T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERKEK VE DİŞİ RATLARDA NANDROLON DEKANOAT UYGULAMASININ IL1-β, TNF-α, IL-4, IL-6 DÜZEYLERİ İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİ

Erdal TAŞGIN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU

KONYA-2013

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERKEK VE DİŞİ RATLARDA NANDROLON DEKANOAT UYGULAMASININ IL1-β, TNF-α, IL-4, IL-6 DÜZEYLERİ İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİ

Erdal TAŞGIN

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09-102051 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2013

ÖNSÖZ

Anabolik-androjenik steroid (AAS)'ler testosteronun sentetik türevleridirler. Testosteron ilk olarak 20. yüzyıl başlarında izole edilirken, anabolik steroidler yaklaşık 50 yıldan beri performans artırıcı ilaçlar hakkında yapılan tartışmalarda hep ön sırasında yer almışlardır. Yapılan araştırmalara ve yayınlara göre bu maddeler yasal ya da yasal olmayan yollardan kullanılmaları nedeniyle popülerite kazanmaktadırlar.

Yasal olmayan steroidler, sporcular arasında hız ve güç sağlamak ve kas gelişimini artırmak amacıyla, önemli yan etki oluşturma risklerine rağmen, güçlü bir cazibe merkezi oluşturmaktadır. Günümüzde AAS kullanımının sadece sporcularla sınırlı olmadığı, ergenlik çağındaki gençlerde de sıklıkla kullanıldığı bildirilmektedir. AAS ilaçların sporcularda ve gençlerde kullanım sıklığı % 0.6 ile % 12 arasında değişmekte ve daha vahim olanı da kolaylıkla elde edilebilen bu maddeler, tıbbi tedavi dozlarının 10-100 katı oranında kullanılabilmektedirler. Bu maddeler kullanıldıklarında bağımlılık ve kötüye kullanım, mani ve depresyonu içeren duygu durum bozuklukları, psikoz, saldırgan davranışlar, cinsel istek azalması, uykusuzluk gibi psikiyatrik belirti veya bozuklukların oluşmasına neden olabilirler. Hatta bu ilaçları kullananların beraberinde alkol, kokain, esrar, nikotin gibi maddeleri de sık olarak kullandıkları, riskli davranışlar gösterdikleri, psikoaktif madde bağımlılığı ve kötüye kullanım durumlarının sık görüldüğü, benlik saygılarının düşük olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

AAS ilaçlar içerisinde en sık kullanılan steroidlerden biri de nandrolon dekanoat (ND)' tır. Özellikle anabolik etkisinin oldukça yüksek olması ND'ın tercih edilme oranını da artırmaktadır. Bu steroidlerin özellikle sporcular arasında yaygın kullanımı, sportif müsabakalarda haksız rekabete yol açmakta ve sporun doğasına ters olarak centilmenlik dışı kazanımlar elde edilebilmektedir. Daha da önemlisi kazanma hırsı ve başarının verdiği mutluluk duygusu, sporcular tarafından bu maddelerle ortaya çıkabilecek metabolik yan etkilerin gözardı edilmesine yol açmaktadır ve bir bakıma kullanıcı bu maddelerin bağımlısı haline gelmektedir. Son yıllarda özellikle güç gerektiren sporlarla ilgilenenlerde sıklıkla gözlenen ani kalp krizleri ve ölümlerin nedenleri arasında AAS kullanımının ön sıralarda yer aldığı

bildirilmektedir. Özellikle son 10 yıldaki önemli bilimsel gelişmeler, AAS'in negatif ve pozitif yönlerinin yeniden değerlendirilmesini gerekli kılmıştır.

Bu çalışmada nandrolon dekanoat uygulamasının ratlarda bazı serum sitokin düzeyleri (IL1β, TNFα, IL-4 ve IL-6) ve organ hasar belirteçleri olarak da kullanılan bir kısım parametreler (CRP, ALP, ALT, AST, GGT, LDH ve CK-MB) ile rölatif organ ağırlıkları (karaciğer, dalak, sağ ve sol testis, ovaryum) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sunulan tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından (**BAP-09102051**) desteklenmiştir.

Tez çalışmamın hazırlanmasında yol gösteren, her aşamasında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışmanım sayın Prof. Dr. Seyfullah Haliloğlu'na başta olmak üzere Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve elemanlarına, araştırma süresince sürekli desteklerini aldığım ve verilerin analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Enver YAZAR ve Prof. Dr. Muammer ELMAS'a, Veteriner Fakülesi Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Nagehan ÖZGÖKÇEN, Yrd. Doç. Dr. Sefa LÖK ve Uzm. Avni İLİK ile Arş. Gör. Şükran ARIKAN'a, yoğun çalışma temposu içinde her zaman yanımda olan, sabır ve sebat göstererek desteğini esirgemeyen sevgili eşim Zeynep Taşgın'a projenin gerçekleştirilmesinde mali desteği sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iv

ÇİZELGELER vi

ŞEKİL ve GRAFİKLER vii

1. GİRİŞ 1

1.1. Doğal Anabolik Androjenik Steroid: Testosteron 1

1.2. Testosteronun Etkileri 3

1.3. YapayAnabolik Androjenik Steroidler (AAS) 4

1.3.1. Anabolik androjenik steroidlerin medikal kullanımı 5

1.3.2. Anabolikandrojeniksteroidlerin hatalı kullanımı 6

1.3.3.Anabolik androjenik steroidlerin kullanımının suistimali 7

1.3.4. Anabolik androjenik steroidlerin kullanım yolu 7

1.3.5. Anabolik androjenik steroidlerin etkileri 8

1.4. Nandrolon Dekanoat 9

1.4.1. Nandrolon dekanoatın kullanım amaçları ve yan etkileri 11

1.5. Sitokinler 12

1.5.1. İnterlökin-1 (IL-1) 14

1.5.2. Interlökin-4 (IL-4) 15

1.5.3. İnterlökin-6 (IL-6): 16

1.5.4. Tümor Nekrozis Faktör (TNF): 17

1.6. Organ Hasar Belirteçleri ve C-Reaktif protein (CRP) 17

1.6.1.C-Reaktif Protein (CRP) 18

2. GEREÇ VE YÖNTEM 21

2.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Düzeni 21

2.2. Analizler 21

2.3. İstatistiki Analizler 22

3. BULGULAR **23**

4. TARTIŞMA **28**

5. SONUÇ VE ÖNERİLER **37**

6.ÖZET **39**

7. SUMMARY **40**

8. KAYNAKLAR **41**

9. EKLER **49**

EK A. Etik Kurul Karar.....49

10. ÖZGEÇMİŞ **50**

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Bazı Anabolik ilaçların Anabolik:Androjenik Etki Oranları……9

Çizelge 3.1. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serumsitokin düzeyleri 23

Çizelge 3.2. Nandrolon dekanoatuygulanan erkek ve dişi ratlardaserumrutin biyokimyasal parametre düzeyleri 24

Çizelge 3.3. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif karaciğer ve dalak ağırlıkları. 24

Çizelge 3.4. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif testis ve ovaryum ağırlıkları. 24

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1.1. Testosteronun yapısı. 1

Şekil 1.2. Testosteron sentezi. 2

Şekil 1.3. Testosteron, nandrolon ve nandrolon dekanoatın kimyasal yapısı. 10

Grafik 3.1. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum TNFα , IL1β , IL-6 (pg/ml) C-reaktif protein(mg/ml) düzeyleri 25

Grafik 3.2. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum IL-4 düzeyleri (pg/ml).. 25

Grafik 3.3. Nandrolon dekanoatuygulanan erkek ve dişi ratlarda serum LDH ve CK-MB düzeyleri U/L.. 25

Grafik 3.4. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum ALP, ALT, ASTdüzeyleri U/L 26

Grafik 3.5. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum GGT düzeyleri U/L. 26

Grafik 3.6. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif karaciğer ağırlıkları % g 26

Grafik 3.7. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif dalak ağırlıkları % g. 27

Grafik 3.8. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif testis ağırlıkları % g. 27

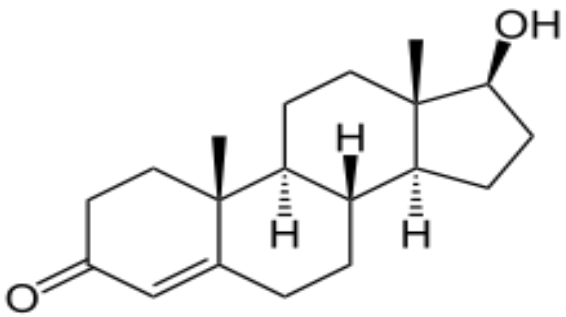
Grafik 3.9. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif ovaryum ağırlıkları %g 27

1. GİRİŞ

1.1. Doğal Anabolik Androjenik Steroid: Testosteron

Erkeklerin anatomik yapıları ve davranışları üzerinde etkili olan ve androjenler olarak tanımlanan hormonlar, testislerin leydig hücrelerinde sentezlenen en önemlisi testosteron olmak üzere androsteron ve dehidroepiandresteron (DHA)'dur (Stryer 1988, Yılmaz 1999).

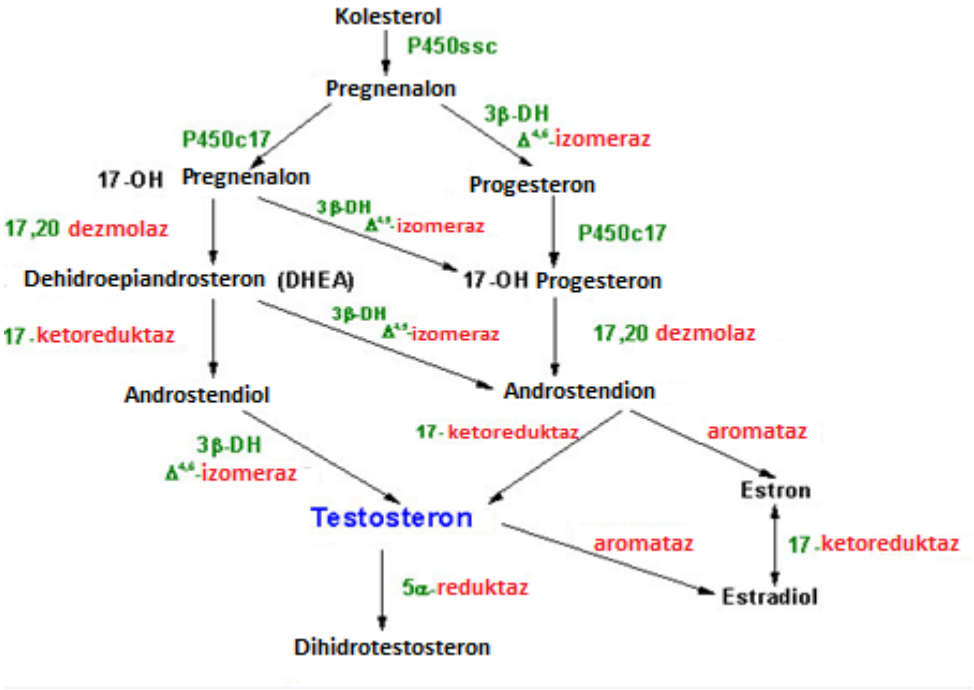
Testosteron sentezi, testis hacminin yaklaşık % 5'ini oluşturan interstisyel kompartman içinde bulunan ve sayıları 500 milyon civarında olan leydig hücrelerinde, enzimatik reaksiyonlar sonucu tüm steroid hormonların ön maddesi ve bir kolesterol türevi olan pregnanolondan gerçekleşir (Litwork ve Schmit 2002, Bagatell ve Bremner 2003). Leydig hücrelerindeki reseptörlerine LH bağlandıktan sonra protein kinaz üzerinden bir etki ile kolesterolün pregnenolona dönüşümü gerçekleşerek androjen sentezi stimüle edilmektedir. Pregnenolondan C17, 20 liyaz sayesinde yan zincir koparılarak dehidroepiandrosteron (DHA) ya da 17-α-hidroksi progesteron üzerinden androstendion oluşturulur. Androstendionun 17-keto grubunun redüksiyonu ile de testosteron sentezlenir. Dehidroepiandrosteron (DHA) dehidrogenaz-izomeraz kompleksinin etkisiyle 5-androstendiole dehidre edilerek testosterona dönüştürülür. Androjenlerin sentezi için gerekli enzimler böbrek üstü bezinde de bulunduğundan böbrek üstü bezi korteksinde sentezlenen dehidroepiandrosteron sülfatize edilerek plazmaya verilir ve testislere ulaştıktan sonra burada testosteron ön maddesi olarak kullanılır (Löffler ve Petrides 1988, Stryer 1988).



Şekil 1.1. Testosteronun yapısı.

Androjenlerin sentez ve salınımlarının inhibisyonu ve stimülasyonu adenohipofiz kaynaklı hormonlar olan luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle

edici hormon (FSH) ile sağlanmaktadır. Bu iki hormonun kontrolü ise hipotalamustan salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) tarafından gerçekleştirilir. LH, testisin leydig hücrelerindeki kendine özgü reseptörlere bağlandıktan sonra, testosteron biyosentezini stimüle ederken, FSH testisin sertoli hücrelerini etkilemektedir. Spermatogenez için sadece FSH etkisi yeterli değildir, bilakis LH etkisiyle leydig hücrelerinde sentezlenen testosteronla birlikte tubulus epitellerini etkilerler (Löffler ve Petrides 1988). Dolaşımdaki testosteron negatif geri etki mekanizması ile hipotalamusdan GnRH salgılanma sıklığını azaltır, bir başka deyişle gonadotropinlerin salınımını inhibe eder (Litwork ve Schmit 2002, Gümüşel ve Kandilci 2005).



Şekil 1.2. Testosteron sentezi (Tsai ve Chen 2006).

Gençlerde pubertadan sonra düzenli olarak salınan testosteronun yaşla birlikte düzeylerinin düştüğü bilinmektedir. Erkeklerde başlıca testisler tarafından üretilen testosteronun, sağlıklı dişilerdeki üretim yeri % 60-70 adrenal bez, % 25-40 ise ovaryum kaynaklıdır ve erkeklerdeki üretimin yaklaşık % 5'i kadardır (Stryer 1988).

