki deneme grubunda da anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Sonuç olarak; nandrolon + testosteron uygulamasının tavşanlarda her iki cins üzerinde de plazma HDL ve LDL düzeyleri üzerine etkisinin olduğu görüldüğü çalışmada elde edilen bulgular, AAS ilaçların olumsuz etkilerinin ortaya konulması bakımından dikkate değer görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kan Lipid Parametreleri; Nandrolon; Tavşan; Testosteron.

7. SUMMARY

Effects of Nandrolone and Testosterone on Some Blood Parameters in Rabbits during Puberty

This study was conducted to determine the effects of nandrolone and testosteron on some blood parameters in rabbits. In this study 60-day-old, healthy, weighing nearly each other, 30 New Zealand rabbits were used. Animals were separated in 2 main groups as control (7 ♂; 8 ♀) and experimental (7 ♂; 8 ♀).

Control and experimental groups were fed with standard rabbit ration. 10 mg/kg nandrolone and 10 mg/kg testosterone was injected subcutaneously to experimental group 1 day of per week. The application was continued for 90 days.

In the plasma samples taken on the 45^{th} and 90^{th} days of the study, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol concentrations were determined. Data from control group were within normal limits in the study. LDL cholesterol levels increased both in female and male experimental groups in each sampling time (45^{th} and 90^{th} days) and total cholesterol levels increased only 90^{th} days ($p<0.05$). On 45^{th} day, HDL cholesterol level was tending to decrease in female experimental group, but this decrease was significantly ($p<0.05$) in male experimental group. Reduction in the level of HDL was also significantly in both experimental groups on 90^{th} day ($p<0.05$).

Consequently, the findings received from the study which resulted in the side effects of nandrolon + testosterone application regarding the parameters, seems important for that it reveals the effects of AAS in puberty.

Key words: Blood Lipid Parameters; Nandrolone; Rabbit; Testosterone.

8. KAYNAKLAR

1. Aitken C, Delalande C, Stanton K. Pumping İron, Risking İnfection? Exposure to Hepatitis C, Hepatitis B and HIV among anabolic–androgenic steroid injectors in Victoria, Australia. Drug and Alcohol Dependence. 2002; 65: 303–8.
2. Aksoy A, Dağoğlu G. 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. 1998; 9(1-2): 17-28.
3. Altınışık M. Hormonlar. www.mustafaaltinisik.org.uk/13-tbl102-0809 Hormonlar-II.ppt. *2011.*
4. Ammar EM, Shehta SA, Hassan MS. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. Pharmacol Res. 2004; 50: 253-9.
5. Aydilek N, Aksakal M. Testosteronun tavşanlarda karaciğer antioksidan sistemi üzerine etkisi. YYU Vet Fak Derg. 2003; 14 (2): 22-5.
6. Aydın C. Deney hayvanları fizyolojisi. HADYEK Eğitim Programı, Bursa. 2009.
7. Alaçam E. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. 3. Baskı. Ankara, Medisan Yayın Evi. 2001; 46-7.
8. Ayköse MG. Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi gören cinsel disfonksiyonlu erkeklerde gonadal fonksiyonların ve testosteron replasman tedavisinin değerlendirilmesi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt ve Arş Hast. Üroloji Kliniği, Doktora Tezi. 2006; 21.
9. Bardin CW. The anabolic action of testosterone. N Engl J Med. 1996; 335: 52-3.
10. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism an adrogen replacement therapy in elderly men. Am J Med. 2001; 110: 563-72.
11. Bahrke MS, Yesalis CE, Wright JE. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone and anbolic- androgenic steroids. Sports Med. 1996; 22(6): 367-90.
12. Bhasin S, Bremner WJ. Clinical Review 85 Emerging ıssues in androgen replacement therapy. JCERM. 1977; 82: 1.
13. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegarı C, Clevenger B, Phillips J, Bunnel T, Tricker R, Shirazi A, Casaburi R. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. N Engl J Med. 1996; 335: 1-7.
14. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement incroases fat free mass and muscle size hypogonadal men. J Clin End Metab. 1997; 82: 407-13.
15. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Phyiol Endocrinol Metab. 2001; 281:E, 1172-81.
16. Boyadjiev NP, Georgia KN, Massaldjieva I, Guerguiev SI. Reversible hypogonadism an azoospermia as a result of anabolic androgenic steroid use a body builder with perronality disorder. JSM and Pshysical Fitness. 2000; 40: 271-4.
17. Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. Farmakoloji Ders Kitabı. 1. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi. 2000; 380-85. 380-5.
18. Brannvall K, Bogdanovic N, Korhonen L, Lindholm D. 19-Nortestosterone influences neural stem cell proliferation and neurogenesis in the rat brain. Eu J Neurosci. 2005; 21: 871-8.
19. Brian LF. Nandrolone. Strathclyde Institute for Biomedical Sciences. Glasgow. UK. 2007; 37: 1-6.
20. Brill KT, Weltman Al, Gentılı A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, Urban RJ, Veldhuıs JD. 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. 2002; 87(12): 5649–57

21. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testostreone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men- a clinical research center study. J Clin Endocrin Metab. 1996; 81: 3469-75.
22. Brower KJ. Anabolic steroids. The Psychiatric Clinics of North America. 1993; 16, 97–03.
23. Brower KJ, Eliopulos GA, Blow FC, Catlin DH, Beresford DH. Evidence for physical and psychological dependence on anabolic androgenic steroids in eight weight lifters. Am J Psychiatry. 1990; 147: 510-2.
24. Brower KJ. Anabolic steroid abuse and depence. Curr Psychiatr Rep. 2002; 4: 377-87.
25. Conacher GN, Workman DG. Violent crime possibly associsted with anabolic steroid use. Am J Psychiatry. 1989; 146: 79.
26. Champe PC, Harvey RA. Biyokimya (Çeviri). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1997.
27. Chung T, Kellehert S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ. Effects of testosterone and nandrolone on the cardiac function: a randomized, placebo- controlled study. Clin Endocrin. 2007; 66: 235-45.
28. Dhar R, Stout W, Lınk MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NAM. Cardiovascular toxicities of performance- enhancing substances in sports. Mayo Clin Proc. 2005; 80 (10): 1307-15.
29. Dökmeci İ. Farmakoloji Temel Kavramlar. Ankara. Nobel Tıp Kitabevi. 2000; 228-68.
30. Dönmez N, Keskin E. The Effects of aflatoxin and glucomannan on some antioxidants and biochemical parameters in rabbits. Acta Vet Beograd. 2009; 58 (4), 307-13.
31. Eryarsoy Turan FF. Tip II diabetes mellituslu hastalarda serum androjen düzeyleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Bölümü. 2006.
32. Estrojenler. http://ogrenci.hacettepe.edu.tr/estojenler.pdf. 2011
33. Evans NA. Local complications of self administered anabolic steroid injections. Br J Sports Med. 1997; 31: 349-50.
34. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. Am J Sports Med. 2004; 32: 534.
35. Falanga V, Greenberg AS, Zhou L, Ochoa SM, Roberts AB, Falabella A, Yamaguchi Y. Stimulation of collagen synthesis by the anabolic steroid Stanozolol. J Invest Dermatol. 1998; 111: 1193-9.
36. Ferenchick GS. The medical problems of homeless clinic patients: A comparative study. J Gen Intern Med. 1992; 294-7.
37. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, Silingordi E, Licata M, Beduschi G, Karch B. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of body builders. Int J Legal Med. 2007; 121: 48-53.
38. Forbes GM, Bramston BA, Collins BJ. Anabolic steroid hepatotoxicity: lessons to be learnt? Aust NZ J Med. 1993; 23: 309-10.
39. Friedl KE, Hannan CJ, Jones RE, Plymate SR. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. Metabolism. 1990; 39: 69-77.
40. Furlanello F, Serdoz LV, Cppato R, Amcroggi LD. Illicit drups and cardiac arrythmias in athletes. Eu J Cardiovascular Pre & Reh. 2007; 14(4): 487-94.
41. Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji. Çev. Edit: A. Doğan, 16. Baskı. İstanbul, Barış Kitapevi/ Appleton and Lange. 1995; 467-71.
42. George AJ. The actions and side effects of anabolic steroids in sport and social abuse. Andrologie. 2003; 13: 354-66.