Testosteron hedef dokularda doğrudan etkili olabildiği gibi, dihidrotestosteron ve östradiole dönüşerek de etkilerini gösterebilir. Dihidrotestosteron dönüşümünü sağlayan 5-alfa-reduktaz enzimi prostat, deri ve üreme organlarında, östradiol dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi ise yağ dokusu, karaciğer ve beyinde daha yoğundur. Dolaşımdaki testosteron, büyük oranda

albumin ya da seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) olmak üzere proteinlere bağlı olarak taşınır. Dokulara geçen ve androjen reseptörlerine bağlanan kısım ise proteine bağlı olmayan serbest testosterondur. Beyinde korteks, hipofiz bezi, hipotalamus, talamus, amigdala ve beyin sapında da androjen reseptörlerine rastlanmıştır (Stryer 1988).

1.2. Testosteronun Etkileri

Androjenler, erkek seksüel farklılaşması, virilizasyon ve üreme fonksiyonlarının yerine getirilmesi için gerekli hormonlardır. Yaşamın değişik evrelerinde farklı fonksiyonlara sahip olan testosteronun etkilerini androjenik ve anabolik etki olmak üzere iki ana grupta toplamak mümkündür. Testosteron reseptörlerinin vücudun hemen her yerinde eksprese edilebiliyor olması, androjenlerin organizmadaki önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle androjenler, kemik oluşumu, iskelet kası gelişimi, larinks büyümesi, saç uzaması gibi birçok yönde anabolizan etkili hormonlardır. Eritropoezi, seksüel aktiviteyi ve davranışı, hipotalamo-hipofizer etkileşimi stimüle ederler (Wilson 1988, Wilson 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Özdemir ve Gültürk 2008).

Testosteron ve diğer androjenler, protein sentezini artırarak ya da protein ve aminoasitlerin yıkımını azaltarak, nitrojenin yağsız vücut kitlesi içinde tutulmasını sağlayan, büyüme ve gelişmeyi arttıran maddelerdir (Guyton ve Hall 2001, Kuhn 2002, Kayaalp 2005, Gül 2008). Testosteron ve DHA'nin özellikle puberta döneminde kas kitlesinin ve geriliminin artışında rol aldıkları (Kutsal 1998, Kayaalp 2005), düzenli fizik egzersiz yapan yetişkin erkeklerde de kas gelişmesini sağlayabileceği bildirilmektedir (Dökmeci 2000). Testosteron tip I ve tip II kas liflerinde, hem de miyonukleus sayısında artışa neden olmaktadır (Sinha-Hikim ve ark 2002). Aynı zamanda anabolik steroidler 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 (Sinha-Hikim ve ark 2002).

Hipotalamus ve yağ dokusu hücrelerinde aromataz enzimi katalizörlüğünde östradiole dönüşebilen testosteronun (Bökesoy ve ark 2000, Kayaalp 2005), kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin de östradiole benzer olduğu

kaydedilmektedir (Kayaalp 2005). AAS'lerin kemiklerde kalsiyum depolanmasını sağlayarak; kemik uzunluğunu, kalınlığını ve dayanıklılığını (dansitesini) artırdıkları, pubertada epifiz gelişimini hızlandırdıkları ve boy uzamasını maksimum düzeye çıkardıkları bildirilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Ayköse 2006). Ergenlik döneminde söz konusu steroid düzeylerindeki artış, büyüme hormonu (GH) salınımını uyararak dolaylı yoldan da iskelet gelişimi ve olgunlaşmasına katkı sağlamaktadır. Testosteronun kemikler üzerindeki etki mekanizmasına ilişkin gerçekleştirilen in vitro gözlemlerde; androjenik reseptörler aracılığıyla osteoblastik hücrelerin uyarıldığı, osteoklastların fonksiyonunun ise bloke edildiği kaydedilmektedir (Kutsal 1998). Aynı zamanda 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).

Protein metabolizması yanında lipoprotein metabolizması üzerine de etkili olan testosteron, kanda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyini artırırken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini ise düşürmektedir, Hormonun sözkonusu bu etkisi ateroskleroz gelişmesi riskini artırmaktadır (Kutsal 1998, Kayaalp 2005).

Androjenlerin yukarıda kısaca bahsedilen, özellikle iskelet ve kas dokusu gelişimi üzerine anabolizan etkileri, sportif faaliyetlerde sporcuların kas gelişimini ve performanslarını etkilemesi yönünde kullanılabilmiştir. Bu amaçla birçok androjen türevi preparatlar üretilmiş ve anabolik androjenik steroidler olarak piyasaya sürülmüştür.

1.3. Yapay Anabolik Androjenik Steroidler (AAS)

Anabolik androjenik steroid (AAS) ilaçlar, erkeklik hormonu olan testosteronun benzer sentetik türevleridir (Kochakian and Yesalis 2000, Khun 2002). Brown Sequard isimli bir bilim adamı tetosteronun tanımlanmasından yıllar önce, köpek ve kobay testislerinden izole ettiği ekstraktı kendi vücuduna enjekte ederek bu maddeye "canlandırıcı iksir (rejuvenating elixir)" adını vermiştir ve ilk kez 1935 yılında sığır testislerinden izole edilen testosteron'un ilk sentetik türevleri metil testosteron, mestanolon ve metandriol'dür (Schanzer 1996).

Günümüzde 100'den fazla AAS ilaç geliştirilmiştir. AAS ilaçlar ABD'de reçete ile satılırken, bazı ülkelerde kontrolsüz ve yasa dışı olarak satılmaktadırlar. Oksimetalon, oksandrolon, metandrostelon, stanazolol oral olarak, nandrolon dekanoat, nandrolon propiyanat, testosteron sipionat, boldenon andesilenat paranteral olarak en sık kötüye kullanılan AAS ilaçlardır. Bu ilaçların birçoğu, marketlerde reçetesiz satılan diyeti takviye eden ürünlerin içinde de pazarlanmaktadır (Evans 2004).

Türkiye'de ise mesterolon, metalon enathat, oksimetalon, oksabolon sipiyonat, testosteron andekonat, testosteron propiyonat, testosteron dekanoat gibi preparatlar eczanelerde reçetesiz olarak da satılmakta ve bu ilaçların tanıtım bilgilerinde kötüye kullanımı ile ilgili uyarıcı bilgiler yer almamaktadır (Vardar ve ark 2002).

Testosteron türevleri yapılarındaki ester gruplarının farklılığı nedeni ile intramuskuler ve oral verildiğinde oldukça etkili moleküllerdir. AAS'ler hipotalamik-hipofizer eksende gonadotropin salınımını negatif feedback ile inhibe ederek, LH ve FSH düzeylerinde düşmeye yol açarlar. Sonuçta endojen testosteron ve östrodiol düzeyleri azalır. Böylece testislerde atrofi ve sperm üretiminde azalmalara yol açabilir. Bu durumun normale dönmesi ilaç kesildikten aylar sonrasına kadar sürebilir (Schanzer 1996).

AAS'lerin kullanımı medikal kullanım, hatalı kullanım ve suistimal amaçlı kullanım olmak üzere 3 ana gruba ayrılabilir:

1.3.1. Anabolik androjenik steroidlerin medikal kullanımı

AAS'lerin ve testosteronun medikal açıdan kullanımı androjen replasman tedavi (ART) ve farmakolojik androjen tedavisi olarak genellenebilir (Handelsman 2003). Testis ya da hipatalamo-hipofizer kaynaklı hipogonadizm olgularında tedavi amaçlı testosteron propiyonat, enanthat ya da sipiyonat gibi steroidler kullanılabilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000). Bu ilaçlar erkeklerde daha çok puberta öncesi veya sonrası gelişen hipogonadizm ve androjen eksikliği, ereksiyon ve ejakülasyon yetmezliği ile büyüme ve puberta gecikmesi, osteoporoz, anemi ve herediter anjiyo ödem gibi tıbbi endikasyonlarda kulanılmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Hartgens ve Kuipers 2004).

Farmakolojik androjen tedavisi sadece androjen eksikliği gözlenen erkeklerde değil, aynı zamanda kronik hastalıkları olan hastalarda da uygulanabilmektedir. Bu tedavide ana amaç, sadece yaşam kalitesini artırmaktır ve daha çok ana tedavinin yanında destekleyici tedavi olarak tercih edilir (Kayaalp 2005).

Hipofizer cüceliği olan çocuklarda puberta 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 korunmada (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). 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). Bütün bunların yanında, AAS'ler bazı psikiyatristler tarafından majör depresyonun tedavisinde de alternatif ilaç olarak denenmektedir (Pope ve ark 2000).

1.3.2. Anabolik androjenik steroidlerin hatalı kullanımı

AAS'lerin hatalı kullanımı ise daha çok henüz etkinliği kanıtlanmamış durumlarda kullanımı olarak ifade edilebilir (Handelsman 2003). Özellikle erkeklerde yaşlanmayla birlikte düşen testosteron sentezi seksüel disfonksiyona sebep olur. Yaşlanmayla birlikte andropoz adı verilen bu durumda insanlar, bu yetersizliklerin tedavisi yönünde çeşitli arayışlar içine girer. Bu durumda kullanılan AAS'lerin çeşitli kardiovasküler ve prostat bezi rahatsızlıklarına sebep olarak faydadan çok hastaya zarar verdiği görülmüştür (Schanzer 1996).

1.3.3. Anabolik androjenik steroidlerin kullanımının suistimali

AAS'lerin medikal amaçlar dışında kullanımı, suistimal amaçlı kullanım olarak ifade edilebilir (Handelsman 2003). Bu durumlarda AAS'lerin kullanım dozu medikal kullanımın 10-100 katına kadar çıkabilmektedir (Fudala ve ark 2003, Parkinson 2006). Bu kullanım şekli daha çok sportif alanlarda gözlenmekte ve özellikle vücut geliştirme, halter ve atletizm gibi alanlarda yarışmanın yapıldığı günlerde performansı artırabilmek amacıyla kullanılmaktadır (Bhasin ve ark 1996). İllegal olarak bu ilaçların kullanımı gençlerde lise ve yüksek okul çağlarında da yaygınlık göstermektedir (Wroblewska 1997, Haff 2006).

Çalışmaların çoğunda, bu ilaçları kullanma nedeni olarak fiziksel görünümü değiştirmek ve sportif performansı artırmak gösterilmektedir. Beden dismorfik bozukluğu olanlarda da kullanımı olasıdır. Halter sporu yapan ve AAS'leri kötüye kullananların dörtte birinde, çocukluk çağında fiziksel ve cinsel kötüye kullanım olduğu bildirilmiştir. Bu durum, fiziksel görünümü değiştirerek travmaya karşı koyma olarak değerlendirilmiştir. Diğer psikoaktif maddelerin AAS ile birlikte kötüye kullanımı da sık görülmektedir (Schanzer 1996, Hartgens ve Kuipers 2004).

1.3.4. Anabolik androjenik steroidlerin kullanım yolu

AAS'lerin kötüye kullanımında kullanıcıların temel amacı, maksimum etkinin yanında tesbit edilebilme riskinin minimum olmasıdır. Kullanıcılar AAS'i ya yığın halinde ya da piramit oluşturacak şekilde kullanmaktadırlar (Wroblewska 1997, Rahusen ve ark 2004).Yığın şeklinde kullanımda sporcular, AAS'i bir kez oral ya da enjektabl formda almak yerine birden fazla dozda, piramit oluşturma şeklinde başlangıçta düşük dozlarla başlayan kullanım, yavaş yavaş artan dozlarda kullanılmakta ve müsabaka gününe kadar artarak kullanım devam etmektedir (Schanzer 1996, Wroblewska 1997, Haff 2006).

AAS'lerin kullanım yolları da farklılıklar göstermektedir. En çok kullanım şekilleri oral, bukkal, transdermal ve enjeksiyon tarzındadır (Rahusen ve ark 2004, Rhoden ve Morgentaler 2004).

Oral yolla illegal olarak en sık kullanılan AAS'ler metiltestosteron ve floksimesteron hepatotoksisiteye, malign ve bening neoplazmlara neden

olduklarından hekimler tarafından nadiren kullanılmaktadırlar (Rhoden ve Morgentaler 2004).

Skrotal ya da non-skrotal deri yolu olarak ifade edilen kullanım şekli ise transdermal kullanım şekline örnektir. Bunun yanında AAS'lerin jel formları da bulunmaktadır ve bu kullanım yolunun avantajı kullanım kolaylığı ve her zaman ilacın uniform şekilde uygulanabilir olmasıdır. Ancak deride irritasyona yol açması ve emilimin her zaman istenilen düzeylerde olmayışı gibi dezavantajlarıda bulunmaktadır (Rhoden ve Morgentaler 2004).

AAS'lerin yağda çözünebilir ester formları testosteron enanthat ve testosteron sipionat enjeksiyon tarzında kullanılan preparatlardır. Enjeksiyon formunun avantajı kullanımdan sonra maksimum serum seviyelerine ulaşılabilir olmasıdır ancak kullanıcıda uygulama bölgesinde ağrıya yol açması ve medikal kullanımlarda ikinci bir uygulamaya gereksinim duyulması da dezavantaj oluşturur (Rhoden ve Morgentaler 2004).

1.3.5. Anabolik Androjenik Steroidlerin Etkileri

Endokrin Etkileri: AAS'lerin kullanımında endokrin sistemdeki etkileri, erkeklerde plazma testosteron, dişilerde ise plazma FSH düzeylerindeki değişimlerle ortaya çıktığı ifade edilmiştir. AAS karışımlarının TSH, T3, T4 ve serbest T3-T4 düzeylerinde düşüşlerin gözlenebileceği ayrıca troid bağlayıcı globulinin serum düzeylerini de hızlı bir şekilde düşürdüğü, AAS kullanımının bırakılmasının ardından troid bezi serum düzeylerindeki anormalliklerin normal düzeye geldiği bildirilmektedir (Alen ve ark 1985). Plazma kortikosteron, insülin ve adiponektin düzeylerinin de terapödik dozun üzerinde kronik nandrolon uygulamalarından sonra düşmeler gözlendiği belirlenmiştir (Alsiö ve ark 2009).

Seksüel Etkileri: AAS'ler seksüel fonksiyon üzerine farklı etkileri bulunmaktadır. Steroid alımından 24-26 hafta sonra sperm üretiminde ve mortalitede düşmeler gözlenir (Rahusen ve ark 2004, Pope ve Brower 2008). Kullanıcılar AAS kullanımını takip eden 2 ve 3. haftadan sonra libidoda düşüşler hissettikleri gibi testiküler büyüklükte de farklılıklar gözlenebilir (Rahusen ve ark 2004).

Hepatik Etkileri: Oral olarak yüksek dozda AAS kullanımında, ilacın gastrointestinal sistem tarafından absorbe edilerek karaciğere ulaştırılıp metabolize

edilmesinden dolayı, karaciğer dokusunun hasarının daha şiddetli olduğu bildirilmektedir. Yüksek dozda kullanımın ayrıca hepatik inaktivasyona karşı direncin artışına, bu yolla karaciğerde daha büyük harabiyetlere ve kolestatik sarılığa da yol açtığı görülmüştür (Rahusen ve ark 2004).

1.4. Nandrolon Dekanoat

Testosteron esterleri veya alkilleri şeklinde sentetik olarak imal edilen AAS ilaçlar, doğal olanlara oranla daha güçlü ve uzun süreli etkiye ve spesifik özelliklere sahiptir. Bu ilaçlar hem anabolik hem de androjenik etkiye sahip olmakla birlikte anabolik / androjenik etkinlik oranları farklılık göstermektedir (Evans 2004) (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1. Bazı anabolik ilaçların anabolik androjenik etki oranları (Evans 2004).

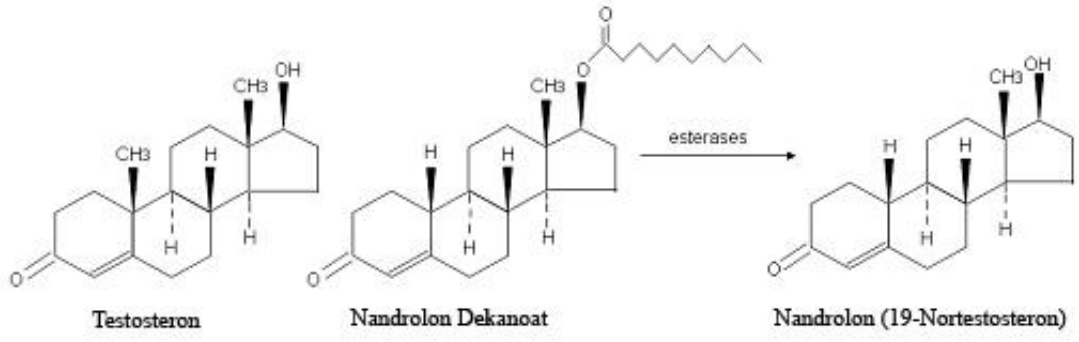
Anabolik Androjenik Steroid	Anabolik Androjenik Oran %
Testosterone, metiltestosteron	1
Metandrostenolon	2-5
Oksimetholon	9
Oksandrolon	10
Nandrolon	10
Stanozol	30

Nandrolon (19-nortestosteron) en çok kullanılan AAS ilaçlar arasında yer almaktadır (Aksoy ve Dağoğlu 1998, Verroken, 2001, Kuhn 2002, Maravelias ve ark 2005). Testosterondan C-19 metil grubunun ayrılması ile oluşturulan nandrolonun kimyasal adı 17β – hidroksi-19-norandrost-4-en-3-on'dur (Furman 2007). Vücutta metabolize edilebilen nandrolon, menapoz sonrası osteoporoz tedavisinde, anemide, aplastik anemide, kronik böbrek yetmezliğinde ve sitotoksik ilaç tedavisinde temel ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Nandrolon endojen olarak fare böbreğinde, at ve domuz testislerinde, maymun plasentasında ve domuz foliküler sıvısında belirlenebilmiştir (Kuhn 2002).

Nandrolon dekanoat (ND) nandrolon ve dekanoik asitin bir konjugasyonudur. ND'ın bu yapısı, kas içi ve deri altı enjeksiyonlarda kullanılabilir olmasını sağlamıştır. Enjeksiyondan sonra ND, bir esteraz aracılığı ile nandrolona hidrolize

olur (Şekil 1.3). İnsanlarda kas içi enjeksiyondan sonra yaklaşık 6 günlük yarılanma ömrüne sahiptir. Etki süresi yaklaşık 3 haftadır (Van der Vies 1993, FASS 2002, Furman 2007). Kimyasal yapısı ve özellikleri aşağıda bildirildiği şekildedir (Evans 2004):

Molekül ağırlığı
428.65 g/mol
Çözünürlük
Suda çözünmez ancak etanol, eter, aseton, kloroform ve yağlarda kolaylıkla çözünebilir.
Yarılanma Ömrü
4.3 saat
Kas içi depo formundan ester formunun salınımı için yarılanma ömrü
Rat: 4.3–5.4 gün / İnsan 6–8 gün
Metabolitleri:
19-norandrosteron, 19-noretiokolanolon, 19-norepiandrosteron
Reseptörleri:
Androgen, Östrogen, Glukokortikoid, Mineralokortikoid



Şekil 1.3. Testosteron, nandrolon ve nandrolon dekanoatın kimyasal yapısı; Nandrolon dekanoat sistemik uygulamaların ardından esterazlar aracılığıyla nandrolona hidrolize edilir (Kindlundh ve ark 2001).

İnsanlarda tavsiye edilen terapödik dozu 0.4 mg/kg/gün ‘dür (Tamaki ve ark 2003). Üremik anemi için reçete edilen dozu haftalık 100-200 mg ve osteoporoz için her 2-3 hafta için 25-50 mg arasındadır (FASS 2002). AAS’leri illegal olarak kullananlar terapödik dozun 10-100 katı yüksek dozlarda kullanmaktadırlar (Brower 1993, Clark ve Fast 1996, Fudala ve ark 2003).

Anabolik steroidler hücre zarından direk geçerek hücre içerisindeki sitoplazmik androjen reseptörlerine bağlanırlar. Androjen reseptöleri nükleeer

reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Bir ligant tarafından bağlanan reseptör, etkisi yönünde fiziksel değişiklere yol açacak olan transkripsiyon ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi etkilerini göstermek üzere hücre çekirdeğine geçer. Her bir AAS'in adrojenik reseptöre bağlanma affinitesi farklılık gösterir ve bu affinite farklılığının her bir AAS'in oluşturduğu değişken etkilerin temelini oluşturduğuna inanılır (Pereira de Jesus-Tran ve ark 2006). Nandrolonun androjen reseptörlerine testosteron metaboliti olan dihidrotestosterondan daha düşük, testosterondan ise daha yüksek bir affinite ile bağlandığı bildirilmektedir (Thompson ve Siiteri 1974, Roselli 1998).

1.4.1. Nandrolon dekanoatın kullanım amaçları ve yan etkileri

Bir çok ülkede farklı isim ve patentle (Anaboline, Elpihormo, Extraboline, Hybolin Deconoate, Jebolan, Nandrolone Dec, Nurezan, Retabolil, Retabolin, Turinabol Depot vs.) 25-200 mg/ml arası dozlarda üretimi yapılmakta olan nandrolon dekonatın enjektabl formu olan Deca-Durabolin 1960'lı yıllarda piyasaya sürülmüştür (Furman 2007).

Kas gücü ve gelişmesini en çok etkileyen ve anabolik etkisi çok güçlü ilaçlardan biri olan Deca-Durabolin, kas hücrelerine etki ederek protein kullanımını arttırır ve androjenik etkisi nispeten düşük bir ilaçtır. Yapılan araştırmalarda Deca-Durabolinin genellikle tendoları güçlendirdiği kadınlarda ise osteoporoz tedavisinde ve protein eksikliği tedavilerinde kullanıldığı bildirilmiştir (Furman 2007).

Bütün AAS'lerin kontrolsüz kullanımı, kardiyovasküler sistem bozuklukları, prostat bezi hastalıkları, lipit metabolizmasında bozukluklar veya insülin duyarlılığı gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır. AAS'ler sporda müsabakalarında performans arttırıcı olarak kullanıldığında ise etik problemlere yol açmaktadır (Bhasin ve ark 1996).

AAS'in en yaygın yan etkileri aterosklerozda artma, hipertansiyon, taşikardi, kardiyak hipertrofi, bozulmuş kardiyak fonksiyonları, ani ölüm, depresyon, sinirlilik, davranış bozukluğu, kas ağrıları, bulantı, kusma, testiküler atrofi, hirsutizm (kıllanma), ses kısıklığı, akne, klitoral hipertrofi, spermatojenez inhibisyonu, erken epifizyal kapanma, dişi fetüsunun virilasyonu ve karaciğer hasarıdır (Casavant 2007, Furman 2007, Marsall-Gradisnik 2009).

Nandrolonun kemik mineral dansitesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmada dişi maymunların overektomi sonrasında, kemik mineral dansitesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Huang ve ark 2002).

Tengstrand ve ark (2006), yaşlılarda nandrolon uygulamasının kemik dokusu ve kalça kırığı tedavisinde olumlu sonuçlar verdiğini, Kindlundh ve ark (2003) ise nandrolonun erkek ratların ön beyin, frontal, parietal ve korteks'inde farklılıklar oluşturduğunu ifade etmiştilerdir.

1.5. Sitokinler

Yangı (inflamasyon) ve kompleks etkileşimleri hakkında ilk bilgiler 20. yüzyılın başlarında ortaya atılmış, Alexis Carrel isimli araştırıcı 1920 yılında lökositlerin yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadıklarını belirlemiştir. Sitokinlerin aktivitelerinden ilk kez söz edilmesi 1926 yılına rastlar ve sitokinlerin lokositlerden salgılanan solubl ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir. Takip eden yıllarda araştırmalar yoğunlaşmış ve 1979'da 2. Uluslar arası çalışma grubu birçok sitokinin sadece tek bir hücreden değil, birden fazla hücreden salgılandıklarını ve immun sistemin değişik hücreleri arasında kompleks etkileşim içinde bulunduklarını vurgulamıştır. Bu nedenle lökositlerden salınan birçok sitokin interlökin olarak adlandırılmaya başlamıştır (Dinarello 2007). Son 20 yılda yapılan çalışmalarda sitokinlerin immun sistem hücreleri dışında fibroblastlar, dendritik hücreler, parietal hücreler, osteoblast, düz kas hücreleri, hepatositler, çizgili kas ve sinir hücresi fonksiyonlarında da önemli düzenleyici görevler üstlendiği ortaya konmuştur. Sitokinlerin etkileri ve işlevleri hakkındaki bilgiler sürekli yenilenerek, her geçen gün farklı bir boyut kazanmaktadır (Uzun ve Ünal 2002).

Hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayan sitokinler, peptit ve glikoprotein yapısında 20-30 kDa arasında molekül ağırlığına sahip moleküllerdir. Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından üretildikleri için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin ya da parakrin şekilde gösterirler (Kuby 1992).

Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın patogenez veya tedavisinde sitokinlerin rolü bulunduğunu ortaya koymaktadır. Yaşam için vazgeçilmez olan ve

organizmanın bağışıklık sistemini düzenleyen sitokinlerin vücuttaki düzeyleri, yaşlanmaya bağlı olarak azalmakta ve sonuçta basit bir enfeksiyondan kansere kadar geniş bir yelpazede bir çok hastalığa duyarlı hale gelinmektedir (Dinarello 2007).

Sitokinlerin kontrol dışı veya aşırı üretimi ile de çok sayıda klinik belirtilerin ortaya çıktığı konusunda bulgular gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin, IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8 gibi bazı sitokinler immün reaksiyonların yanı sıra inflamasyonun başlamasında da önemli rol üstlenmektedirler. Bu nedenle bu sitokinlerin inhibisyonunu sağlayan ajanlar romatoid artrit gibi iltihaplı hastalıkların kontrol ve tedavisinde yararlı olabilmektedir. Son yıllarda TNF inhibisyonu ile kontrollü klinik denemelerde romatoid artrit (Moreland ve ark 1997, Yeğin ve ark 1997) ve Crohn hastalığı (Stephan ve ark 1997) tedavisinde olumlu gelişmeler sağlandığı bildirilmektedir. Bu nedenle sitokinler üzerinde sadece inhibitör veya aktivatör etkinin tek başına fazla bir anlamı bulunmamakta, mümkün olduğu kadar geniş bir bakış açısından değerlendirilme yapılması gerekmektedir.

Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar ve endotelyal hücreler tarafından sentezlenebilen sitokinlerin sınıflandırılmasında ölçütlerden birisi, sitokinlerin sentez yerleridir. Lenfositler tarafından sentezlenenler lenfokin, monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenenler monokin olarak isimlendirilirler. Her ne kadar kimi zaman kargaşaya yol açtığı bidirilse de sitokinler, gösterdikleri biyolojik aktivitelerine göre, proinflamatuvar [TNFα, IL-1β, IL-8, IL-12 ve gamma interferon (IFNγ)] ve antiinflamatuvar (IL-4, IL-10 ve IL-13)sitokinler olarak da sınıflandırılabilmektedir (Wales ve Whoodhead 1999). Önemli stokinlerden biri olan IL-6 ise IL-10 salınımını tetiklemekte bu özelliğinden dolayı hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktadır (Pathan ve ark 2004). Her iki gruba giren stokinler arasındaki denge ve uyumun bozulması zararlı etkiler oluşturabilir (Boscolo ve ark 2008). İki farklı tipe sahip olan TNF (aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreler tarafından sentez edilen TNFα ve T lenfositlerinden salınan TNFβ organizmada meydana gelen yangısal olaylarda ilk olarak uyarılan sitokindir (Özmen ve ark 2006). Daha sonra TNF'yi takiben dolaşıma IL-6 ve IL-1β salınır (Van Deventer ve ark 1990, Thijs ve Hack 1995).Yapılan araştırmalarda çoklu organ

yetmezliklerinde IL-1β ve TNFα'nın ilişkili olduğu saptanmıştır (Parrillo ve ark 1990, Dinarello 1998).