43. Ginsberg HN. Nonpharmacologic management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol. 2000; 86(12A): 41-5.

44. Glazer G, Suchman AL. Lack of demonstrated effect of nandrolone on serum lipids. Metabolism. 1994; 43(2): 204- 10.

45. Göncüoğlu E. Yumurta tavuklarında kullanılan keten tohumu yağının yumurta kalitesi, yağ asitleri ve kolesterol düzeyine etkileri. Ankara, AÜ Sağlık Bil Enst. Doktora Tezi. 2003.

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

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

48. Hak AE, Witteman JCM, Dejong FH, Geerlings MI, Hofman A. Pols Hap. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotter-dam Study. J Clin Endocrinal Metab. 2002; 87: 3632

49. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BHR. Effects of androgenic-anabolic steroids on lipoproteins and lipoprotein(a). Br J Sports Med. 2004; 38: 253-9.

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

51. Johnson MD, Jay MS, Shoup B, Rickert VI. Anabolic steroid use by male adolescents. Pediatrics. 1989; 83 (6): 921-4.

52. Jorge-Rivera JC, Meintyre KL, Henderson LP. Anabolic steroids ınduce region and subunit speafic rapid modulation of GABA A receptor- mediated currents in the rat forebrain. J Neurophysiol. 2000; 83: 3299-09.

53. Kabakçı G, Yıldırır A, Can I. Relationship between endogenous sex hormone levels, lipoproteins and atherosclerosis in men undergoing coronary angiografi. Circulation. 1999; 92: 221-5.

54. Kafrouni MI, Anders RA, Jerma S. Hepatotoxicity associated with dictory supplements containing anabolic steroids. Clin Gastroenterology and Hepatology. 2007; 5 (7): 809-12.

55. Kalantaridoua SN, Calis KA. Kadınlarda androjen tedavisi. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes TURKISH EDITION. 2006; 1, 3.

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

57. Kamischke A, Heuermann T, Kruger T, von Eckardstein S, Schellschmidt I, Rubig A, Nieschlag E. An effective hormonal male contraseptive using testoterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 530-9.

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

59. Katznelson L, Filkenstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone adminstration in men with acqured hypogonadism. J Clin Endoc Metab. 1996; 81: 4358-65.

60. Kaushik M, Santineni SP, Hunter C. Cardiyovaskuler disease and androgens. Int J Cardiol. 2009; 1-7.

61. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 11. Baskı. Ankara, Feryal Matbaa. 2005; 1126- 29, 1151-7.

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

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

64. Kolesterol. http://www.buldun.com/saglik/611/. (1 Haziran 2006). 2006.

65. Kolesterol. http://tr.wikipedia.org/wiki/Kolesterol. (13 Haziran 2010) 2011.

66. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalance, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. Int J Sports Med. 1997; 18 (7): 557-62.

67. Kuhn CM. Anabolic steroids. Endocrin Society. 2002; 57: 411-34.

68. Kurling S, Kankaanpaa A, Ellermaa S, karlia T, Seppala T. The effects of subchronic nandrolone deconate treatment on dopaminergic and serotonergic neuronal systems in the brains of rats. Brain Res. 2005; 1044: 65-75.

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

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

71. Lök S. Sporda doping amaçlı kullanılan Nandrolonun puberta dönemindeki ratların femur ve humerusu üzerine morfometrik etkisi. Konya, SÜ Sağlık Bil. Enst. Doktora Tezi. 2009.

72. Lök S, Yalçın H. Sporda anabolik androjenik steroidlerin kullanımı. SÜ Beden Eğt Spor Bil Derg. 2010; 12 (3): 176-8.

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

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

75. Marshall-Gradisnik S, Green R, Brenu EW. Anabolic androgenik steroids effects on the immune system: a review. Cent Eur J Biol. 2009; 4 (1), 19-33.

76. McCreary DR, Sasse DK. An exploration of the drive for muscularity in adolescent boys and girls. J Am Coll Health. 2000; 48(6): 297-04.

77. McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors: A sex difference with implications for atherogenesisi. Circulation. 2000; 201: 224-6.

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

79. Mottram DR, George AJ. Anabolic steroids. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol. 2000; 14(1): 55-69.

80. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Farmakoloji. 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2001; 270-71.

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

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

83. Noyan A. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. 15. Baskı. Ankara, Meteksan. 2005.

84. Obasanjo IO, Clarkson TB, Weaver DS. Effect of the anabolic steroid nandrolone deconate on plasma lipids and coronary arteries of female cynomolgus macaques. Metabolism. 1996; 45(4), 463-8.

85. Özdemir E, Gültürk S. Anabolik- androjenik steroidlere karşı fizyolojik ve tıbbi yanıtlar. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008; 28(6), 923-32.

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

87. Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long term health risks in former athletes. Sports Med. 2002; 32(2): 83-94.

88. Perret B, Mabile L, Martinez L, Terce F, Barbaras R, Collet X. Hepaticlipase: structure/ function relationship, synthesis and regulation. J Lipid Res. 2002; 43: 1163-9.

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

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

91. Poyraz Ö. Laboratuvar hayvanları bilimi. Ankara, Kardelen Ofset. 2000.

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

93. Sattler FR, Jaque SV, Schoroder Et.. Effects of pharmacological doses of nandrolone deconate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with human immunodeficiency virus. J Clin End Metab. 1999; 84(4): 1268-76.

94. Schulte HM, hall MU, Boyer M. Domestic violence associated with anabolic steroid abuse. Am J Psychiatry. 1993; 150 (2): 348.

95. Sevin G, Arun M, Üstünses L. Androjenler ve anabolik steroidler. J Internal Med Sci Farma. 2005; 1(35): 78-9.

96. Shuster S. The cause of striae distensae. Acta Derm Venereol Suppl (stockh). 1979; 59 (85): 161-9.

97. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orsaud G, Kremski J, Hully V, Joubert E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 682-5.

98. Sınha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, et al. Testosteroe induced incresse in muscle fiber hypertropy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283: 154-64.

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

100. Street C, Antonio J, Cuallipp D. Androgen use by athletes: a reevaluation of the Hıgalth Risk. Can J Appl Physiol. 1996; 21 (6): 421-40.

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

102. Tamaki T, Shiraishi T, Takeda H, Matsumıya T, Royy RR, Edgerton VR. Nandrolone deconate enhances hypothalamic biogenic amines in rats. Med Sci Sports Exerc. 2003; 35: 32-8.

103. Tayar M. Kolesterol. http://homepage.uludag.edu.tr/~mtayar/kolestrol.htm. (9 Eylül 2011). 2005.

104. Testosteron. http://tr.wikipedia.org/wiki/Testosteron.(19 Nisan 2011). 2011.

105. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, Lipshultz L. The reversibility of anabolic steroid induced azoospermia. J Urology. 1995; 153 (5): 1628-30.

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

107. Umutlu U. Egzersiz ve kan kolesterol tipleri arasındaki ilişki. Konya, SÜ Sağlık Bil Enst. Yüksek Lisans Semineri. 2010.

108. Urban RJ, Bodenburg YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. Am. J. Physiol. 1995; 269 (5): 820-6.

109. Urhausen A, Torsten A, Wilfried K. Reversibilty of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic- androgenic steroid abusers. J Steroid Biochem Molecular Biol. 2003; 84, 369-75

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

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

112. Yates WR. Testosterone in Psychiatry. ARCH Gen PSY. 2000; 57: 155.

113. Yur F, Bayıroğlu F, Baydaş B, Belge F. Hipertiroidizm oluşturulmuş tavşanlarda glukoz, total protein, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinin araştırılması. Van Tıp Derg. 1999; 6(2): 4-7.

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

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

10. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Kahramanmaraş'ta doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kahramanmaraş'ta tamamladı. 1999 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Su Ürünleri Mühendisliği Fakültesine girerek lisans eğitimine başladı ve aynı fakülteden 2004 yılında mezun oldu. 2004-2007 yılların arasında 22. dönem milletvekilliği danışmanlığı yaptı. 2007 yılında Emniyet Genel Müdürlüğü Interpol Daire Başkanlığında polis olarak göreve başladı. 2008- 2009 yılında tekrar 23. dönem milletvekili danışmanı olarak görev yaptı. Halen Interpol'de polis olarak çalışmaktadır.