Sitokinlerin en çok kabul gören sınıflandırmalarından birisi de aşağıdaki gibidir:

1. Büyüme faktörleri
2. Lenfokinler (interlökin-1 alfa ve beta, interlökin 2,3,4…)
3. Koloni stimüle eden faktörler
4. Transforme edici büyüme faktörleri
5. Tümör nekroz faktörleri (TNF-α ve β)
6. İnterferonlar (Clemens 1991, Kuby 1992).

1.5.1. İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1α ve β olmak uzere iki alt sınıfı bulunan bu sitokinler monosit, lenfosit ve endotel hücreleri ile mikroglialar gibi immun sistem hücreleri tarafından sentezlenirler. IL-1α ve IL-1β' nın antijenik yapıları farklı olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri aynıdır. Yangı, sepsis, diabet, otoimmun hastalıklar ve osteoporozun oluşumunda etkili olduğu bildirilmektedir (Roitt ve ark 2001).

Monositler hem IL-1α hemde IL-1β üretmelerine karşın daha çok IL-1β üretirlerken, keratinositler daha çok IL-1α üretirler (Clemens 1991, Dinarello 1998). IL-1'in etkili olabilmesi için hücre düzeyinde bulunan reseptörlere bağlanması gerekir. Reseptöre bağlandıktan sonra hücre içinde meydana gelen olayların gelişimi tam olarak bilinmemektedir. Bazı maddeler reseptör düzeyinde veya postreseptör düzeyinde IL-1 ile antagonist etki gösterirler. Bunlar arasında alfa melanosit stimüle edici hormon (α-MSH), transforming growth faktör beta (TGF β) ve kortikosteroidler sayılabilir (Dinarello 1998).

Interlökin 1 hücreler üzerinde daha çok koruyucu etkiye sahiptir ve bu etki kemik üzerinde daha belirgindir. IL-1, T hücrelerinden IL-2 salgılanmasını ve bu hücrelerin yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin sayısınıda arttırarak T hücrelerinin çoğalmasını sağlar ve antijen sunan hücrelerin kapasitesini arttırır. B lenfositleri üzerindeki etkileri ile B lenfositlerinin proliferasyonunu, immünglobulin sentezini ve hücre yüzeyinde immünglobulin reseptörlerinin sayısını arttıran IL-1, lokal nötrofil

infiltrasyonuna, gecikmiş tipte hücresel hassasiyete, fibroplazi ve anjiyogenezise neden olur (Clemens 1991).

IL-1'in derialtı enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra lokal yangısal reaksiyonlar oluşur ve 3-4 saatte maksimuma ulaşır. Yangı bölgesinde önce nötrofiller damar boyunca sıralanır ve endotele yapışırlar (Minbay 1994). IL-1'in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF, prostaglandin, IL-6 ve prokoagülan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal inflamasyon vetromboz oluşur. Düşük dozda IL-1, TNF ile sinerjik etki göstermektedir. IL-1 ve TNF hipotalamusa etki ederek ateş, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadırlar (Opal ve DePalo 2000).

IL-1 hipotalamusa etki ederek kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olarak adrenal korteksten glikokortikoidlerin salınımını sağlar ve bu hormonlar da, IL-1 ve TNF'nin salınımını inhibe eder. Böylece IL-1'in negatif feed-back etkisi ortaya çıkar (Weis ve ark 1989, Roitt ve ark 2001). Hem IL-1, hem de TNF osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik yıkılımının artmasına neden olurken, aynı zamanda osteoblastlardan alkalen fosfatazın salınımını arttırırlar. (Minbay 1994). IL-1, kemik iliği hematopoetik hücrelerine etki ederek hızlı proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşmasına yol açmasının yanında, kemik iliği stromal hücrelerine de etki ederek koloni stimüle edici faktörlerin yapılmasına neden olmaktadır. IL-1, epitel hücrelerinin proliferasyonunu, tip IV kollajen ve interferon beta yapımını arttırır ve bu etkisi ile de antiviral etki gösterir (Baykal ve ark 1998, Roitt ve ark 2001, Dinarello 2007).

1.5.2. İnterlökin-4 (IL-4)

Interlökin 4 (IL-4), aktif T lenfositler ve masthücreleri tarafından sentez edilen anti-inflamatuvar sitokindir. B hücre büyüme faktörü 1 (BCGF-1) veya B hücre uyarıcı faktör 1(BSF-1) olarakta bilinir. 20 kDa ağırlığında olup, kodlayan genler 5. kromozon üzerindedir (Roitt ve ark 2001). Hayvan çalışmalarında akciğer yangısını inhibe ettiği belirlenmesine karşın, akciğer fibroblastlarının proliferasyonunu ve kollajen yapımını arttırma gibi olumsuz etkileri de söz edilmektedir (Speer 1999, Opal ve DePalo 2000). Makrofajların tümör hücrelerine karşı sitotoksisitesini, parazitlere karşı etkinliğini ve doku plazminojen aktivitör yapımı üzerine uyarıcı etkisini arttırır. IL-4'ün hücreler üzerinde oluşturduğu

proliferasyon IL-2'ye bağımlı olmadığından siklosporin-A ile bloke edilemez. IL-4'ün bu özelliklerinin yanında antikoagulan etki de oluşturduğu gösterilmiştir (Minbay 1994, Roitt ve ark 2001).

1.5.3. İnterlökin-6 (IL-6)

İnsan IL-6'sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononukleer hücrelerin kültür süpernatantlarında, B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının amino asit dizisi ortaya konmuştur. IL-6, 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. (Gardlund ve ark 1995, Roitt ve ark 2001). Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir (Baykal ve ark 1998). Interlökin 6, B hücre stimulatör faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır (Clemens 1991). Interlökin 6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü arttırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son döneminde etkili olduğunu gösterir (Clemens 1991, Taylor ve ark 1998).

Hedef hücreye bağlı büyümeyi sağlayarak farklı dokuların büyüme ve gelişimini sağlayan çok fonksiyonlu bir sitokin olan IL-6'nın önemli görevleri arasında, B-hücrelerinin farklılaşması (immunglobulin salınımı), değişik B-hücrelerinde büyümenin uyarılması, hepatik akut faz yanıtın oluşumu, makrofajların ve T-hücrelerinin etkinleşmesi ve nöronal farklılaşma sayılabilir (Oppenheim ve ark 1994). IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki, bunu C-reaktif protein, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitorleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon, yangı ve otoimmun hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteinidir ve karaciğerde interlokin 6'nın

kontrolü altında sentezlenir. Diabetes mellitusun da akut faz yanıt ve IL-6 ile ilişkili olduğu, Tip 2 diyabette sialik asid, α-1 asid glikoprotein, CRP, serum amyloid A gibi akut faz reaktanlarının ve IL-6 düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir (Opal ve DePalo 2000).

1.5.4. Tümor Nekrozis Faktör (TNF)

Biyolojik etkinlik açısından farklı olmayan TNF-α ve TNF-β olmak üzere iki farklı peptitten oluşmuştur. Proinflamatuvar sitokin reaksiyonu ilk olarak IL ve TNF-α salınımı ile başlar. Lokal nötrofilik infiltrasyon, Schwartman reaksiyonu sonucu tümör oluşumu, endojen pirojenik etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nörofili ve anjiogenezise neden olma gibi durumlar TNF'nın işlevleri arasındadır (Opal ve DePalo 2000).

Proinflamatuvar sitokinler içinde en erken salgılanan ve konakçı cevabındaki en güçlü mediatör olan TNF-α'nın sentezi periton ve splenik dokunun monosit, makrofaj ve T hücrelerinde yapılmaktadır. Akut travmaya cevaben TNF-α salınımı hızlı ve kısa sürelidir. Belirgin metabolik ve hemodinamik değişikliklere ve diğer sitokinlerin aktivasyonuna neden olur.TNF-α strese bağlı gelişen kas katabolizması ve kaşeksi ile ilgili esas sitokindir. Ayrıca PGE2, trombosit aktive edici faktör (PAF), glukokortikoitler ve eikanazoitlerin salınımının arttırılmasında rol oynar. Bunun yanında, solunum yollarındaki yangı sürecinde TNFα ve IL-1β salınımı olmakta (O'Leary ve ark 1996) ve proinflamatuvar özellik gösteren bu sitokinler akciğer yangı göstergelerinde artışa sebep olmaktadır (Striter ve Kunkel 1994).

1.6. Organ Hasar Belirteçleri ve C-Reaktif protein (CRP)

Organ yetmezliği hücre içi ve dışı sıvıların organizma tarafından sabit ve dengede tutulmamasıyla (homeostasis) ve damariçi pıhtılaşmaya bağlı olarak dokulara yeterince kan pompalanamamasından kaynaklanan, salınan yangı ürünlerinin (sitokin, serbest oksijen radikalleri) dokular üzerinde oluşturduğu direk hasar sonucunda ortaya çıkar (Prittie 2006, Raghavan ve Marik 2006). İleri enfeksiyonlar sonucunda oluşan ölümlerin büyük oranda organ yetmezliğinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Titheradge 1999). Kreatin kinazın (CK) % 5-30'unu oluşturan ve daha çok kalp kasında bulunan kreatin kinaz-MB (CK-MB) seviyeleri genellikle kardiyak hasarının teşhisinde kullanılmaktadır (Ver Elst ve ark 2000, Brancaccio ve ark 2003). Organizmada enfeksiyonla oluşan proinflamatuvar

sitokinlerin direkt etkisi ile kalpte baskı ve hasar oluşabilmektedir (Titheradge 1999, Rastaldo ve ark 2007, Zhang ve ark 2007). Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP) ve gamma glutamil transferaz (GGT) karaciğer hasarı belirteci olarak kabul edilmekte ve hepatositlerdeki nekroz geliştiğinde kupffer hücrelerinden salınan sitokinler karaciğerde hasar meydana getirmektedirler (Finco 1989, Titheradge 1999, Turgut 2000, Vincent ve ark 2000, Sakaguchi ve Furusawa 2006, Berger ve Chiolero 2007). Ayrıca hücresel nekroz testleri olan ALT ve AST enzimlerinden AST, kas ve böbrek dokusunda mevcuttur. Kas ve böbrek dokularında oluşabilecek hasarlarda serum AST konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir. ALT, sitoplazmik enzim yapısında AST ise sitoplazmada ve mitokondria içinde bulunan bir enzimdir. Serum ALT düzeylerinin AST'den daha yüksek bulunması AST'nin % 60-80' nin mitokondrial formda olması ve hücre membran permeabilitesindeki hasarın daha şiddetli olması ile ilgilidir. Bu sebeple yangısal olaylarda serum ALT düzeyleri daha çabuk yükselmekte ve serum AST düzeylerinden daha yüksek bulunmaktadır (Turgut 2000, Tremlett ve Oger 2004). Kolestatik bir enzim olan (ALP) ise temelde karaciğerdeki safra kanallarını çevreleyen zarlar ve karaciğerin sinozoidal yüzeylerinden kaynaklanmakla birlikte osteoblast, plasenta, ince bağırsak mukozası ve böbrekteki proksimal tubüllerin fırça uçlu kenarlarından da köken almaktadır. Tüm canlı türlerinde ALP düzeyinin artması karaciğerdeki safra akışının bozulması sunucu meydana gelir (Turgut 2000).

Böbrek, iskelet kası, karaciğer, eritrositler ve kalp kasında bol miktarda bulunan LDH düzeyleri (Joseph ve ark 2001, Joseph ve ark 2002) özellikle akut miyokard infarktüsünde ilk 12 saatten sonra artmaya başlar ve bu artış 48-72 saatte en yüksek düzeye ulaşır. Daha sonra 7-10 günde normale döner. Ayrıca karaciğerin akut iltihaplarında, ciddi kas travmalarında, hemolitik anemilerde ve ilerleyici kas atrofilerinde serum LDH düzeyleri artmaktadır (Turgut 2000).

1.6.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Enfeksiyonlar, immünolojik süreçler, doku hasarları ve yangısal olaylara organizma saatler ya da günler sonra sistemik yanıtlar verir. Bu tabloya akut faz yanıtı, ortaya çıkan maddelere akut faz reaktanları adı verilmektedir. Akut faz yanıtının görevi; patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza

indirerek başka patojen girişini engellemek, onarımı başlatarak konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonlarına dönmesini sağlamaktır. Akut faz yanıt, metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir. Bu dönemde serum veya plazma düzeylerinde artışı ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri adı verilmektedir. Bilinen 30'un üzerinde akut faz proteini vardır. Akut faz yanıtı esnasında, bazı akut faz proteinlerinin sentezinde ve plazma düzeyinde artış, bazılarında ise azalmalar görülebilmektedir (Şişman ve ark 2007).

Tüm organizmayı etkileyen yangı olaylarında rol alan ve IL-6 tarafından uyarılarak karaciğerden tarafından salgılanan, immunglobulinlerin reseptörlere bağlanmasını ve fagositozu stimüle eden, bununla birlikte bazı hastalıkların patogenezinde yer alabileceği bildirilen CRP, süregelen yangısal olaylarda kanda düzeyleri artan bir plazma proteindir. CRP, 120 kDa ağırlığında, birbirlerine hidrofop bağlarla bağlanmış beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden, bir prototip "akut faz proteini"dir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde çok yüksek düzeylere ulaşabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diürnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindendir (Black ve ark 2004, Şişman ve ark 2007).

CRP'nin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinliği olan bir akut faz proteini olduğu bildirilmektedir (Black ve ark 2004, Lakoski ve Herrington 2005, Özmen ve ark 2006, Ohsugi 2007). Nötröfil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese cevap olarak salınan sitokinlerden özellikle interlökin -6, interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör-α hepatositlerden CRP sekresyonunu uyarır. Proinflamatuvar etkileri ile komplement sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonunu sağlarken, en önemli rolü antiinflamatuvar etkisidir (Şişman ve ark 2007). Karaciğerden salgılanan CRP'nin yangıdan sonra nötrofilin taşınmasını ve alveoler protein sızıntısını düşürdüğü, bunun sonucunda da akciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir (Heuertz ve ark 1994, Dong ve Wright 1996).

CRP'nin önemli fonksiyonlarından biri de fosfokolin bağlayabilme ve bu şekilde hasar görmüş hücreleri tanıyabilmesidir. Komplement sistemini aktive

edebilen ve fagositik hücrelere bağlanabilen CRP, ayrıca inflamatuvar sitokinleri ve monositlerdeki doku faktörlerini de uyarabilmektedir (Black ve ark 2004).

Son yıllara kadar nonspesifik bir laboratuvar bulgusu olduğu düşünülen C-reaktif protein, enfeksiyon, doku hasarı ve çeşitli yangısal olaylarda hepatik yapımı tetiklenmektedir. Yangıyla karakterize birçok hastalıkta yükselmiş serum düzeyleri, CRP'nin nonspesifik bir yangısal belirteç olabileceğini akla getirmiştir. Günümüzde, CRP'nin kardiyometabolik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Aterosklerozun damarsal bir inflamasyon olduğu görüşü, yaygın olarak kabul görmektedir (Kaptanoğlu ve ark 2000). Aterosklerotik damarlarda bulunması, normal damarlarda bulunmaması, CRP'nin yanlızca basit bir yangı belirteci değil; aynı zamanda plak oluşumu, plak olgunlaşması ve yırtılmasını da içeren aterosklerozun tüm basamaklarında aktif bir rol üstlendiğini göstermektedir (Kaptanoğlu ve ark 1999). Amerika ve Avrupa'da yapılan bir çok prospektif çalışmalarda; dolaşımdaki hs-CRP'nin (yüksek duyarlıklı CRP) sağlıklı kişilerde gelecekte koroner kalp hastalığı (Ridker ve ark 2002, Van Der Meer ve ark 2002, Danesh ve ark 2004, Pai ve ark 2004), hipertansiyon (Blake ve ark 2003, Sesso ve ark 2003), ani kardiyak ölüm (Albert ve ark 2002) ve serebrovasküler hastalıkların (Ridker ve ark 1997, Ridker ve ark 1998, Rost ve ark 2001) önemli bir habercisi olabileceği gösterilmiştir. Hatta, CRP'nin koroner kalp hastalıklarında geleneksel belirteçlerden daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (Ridker ve ark 1998, Ridker ve ark 2000).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Düzeni

Bu tez çalışmasında, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden elde edilen 60 adet 30 günlük Spraque Dawley rat (dişi n:30, 98-125 g, erkek n:30, 108-130 g) kullanıldı. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'nun izni ile (Karar Sayısı: 2009/048) gerçekleştirilen çalışmada *ad libitum* beslenmeye alınan ratlar, her bir kafeste 5 erkek ya da 5 dişi olacak şekilde cinsiyete göre ayrı ayrı yerleştirildiler. Araştırmaya başlamadan önce ratlar, her grupta 20'şer tane olmak üzere, aşağıdaki şekilde gruplara ayrıldılar:

1. Kontrol grubu: periton içi 500 µl serum fizyolojik enjeksiyonu (10 erkek+10 dişi)

2. Fıstık yağı (FY) grubu: Periton içi 500 µl fıstık yağı enjeksiyonu, (10 erkek+10 dişi)

3. Nandrolon Dekanoat (ND) Grubu **:** Periton içi 500 µl 10 mg/kg Canlı Ağırlık, fıstık yağında dilüe edilmiş Nandrolone Decanoate® Enj, (Norma Hellas SA, Menandrou, Yunanistan), (Andrade ve ark 2008). (10 erkek+10 dişi).

Yukarıda oluşturulan gruplarda elde edilen parametreler cinsiyetlere göre ayrı ayrı değerlendirilerek her biri için iki alt grup oluşturulmuştur. Toplam 4 hafta devam eden çalışmada yukarıda belirtilen enjeksiyonlar her gruba 5 gün ve izleyen 2 gün ara verilerek gerçekleştirilmiştir.

Araştırmada ayrıca çalışmanın başlangıcından itibaren ratların haftalık canlı ağırlıkları da hassas terazi (Ohaus CS 200 Compact scala, Meksika) ile belirlenerek ağırlık ortalamaları kaydedilmiş, bu ortalamalar nandrolon uygulamalarında dozun tekrar hesaplanmasında kullanılmıştır.

2.2. Analizler

Denemenin sonunda, ratların kalplerinden kan alınarak elde edilen serumlardan gerekli biyokimyasal parametreler ölçülmüştür. Serum IL-1β, TNF-α, IL-6 ve IL-4 kitler aracılığı ile (Biosource rat kitleri, California, ABD) ELISA yöntemi kullanılarak belirlenirken, CRP, ALP, ALT, AST, GGT, LDH ve CK-MB düzeyleri otoanalizör'de (Ilab 300 Plus, Milano, İtalya) belirlenmiştir.

Kalpten kan alımı ile ötenazi yapılan ratların karaciğer, dalak, testis (sağ-sol) ve ovaryum ağırlıklarıyla canlı ağırlıklarına oranları hesaplanarak rölatif organ ağırlıkları % g olarak hesaplanmıştır.

2.3. İstatistiki Analizler:

Verilerin istatistiki değerlendirilmesinde SPSS 13,0 (SPSS 13,0 for Windows/ SPSS® Inc, Chicago, USA) paket programı kullanılarak sonuçlar mean±SE olarak verildi. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmalarında ANOVA ve Duncan testi uygulandı. Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmada ise bağımsız t testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma sonucunda elde edilen kontrol ve deneme gruplarındaki serum sitokin düzeylerinin erkek ve dişi kontrol gruplarında ölçüm sınırlarının altında olduğu gözlenirken**,** TNF-α ve IL-4 düzeylerinde FY ve ND grupları arasında istatistiki olarak bir farklılık belirlenememiştir. IL-1β ve IL-6 düzeylerinin ise erkek ratlarda nandrolon uygulanan gruplarda, fıstık yağı grubuna göre oldukça düşük olduğu, dişilerde ise bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum sitokin düzeyleri, mean±SE

Parametre	Kontrol Dişi	Kontrol Erkek	FY Dişi	FY Erkek	ND Dişi	ND Erkek
TNFα pg/ml	BLD	BLD	5,39±1,28 [a]	5,78±1,42 [a]	4,96±0,58 [a]	6,25±1,16[a]
IL-1β pg/ml	BLD	BLD	8,60±1,82[b]	31,6±9,92 [a]	11,7±1,77 [b]	8,74±1,41[b]
IL-6 pg/ml	BLD	BLD	25,5±1,51[b]	47,1±8,75 [a]	34,9±2,57[ab]	32,3±1,63[b]
IL-4 pg/ml	BLD	BLD	0,33±0,02[a]	0,30±0,01[a]	0,32±0,03[a]	0,61±0,37[a]

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan önem arz eder ($p<0,05$), BLD: Ölçüm sınırlarının altında

Serum CRP ve özellikle karaciğer ve kalp hasarını oluşturan bir kısım enzimlerin serum düzeyleri ise Çizelge 3.2'de verilmiştir. Serum CRP düzeyleri kontrol ve fıstık yağı gruplarında benzerlik gösterirken, nandrolon uygulanan grupta düzeylerin yükseldiği görülmüştür. Ayrıca CRP düzeylerinde erkek ratların düzeylerinin dişilerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İncelenen enzimlerden ALP, ALT ve AST düzeylerinde ise gruplar arasında bir farklılığa rastlanmazken, GGT, LDH ve CK-MB düzeylerinin nandrolon uygulanan gruplarda en yüksek olduğu, fıstık yağı grubunda da nandrolon grubuna göre düşük olan düzeylerin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Deneme sonunda tüm gruplardaki karaciğer, dalak, testisler ve ovaryumun rölatif ağırlıkları Çizelge 3.3 ve 3.4'te verilmiştir. Karaciğer ve dalak ağırlıklarında nandrolon verilen gruplarda kontrol grubuna oranla düşüşler olduğu, ayrıca sağ ve sol testis ağırlıkları artarken, ovaryum ağırlıklarında değişikliğe rastlanmadığı görülmüştür.

Çizelge 3.2. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum rutin biyokimyasal parametre düzeyleri, mean±SE

Parametre	Kontrol Dişi	Kontrol Erkek	FY Dişi	FY Erkek	ND Dişi	ND Erkek
CRP,mg/ml	40,6±1,73^{c}	40,9±2,10^{c}	49,7±7,73^{c}	50,5±3,56^{c}	71,6±5,51^{b}	88,4±5,69^{a}
ALP,U/L	443±21,5	428±61,3	418±40,2	427±48,9	528±42,4	522±42,3
AST,U/L	136±13,7	146±14,1	184±25,5	187±34,9	186±17,5	191±17,6
ALT,U/L	100±21,8	81,6±5,77	79,6±6,59	86±18,1	86,8±4,44	89,0±9,55
GGT,U/L	3,30±0,30^{cd}	2,20±0,29^{d}	3,50±0,65^{cd}	4,20±0,72^{bc}	6,20±0,82^{b}	8,50±1,41^{a}
LDH,U/L	805±172^{c}	665±101^{c}	1093±101^{b}	1194±158^{b}	1702±119^{a}	1821±81,9^{a}
CKMB,U/L	843±185^{b}	868±207^{b}	1177±410^{ab}	1208±462^{ab}	1757±322^{a}	1761±199^{a}

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan önem arz eder ($p<0,05$)

Çizelge 3.3. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif karaciğer ve dalak ağırlıkları %g, mean±SE.

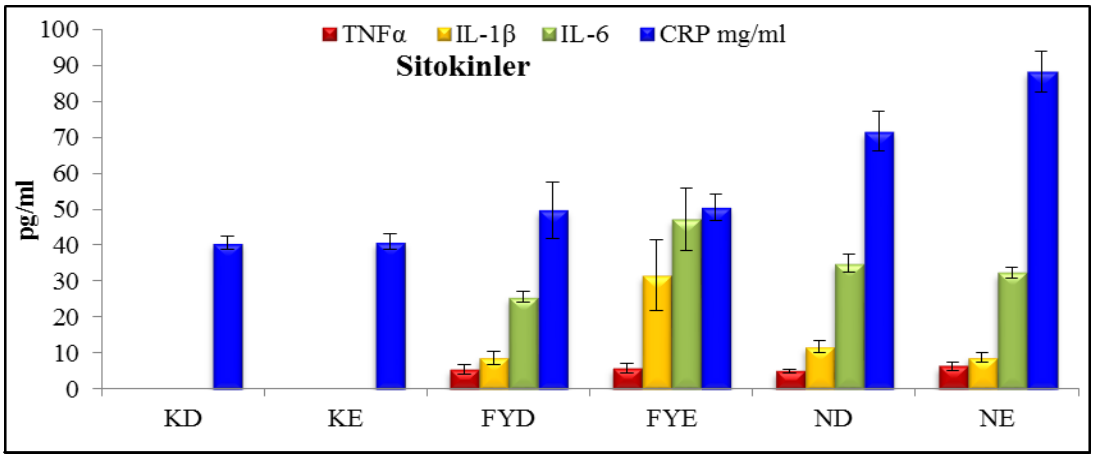
Parametre	Kontrol Dişi	Kontrol Erkek	FY Dişi	FY Erkek	ND Dişi	ND Erkek
Karaciğer % g	4,67±0,10^{a}	4,35±0,10^{b}	4,29±0,11^{b}	4,21±0,08^{bc}	4,28±0,06^{b}	3,96±0,06^{c}
Dalak % g	0,38±0,01^{a}	0,34±0,01^{b}	0,33±0,01^{b}	0,26±0,01^{c}	0,25±0,01^{c}	0,20±0,06^{d}

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan önem arz eder ($p<0,05$)

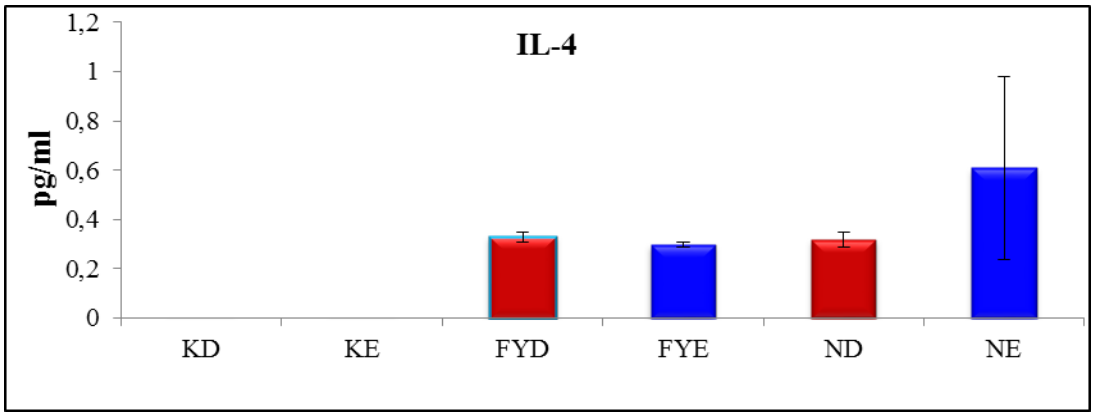
Çizelge 3.4. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif testis ve ovaryum ağırlıkları %g, mean±SE.

Parametre	Kontrol	FY	ND
Rölatif sol testis % g	0,76±0,04^{b}	0,98±0,05^{ab}	1,16±0,05^{a}
Rölatif sağ testis % g	0,76±0,03^{b}	0,95±0,07^{ab}	1,12±0,05^{a}
Rölatif ovaryum % g	0,03±0,01^{a}	0,03±0,01^{a}	0,03±0,01^{a}

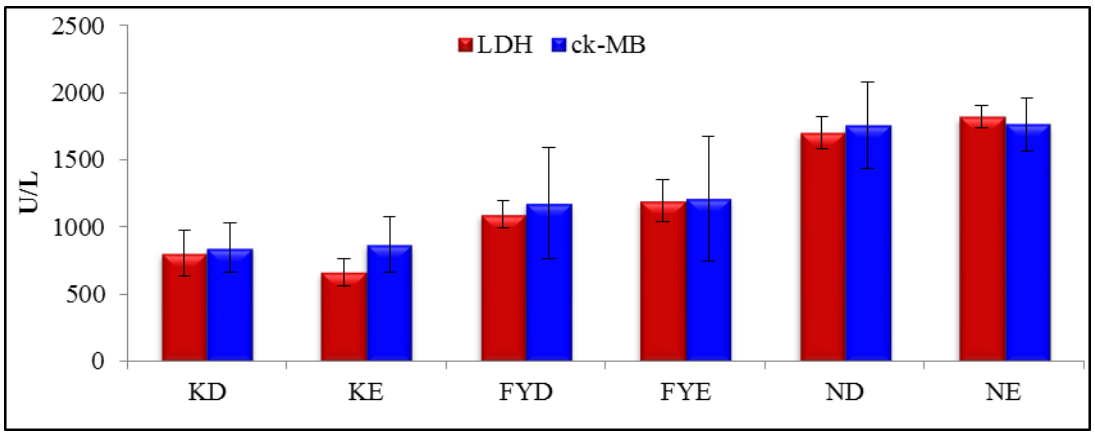
a, b, c: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan önem arz eder ($p<0,05$)



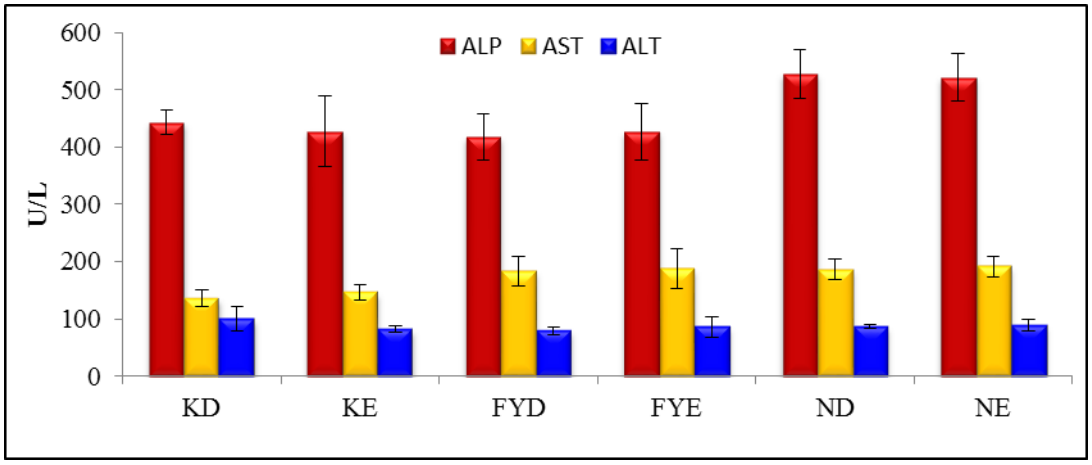
Grafik 3.1. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum TNFα, IL1β, IL-6 (pg/ml) C-reaktif protein(mg/ml) düzeyleri, (KD: Kontrol dişi, KE:Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



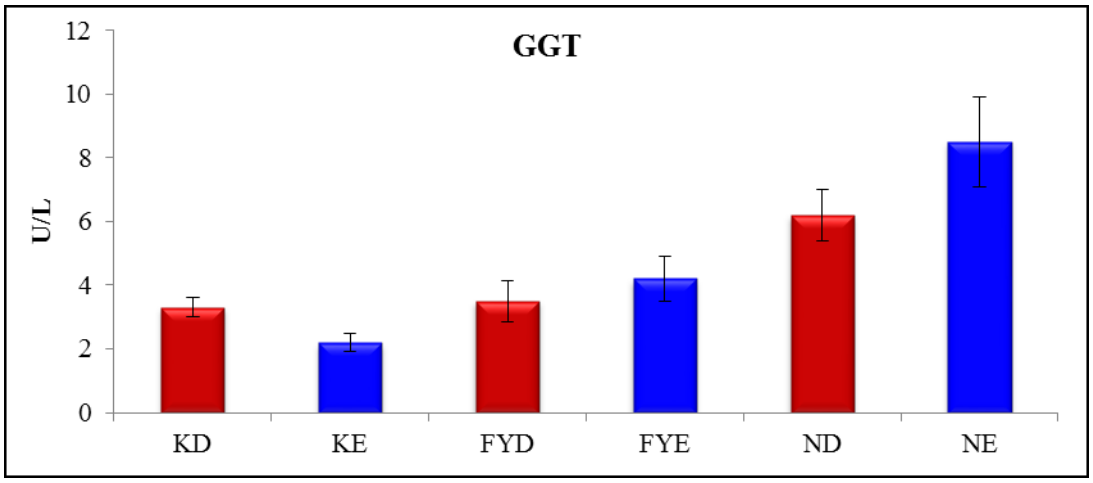
Grafik 3.2. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum IL-4 düzeyleri (pg/ml). (KD: Kontrol dişi, KE: Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



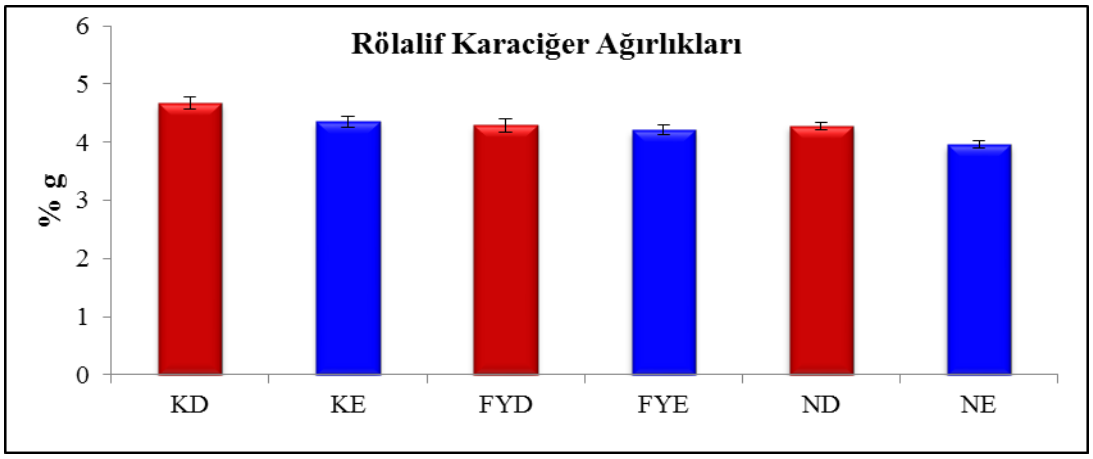
Grafik 3.3. Nandrolon dekanoatuygulanan erkek ve dişi ratlarda serum LDH ve CK-MB düzeyleri U/L.(KD: Kontrol dişi, KE: Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



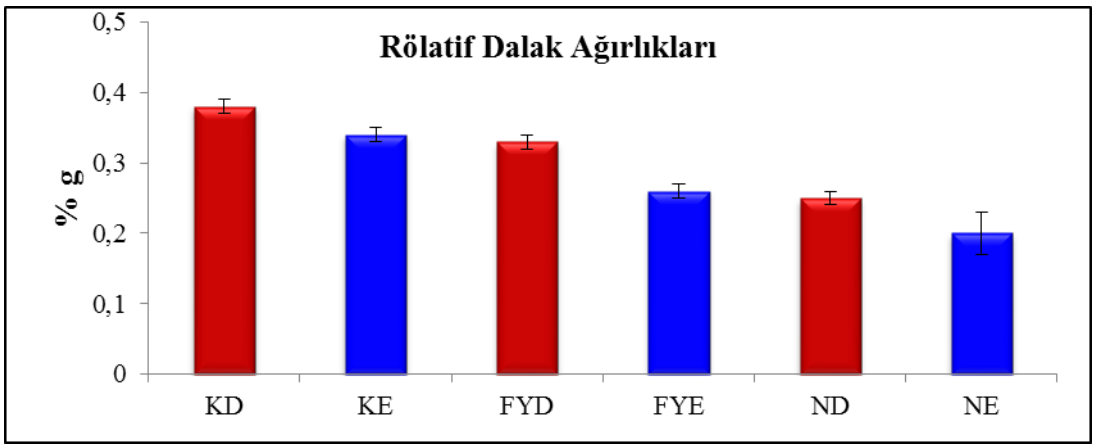
Grafik 3.4. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum ALP, ALT, ASTdüzeyleri U/L (KD: Kontrol dişi, KE: Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



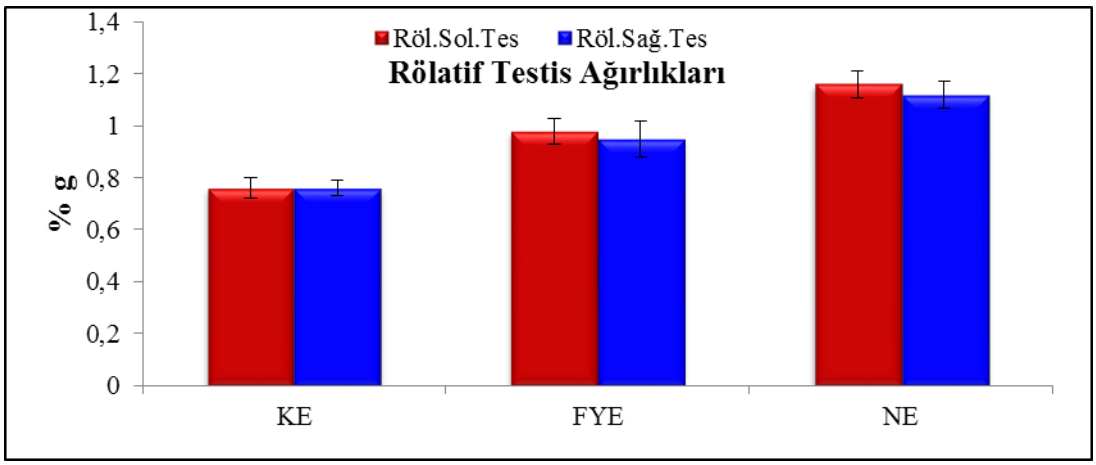
Grafik 3.5. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda serum GGT düzeyleri U/L(KD: Kontrol dişi, KE: Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



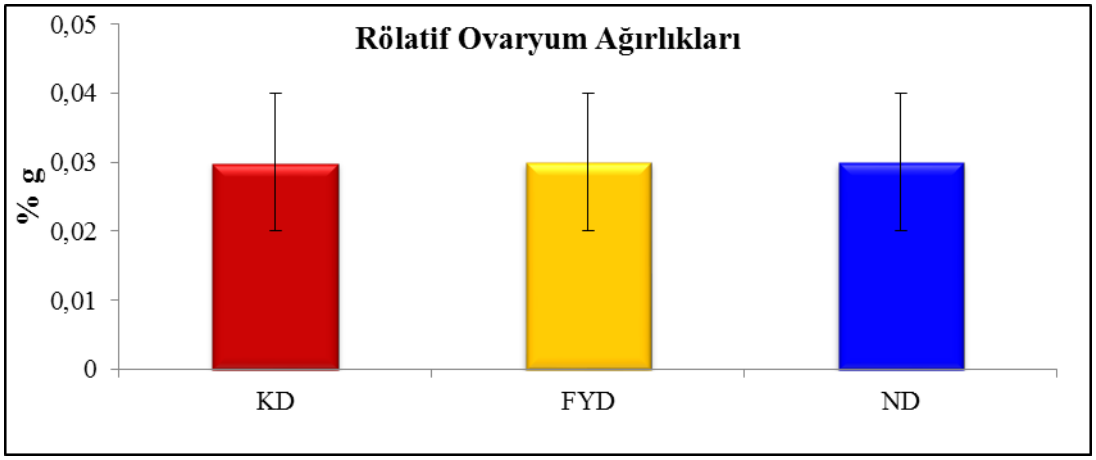
Grafik 3.6. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif karaciğer ağırlıkları, %g (KD: Kontrol dişi, KE: Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



Grafik 3.7. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif dalak ağırlıkları, %g(KD: Kontrol dişi, KE: Kontrol erkek, FYD: Fıstık yağı dişi, FYE: Fıstık yağı erkek, ND: Nandrolon dişi, NE: Nandrolon erkek).



Grafik 3.8. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif testis ağırlıkları %g (KE: Kontrol erkek, FYE: Fıstık yağı erkek, NE: Nandrolon erkek).



Grafik 3.9. Nandrolon dekanoat uygulanan erkek ve dişi ratlarda rölatif ovaryum ağırlıkları%g (KD: Kontrol dişi, FYD: Fıstık yağı dişi, ND: Nandrolon dişi).

4. TARTIŞMA

Eşit şartlarda mücadele etmek sporun en önemli niteliklerinden biridir. Ancak sporla ilgilenen kişiler ve özellikle de atletler performanslarını artırmak amacıyla çeşitli sentetik ajanları kullanabilmekte ve bu durum sporun doğasına aykırı olarak haksız rekabete yol açmaktadır. Bu tür maddelerin önemli bir kısmını anabolik androjenik steroidler oluşturur. Testosteron hormonunun sentetik türevleri olan bu maddeler hekimlikte tedavi amacıyla da özellikle büyüme geriliği, bazı hemolitik rahatsızlıklar ve osteoporoz gibi alanlarda kullanım alanı bulmasına karşın, olası yan etkileri kullanıcılar tarafından gözardı edilmektedir. Halbuki bu konuda yapılan birçok çalışmada, bu maddelerin endokrinolojik, hepatik, kardiovasküler ve davranışsal bazı bozukluklara yol açtığı bildirilmektedir. Bu ilaçların kullanımının yasak olmasına karşın, sportif müsabakalar dışında özellikle orta ve yüksek öğretim çağındaki gençlerin de bu tür maddelere ilgi duymaları, durumu daha da önemli hale getirmektedir. Anabolik androjenik steroidlerin yukarıda adı geçen yan etkilerinin dışında daha birçok sistem ve doku üzerinde etkileri hakkında bilgiler oldukça sınırlıdır ve yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

Testosteron hormonunun bağışıklık sistemi üzerine düzenleyici bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Androjen eksikliği bulunan kişilerde, immun sistemle ilişkili hastalıkların tedavisinde androjenlerin immunsupresif etkilerinden faydalanılabilmektedir. Deneysel olarak yangısal hastalıklar oluşturulan çalışmalarda da androjenler aracılığıyla faydalı yanıtlar alınabilmiştir (Kimura ve ark 1993, Ben-Nathan ve ark 1999). Testosteronun immun sistem üzerine etkileri henüz net olmamakla birlikte, laboratuvar çalışmaları, proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve anti-inflamatuvar sitokinleri regüle ederek etki gösterdiği belirlenmiştir (Malkin ve ark 2009). Farklı yaklaşımlara rağmen yapılan çalışmalarda testosteronun TNF-α, IL1-β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı (Gornstein ve ark 1999) ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle ettiği (Bebo ve ark 1999, Liva ve Voskuhl 2001) bildirilmesine karşın, kastre edilmiş farelerde testosteron uygulamalarının, endojen TNF-α üretimini ve makrofajlarda IL1-α ve IL-6 düzeylerinin arttığı belirlenmiştir (Spinedi ve ark 1992). Khosla ve ark (2002)'nın çalışmalarında, hipogonadizmli yaşlı erkeklerde gonadotropin salınımının uyarılmasıyla, serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinde artışlar görüldüğü öne sürülmektedir.

Yukarıda verildiği gibi doğal androjenlerin bağışıklık sistemi üzerine etkileri ile ilgili bir kısım çalışmaların yapılmış olmasına karşın, sportif müsabakalarda kullanılan anabolik androjenik steroidlerin terapödik dozlarının etkileri ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. AAS'lerle ilgili insan çalışmalarındaki etik güçlüklerden dolayı çalışmalar daha çok hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir (Casavant ve ark 2007). Farklı AAS'lerin hayvanlarda immunsupresif etki gösterebileceği gibi immunstimülan olarak da etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Marshal-Gradisnik ve ark 2009).

Sitokin üretimi üzerine ND'nin etkisini değerlendiren in vitro çalışmalarda sonuçların çeliştiği (Bruley-Rosset ve ark 1985, Hughes ve ark 1995), bağışıklık sistemi üzerine etkisinin kullanılan anabolik steroidin türüne ve dozuna bağlı olduğu belirtilmiştir (Marshall-Gradisnik ve ark 2009). Özellikle AAS'lerin yüksek dozları doğrudan bir kısım sitokinlerin üretimini etkileyebilir (Haff 2006). Nandrolon Dekanoatın hücre kültürlerinde TNFα, IL-1β ve IL-4 üretimini artırdığı ve IL-6 mRNA'nın ekspresyonunu baskıladığı bildirilmesine karşın (Bruley-Rosset ve ark 1985, Thompson ve ark 2006, Marshall-Gradisnik ve ark 2009), bir kısım çalışmalarda ise TNFα ve IL-1β mRNA ekspresyonu ve IL-2, IL-3 ve IL-10 üretimi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Hughes ve ark 1995, Saitoh ve ark 1999, Thompson ve ark 2006). Diğer taraftan AAS'lerin, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin ekspresyonuna yol açan bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör KappaB (NF-κB) nin (Andreasen ve ark 2008) aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Yamaguchi ve Weitzmann 2009).

Bu araştırmada, serum sitokin düzeylerinin erkek ve dişi kontrol gruplarında ölçüm sınırlarının altında olduğu belirlenirken, TNF-α ve IL-4 düzeylerinde fıstık yağı ve ND grupları arasında istatistiki olarak bir farklılık belirlenememiştir. IL1-β ve IL-6 düzeylerinin ise erkek ratlarda nandrolon uygulanan gruplarda, fıstık yağına oranla düşük olduğu, dişilerde ise bir farklılığın bulunmadığı gözlenmiştir. Nandrolon Dekanoatın bu artışları inhibe etmesi, AAS'lerin proinflamatuvar sitokin üretimini baskıladığını bildiren çalışmalarla (Li ve ark 1993, Gornstein ve ark 1999) uyumludur. Nitekim sonuçlar incelendiğinde kontrol grubuna göre sitokin düzeylerindeki artışın fıstık yağı kullanımından kaynaklanabileceği, ND grubunda, nandrolon dekanoatın fıstık yağı grubunda gözlenen yüksek düzeyleri düşürme yönünde etki ettiği söylenebilir.

Lipidlerin proinflamatuvar sitokinlerin biyolojilerinin ayarlanmasında hücre membranındaki fosfolipidlerin yağ asidi kompozisyonunu değiştirerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Fosfolipidlerin yapısına katılmak için yarışan yağ asitlerinin bağlanabilme kapasiteleri linolenik asit > linoleik asit > oleik asit şeklindedir. Bitkisel ve hayvansal yağlarda doymamış yağ asitlerinin oranları farklılık gösterir. Örneğin hindistan cevizi yağı linoleik asit açısından yetersizken, bitkisel yağların büyük bir kısmı linoleik asitce zengindirler. Mısır ve zeytinyağı fazla miktarda oleik asit içerirken, balık yağı uzun zincirli n-3 poliansatüre yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosahekzanoik asit açısından zengindir. Linolenik asit ise bu iki yağ asitinin ön maddesi olarak etkili bir yağ asitidir. (Stubbs ve Smith 1984). Çalışmamızda kullanılan fıstık yağının da linoleik ve linolenik asit açısından zengin bir yağ olduğu bildirilmektedir (Kris-Etherton ve ark 1999). Yağ asitlerinin hücre zarındaki fosfolipidlere bağlanabilme kapasiteleri de doğal olarak membran yapısını etkilemekte ve özellikle membrandaki akışkanlıkta oluşan değişimler, hücre zarıyla ilişkili sitokin üretimini kontrol eden enzimlerin aktivitelerini ve sitokinlerin membrandaki reseptörlerine bağlanma kapasitelerini de etkilemektedir (Stubbs ve Smith 1984). Tappie ve Grimble (1994) ratlar üzerine yapmış oldukları çalışmada farklı bitkisel ve hayvansal yağların sitokin üretimi üzerine etkilerinin değişkenlik gösterdiğini, bunun yanında uygulama süresinin de üretimde değişik sonuçların oluşumuna yol açtığını bildirmektedirler. Nitekim 4 haftalık balık ve zeytinyağı uygulamasının IL-1 üretimini baskıladığı, IL-6 üretimini ise arttırdığı görülmüş, 8 hafha sonunda hindistan cevizi yağı dışında, balık, zeytin ve mısır yağının sitokin üretimi artırdığı gözlenmiştir. Bütün bu kompleks sonuçlara rağmen 8 hafta sonunda, IL-1 üretimi ile n-6 poliansature yağ asitleri (PUFA) arasında pozitif bir ilişkiden söz edilebileceği bildirilmiştir (Tappie ve Grimble 1994). Aynı araştırıcılar başka bir çalışmalarında (Grimble ve Tappia 1995) benzer ilişkiyi doymamış yağ asitlerinin alımı ile IL-6 üretimi arasında da belirlemişlerdir. Meydani ve ark (1993) da diyete bağlı enerjinin % 6,6-8,8 arasında n-6 doymamış yağ asitlerinden karşılanmasının monositlerden IL-1 ve TNF üretimini sırasıyla % 62 ve % 47 oranında yükselttiğini belirlemişlerdir. Bu enerji oranının % 0.54 oranında n-3 yağ asitleri tarafından karşılanması ise bu iki sitokin üretiminin sırasıyla % 40 ve % 7 oranında düşüşüne yol açmıştır. Bütün bu sonuçlar, diyete bağlı lipidlerin sitokin üretimine etkilerinin kullanılan yağın içeriğine, kullanım süresine ve muhtemelen kullanım şekline göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmada elde edilen sitokin

düzeylerinin ND grubunun yanında özellikle linolenik asit ve linoleik asit açısından oldukça zengin olan (Kris-Etherton ve ark 1999) fıstık yağı grubunda da kontrol gruplarına göre yüksek bulunuşu doymamış yağ asitlerinin sitokinlerin üretimi üzerine etkilerinden kaynaklanabileceğini akla getirmiş ve fıstık yağının hücre kültürlerinde IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 ve TNFα üretimini stimüle ettğini belirleyen çalışmalarla (Wu ve ark 2000, Morisset ve ark 2003) uyumlu bulunmuştur.

Araştırma sonunda yapılan analizlerde karaciğer enzimlerinden ALP, ALT ve AST düzeylerine gruplar arasında bir farklılığa rastlanmazken, GGT, LDH ve nisbeten CK-MB düzeylerinin nandrolon uygulanan gruplarda daha yüksek olduğu, ayrıca GGT düzeylerinin cinsiyetler arasında da farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 3.2).

AAS kullanan hastalar kadar, bu maddeleri suistimal amaçlı kullanan sporcularda da karaciğer hastalıklarının ve hasarının meydana geldiği bildirilmektedir (Gragera ve ark 1993, Bronson ve Matherne 1997). Bu bozuklukların başında hepatositlerde subselüler değişiklikler, kolestasis, peliosis hepatitis, hepatoselüler hiperplazi, karsinomlar ve genel karaciğer fonksiyon bozuklukları sayılabilir (Hartgens ve Kuipers 2004).

Karaciğer enzimleri denildiğinde, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) enzimleri akla gelir. İlk iki enzim hepatositlerde, diğerleri safra kanallarının epitel hücrelerinde sentezlenirler. ALT ve özellikle AST iskelet kası ve kalp kasında da sentez edilebilirken, GGT böbreklerde, ALP ise kemik ve barsak epitel hücrelerinde de sentezlenebilmektedir.

Karaciğer enzimleri üzerine AAS'lerin etkilerinin araştırıldığı birçok çalışmada daha çok yukarıda adı geçen enzim aktiviteleri incelenmiş ve bu aktiviteler açısından farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır. Bir kısım çalışmalarda, AAS uygulamalarında herhangi bir değişiklikten bahsedilmezken (Alen 1985, Kuipers ve ark 1991), AST ve ALT aktivitelerinde yükselmelerden söz eden çalışmalar da bulunmaktadır (Alen 1985, Lenders ve ark 1988, Petrusi ve ark 2001, Urhausen ve ark 2003). Petrusi ve ark (2001) vücut geliştirme sporu ile ilgilenen sporcularda AAS kullanımının serum AST ve ALT düzeyleri ile CK aktivitesini artırdığını ve bu nedenle kas hasarından söz edilebileceğini bildirirlerken, Urhausen ve ark (2003) en

az 1 yıllık AAS kullanıcılarında yapmış oldukları araştırmada, serum AST ve ALT düzeylerine artışların bulunduğunu, GGT düzeylerinde bir değişim olmadığını bildirmektedirler.

AAS kullanımının karaciğerde oluşturduğu hasarın özellikle C-17 alkile androjenlerin (Oxandrolon gibi) oral olarak yüksek dozda kullanımında daha ciddi boyutlara ulaştığı bildirilmektedir. Bu nedenle sporcular tarafından bu tür androjenlerin kullanımının en aza indiği, oral yolla alınan AAS mide bağırsak sisteminde metabolize edilmek amacıyla karaciğer dokusuna alınarak ve yüksek dozda AAS hepatik inaktivasyon direnci arttırarak karaciğer doku harabiyetine yol açtığı gözlenmiştir (Rahusen ve ark 2004). Aynı zamanda kullanıcılarda kolestatik sarılık bulgularına da rastlandığı bildirilmektedir (Daiber ve ark 1970). Bu tür androjenlerin kullanımının minimuma inmesi, araştırıcıları diğer AAS'lerin hepatik etkilerini araştırmaya itmiştir. Önce AST ve ALT düzeyleri üzerine odaklanan çalışmalarda, kullanıcılarda kas hasarının da meydana gelmesi daha spesifik enzim araştırmalarının gerekliliğini ortaya koymuştur. Dickerman ve ark (1999) serum aminotransferaz enzimlerindeki artışların, karaciğer fonksiyonlarından ziyade kas hasarı ile ilişkilendirilebileceği ve serum CK düzeyleriyle yakından ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırıcılar, GGT enzimini karaciğer fonksiyon bozuklukları için en ayırt edici enzim olarak tanımlamakta ve bu nedenle AAS kullanıcılarında karaciğer fonksiyonlarının belirlenmesinde, serum GGT düzeylerinin AST ve ALT'ye göre daha belirleyici olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca, Serum CK-MB enzim seviyelerinin genellikle kardiyovasküler sistem bozukluklarının teşhisinde yaygın olarak kullanıldığı ve bu enzim düzeylerinin bireyin yaşadığı coğrafik bölgeye, yaşına, cinsiyetine, kas ve fiziksel aktivite durumuna göre değişiklikler gösterdiği yapılan araştırmalarda belirlenmiştir (Brancaccio ve ark 2003). Bu çalışmada da serum AST ve ALT düzeyleri kontrol ve deneme gruplarında önemli bir farklılık göstermezken, serum GGT, LDH ve CK-MB düzeylerinin ND uygulanan ratlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, doz ve uygulama süresi de dikkate alındığında, ND'ın karaciğer fonksiyon bozukluklarına yol açabileceği ve aynı zamanda CK-MB ve LDH düzeylerindeki artış dolayısıyla kalpte de doku hasarına sebep olabileceği sonucuna varılabilir.

Çalışmada ayrıca serum CRP düzeyleri kontrol ve fıstık yağı gruplarında benzerlik gösterirken, nandrolon uygulanan grupta düzeylerin yükseldiği

görülmüştür (Çizelge 3.2). Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve ark (1997) yılında yayınlanan çalışmalarında, sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini bildirmişlerdir. Nitekim son yıllarda CRP'nin, sıradan bir inflamatuvar belirteç olmaktan öte, gelecekteki koroner kalp hastalıkları ve serebro-vasküler hastalıkların habercisi olmaya doğru hızla ilerlediği belirtilmektedir. Çalışmada elde edilen CK-MB ve LDH düzeylerinin yüksekliğinin yanısıra CRP düzeylerinin de yüksek oluşu deneklerde kalp hasarının olabileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli karaciğer enzimlerinin AAS kullanımının ardından düzeylerinin belirlendiği çalışmaların bulunmasına karşın, karaciğerdeki morfolojik değişimlerin incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Vieira ve ark (2008), 5 hafta süre ile farmakolojik dozun üzerinde ND uygulamalarında, ratların karaciğer paranşim dokularındaki kollajen miktarının önemli derecede arttığını gözlerlerken, Gerez ve ark (2005), ND uygulanan ratlarda karaciğer ağırlığının kontrollere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Karbalay-Doust ve Noorafshan (2009) da ND uygulanan farelerde karaciğer ağırlığının %19-36 oranında arttığını belirlemişlerdir. Yu-Yahiro ve ark (1989) ise ratlara ND uygulamasını takiben çeşitli organ ağırlıklarında meydana gelen değişimleri inceledikleri çalışmalarında, uygulamanın 6. haftasında karaciğer ağırlıklarının kontrol gruplarına göre daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada ND uygulanan ratlarda karaciğer ağırlıklarında meydana gelen düşüşün Yu-Yahiro ve ark (1989)'nın bulgularıyla uyumlu olduğu ve kullanılan anabolik steroidin türü, uygulama şekli ve süresinden kaynaklanabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca AAS uygulamalarının dalak ağırlıkları üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar sınırlı olmasına karşın, Uhlén ve ark (2003) dalak ağırlıklarının nandrolon uygulamalarından etkilenmediğini bildirmiş, çalışmamızda gözlenen dalak ağırlıklarındaki düşüşün sebebinin de uygulama süresi ve şeklinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Anabolik teriminin tanımı genellikle iskelet kası ile androjenik terimi ise reprodüktif sistemle ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle anabolik androjenik terimlerinin birlikte kullanımı bu maddelerin hem iskelet kası hem de reprodüktif sistem üzerine etkili olduğunu gösterir. AAS'lerin hipotalamus-hipofiz-gonadlar

ekseni üzerine etkilerinin bir sonucu olarak, reprodüktif doku ve organlar üzerine de etkili olabileceği bildirilmiştir (Karbalay-Doust ve ark 2007). Normal hormonal şartlar altında LH, hipotalamustan sentezlenen GnRH tarafından kontrol edilir. LH erkeklerde leydig hücrelerindeki reseptörleri aracılığı ile testislerden testosteron üretimi üzerine etkili bir hormondur. Burada sentezlenen testosteron daha sonra büyümeyi ve sürekliliği sağlamak amacıyla testis, vezikülo seminalis ve prostat bezi gibi hedef organlara taşınır. Ayrıca testosteron, hipotalamus üzerine olan etkisi ile GnRH salınımını kontrol eder (Bijlsma ve ark 1982) Eksojen nandrolon ve benzeri anabolik androjen uygulamaları ise hipofizden LH salınımının düşüşüne ve endojen testosteron üretiminin baskılanmasına yol açar (Dohle ve ark 2003, Karbalay-Doust ve ark 2007). AAS'lerin seksüel fonksiyonlar üzerine etkileri farklı şekillerde meydana gelebilir. Sperm üretiminde düşüş ve mortalite uygulamayı takip eden 24-26. haftalarda ortaya çıkarken, libidoda düşüşler yaklaşık 2-3 hafta içerisinde gözlenmeye başlar (Rahusen ve ark 2004, Pope ve Brower 2008).

AAS'lerin üreme organlarının histopatolojik yapısı üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, spermatogenezisin devam etmesiyle birlikte spermatozoidin normal yapısının bozulduğu, motilite ve dansitesinde düşüşlere yol açtığı bildirilmektedir (Holma 1977, Knuth ve ark 1989). Ratlarda AAS uygulamasının ardından spermatogenesisin normal olarak devam ettiği bildirilmesine karşın, (Ludwig 1990), bunun aksini bildiren çalışmalar da savunulmaktadır (Grokett ve ark 1992, Feinberg ve ark 1997). Takahashi ve ark (2004) AAS kullanımının ardından testiste ciddi morfolojik bozukluklar ortaya çıktığını tespit ederken, Shah (2010) nandrolon uygulamalarından sonra ratlarda testis ve epididimis ağırlıklarının düştüğünü bildirmişlerdir. Bütün bunların yanında AAS uygulamalarında uygulama dozunun ve uygulama süresinin serum testosteron düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu, yüksek dozda uygulamaların (haftalık 300 mg'dan yüksek) testosteron düzeylerini düşürürken, düşük doz uygulamaların (haftalık 25-50 mg) arttırdığı bildirilmiştir. Bu bilgiler paralelinde, Noorafshan ve ark (2005) nandrolon uygulamalarının 14. haftadasında testis hacminde ve seminiferus tubuli uzunluğunda düşüşler belirlemişlerdir. Ancak, yüksek doz nandrolon uygulamalarında testis hacim ve ağırlığında gözledikleri düşüşleri, düşük doz nandrolon uygulamalarında belirleyemezken, testis ağırlığında artışlar saptamışlardır. Dong-Mok ve ark (2010) da oral ND uygulamasının ratlarda testis ağırlığı üzerine etkili olmadığını, aynı

şekilde Feinberg ve ark (1997) da pre-ve postpubertal testosteron propionat enjeksiyonunun testis ağırlığı üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir. Minkin ve ark (1993) da pamuk çekirdeği yağında çözündürdükleri 10 ve 50 mg'lık ND uygulamalarının 8 hafta sonunda vücut ağırlığı, böbrek çap ve ağırlığı ve testis ağırlığını artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmada da düşük doz ve 4 hafta süre ile nandrolon dekanoat uygulamalarının sağ ve sol testis ağırlıklarında artışlara yol açtığı ve bulguların düşük doz nandrolon uygulaması yapılan Minkin ve ark (1993) ile Woorafshan ve ark (2005)'nın bulgularına benzerlik gösterirken, bir kısım çalışmaların tersi bir sonuca ulaşıldığı görülmüştür. Hayatın çeşitli aşamalarında farklı fonksiyonlara sahip olan androjenlerin, ergenlikle birlikte özellikle çocukluktan erkekliğe geçişteki önemli etkin fonksiyonları bilinen bir gerçektir. Ergenlikten önce baskılanan gonadotropin sekresyonu, ergenlikle birlikte aktif hale gelir ve gonadotropin sekresyonunun inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla testislerde de büyüme meydana gelir. Androjenlerin büyümeyi artırıcı özelliği ile iskelet kasında da gelişme ve ağırlık artışları görülür. AAS kullanımı, ergenlik tamamlanmadan önce testislerin ergin büyüklüğüne ulaşmasına yol açabilir (Schanzer 1996). Bu nedenle çalışmada elde edilen testis ağırlıklarındaki artışın bir kısım çalışmaların bulgularıyla farklı bulunuşunun nandrolonun uygulama şekli ve dozunun (Bagchus ve ark 2005, Noorafshan ve ark 2005) yanında, özellikle kullanılan deneğin ergenlik yaşı (Feinberg ve ark 1997, Evuarherhe ve ark 2009) ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Dişiler üzerine yapılan çalışmalarda ise ratlarda AAS uygulamalarının erkeklerde LH sentezinde olduğu gibi FSH sentezini etkileyerek seksüel siklus bozukluklara yol açtığı ve ergenlik döneminin başlamasını geciktirdiği bildirilmektedir (Gerez ve ark 2005, Mobini Far ve ark 2007). Ratlarda nandrolon uygulamalarını takip eden 2 hafta içinde vajinal östrusun baskılandığı bildirilmektedir (Blasberg ve ark 1997). Nandrolonun uterus ağırlığını ve endometrial kalınlığı artırdığı (Obasanjo ve ark 1998), ratlarda uterus üzerinde fizyolojik ve morfolojik farklılaşmalara yol açtığı (Mobini Far ve ark 2007), ovaryum ağırlıklarının da nandrolon uygulamalarından etkilendiği (Camargo ve ark 2009) bildirilmesine karşın, Gerez ve ark (2005) ND uygulamalarının ovaryum, uterus ve hipofiz ağırlıklarını etkilemediğini bildirmişlerdir. Bronson (1996) ise dişi farelerde AAS uygulamalarının ovaryum ağırlığını düşürdüğünü belirlemiştir.

Yapılan çalışmada ovaryum ağırlıklarında bir farklılık bulunamayışının, Gerez ve ark (2005)'nın bulguları ile uyumlu olduğu, ancak güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için deneklerin seksüel sikluslarının senkronize edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anabolik androjenik steroidler, bir kısım sporcular tarafından performans artırmak amacıyla en sık kullanılan doping maddelerinin biridir. Bu maddeler içerisinde nandrolon dekanoat da sporcuların en çok tercih ettikleri steroidlerdendir. Günümüzde sporcular dışında özellikle ergenlik çağındaki gençler arasında da kullanımının yaygınlaşması, bu tür maddelerin metabolizma üzerine etkilerinin araştırılması gerekliliğini daha da artırmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda ratlara kontrol grubunun yanında, fıstık yağında çözündürülmüş nandrolon dekanoat enjeksiyonu (deri altı, 10 mg/kg) ve beraberinde farklı bir grup oluşturularak çözücü olarak kullandığımız fıstık yağı enjeksiyonu uygulanmıştır.

Denemenin sonunda kontrol gruplarında ölçüm sınırlarının altında olan serum sitokin düzeylerinin, fıstık yağı ve nandrolon dekanoat uygulamalarıyla yükseldiği, TNF-α ve IL-4 düzeylerinin iki grup arasında farklılık göstermediği, ancak erkek ratlarda, IL1-β ve IL-6 düzeylerinin nandrolon dekanoat grubunda istatistiki açıdan önemli derecede düştüğü gözlenmiştir. Serum CRP düzeylerinin ise nandrolon dekanoat uygulanan grupta yükseldiği görülmüştür. Ayrıca serum ALP, ALT ve AST düzeylerinde istatistiki bir fark alınmazken, GGT, LDH ve CK-MB düzeylerinin nandrolon uygulanan gruplarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Nandrolon dekanoat verilen grupta deneme sonu karaciğer ve dalak ağırlıklarında kontrol gruplarına göre düşme, testis ağırlıklarında ise artışlar gözlenirken, ovaryum ağırlıklarının değişmediği tespit edilmiştir.

Anabolik steroidlerle ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmında, kullanılan ilacın çözücüsünden kaynaklanabilecek sonuçların gözardı edildiği gözlenmiş ve bu tür bir eksikliğin çalışmalarda büyük oranda hatalı sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle nandrolon dekanoat ve benzeri maddelerin uygulamalarıyla ilgili yapılacak diğer çalışmalarda, farklı çözücüler kullanılarak, çözücünün etkilerinin incelenmesininde yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Fıstık yağı içerisinde çözündürülerek uygulanan nandrolon dekanoatın, sadece fıstık yağı uygulanan gruplarla serum sitokin düzeyleri açısından IL-1β ve IL 6 düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği söylenebilir. Ancak gerek karaciğer ve dalakta meydana gelen rölatif organ ağırlıklarındaki düşüş ve testis ağırlıklarındaki

artış, gerekse serum GGT, LDH, CK-MB ve CRP düzeylerindeki yükselmeler, bireyde daha uzun süreli nandrolon uygulamalarının ileri dönemlerde çoklu organ yetmezliklerine ve hasarlarına yol açabileceğinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak organ hasarının daha net belirlenebilmesi için, daha uzun süreli ve farklı dozlarda nandrolon dekanoat uygulamalarının yapıldığı yeni çalışmaların gerekli olduğu, ayrıca bulguların histopatolojik verilerle desteklenmesi ile daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabileceği kanısına varılmıştır.

6.ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERKEK VE DİŞİ RATLARDA NANDROLON DEKANOAT UYGULAMASININ IL1-β, TNF-α, IL-4, IL-6 DÜZEYLERİ İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİLERİ

Erdal TAŞGIN

Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2013

Bu tez çalışmasında, sporcular tarafından doping amacıyla sıklıkla kullanılan anabolik androjenik steroid nandrolon dekanoatın erkek ve dişi ratlarda bazı serum sitokin düzeyleri ile organ hasar belirteçleri olarak kullanılan bir kısım parametreler üzerine etkileri ve karaciğer, dalak, testis ve ovaryumların ağırlıklarına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla toplam 60 adet erkek ve dişi rat kullanıldı ve her bir kafeste 5 erkek yada 5 dişi olacak şekilde cinsiyete göre ayrı ayrı yerleştirildiler. Ratlar, kontrol grubu (i.p. 500 µl serum fizyolojik enj), fıstık yağı (FY) grubu (i.p. 500 µl fıstık yağı enj.) ve Nandrolon Dekanoat (ND) (i.p. 500 µl 10 mg/kg Nandrolone Decanoate® Enj., fıstık yağında dilüe) grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Toplam 4 hafta devam eden çalışmada enjeksiyonlar 5 gün uygulanıp, 2 gün ara verilerek gerçekleştirilmiştir. Denemenin sonunda ratlar ötenazi edildikten sonra, kalplerinden kan alınarak elde edilen serumlardan gerekli biyokimyasal parametreler belirlendi. Serum IL1β, TNF-α, IL-6 ve IL-4 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak belirlenirken, serum CRP, ALP, ALT, AST, GGT, LDH ve CK-MB analizleri otoanalizörde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca rölatif karaciğer, dalak, testis ve ovaryum ağırlıkları da % g olarak belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda serum sitokin düzeylerinin kontrol gruplarında ölçüm sınırlarının altında olduğu belirlenirken**,** TNF-α ve IL-4 düzeylerinde FY ve ND grupları arasında istatistiki olarak bir farklılık belirlenememiştir. IL1-β ve IL-6 düzeylerinde ise erkek ratlarda ND grubunda FY grubuna oranla düzeylerin oldukça düşük olduğu, dişilerde ise bir farklılığın bulunmadığı gözlenmiştir. Serum CRP düzeyleri kontrol ve FY gruplarında benzerlik gösterirken, ND grubunda düzeylerin yükseldiği görülmüştür. Serum ALP, ALT ve AST düzeylerinde ise gruplar arasında bir farklılığa rastlanmazken, GGT, LDH ve CK-MB düzeylerinin ND gruplarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Deneme sonunda karaciğer ve dalak ağırlıklarında nandrolon verilen gruplarda kontrol grubuna oranla düşüşler olduğu, ayrıca sağ ve sol testis ağırlıkları artarken, ovaryum ağırlıklarında değişikliğe rastlanmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, fıstık yağı içerisinde çözündürülerek uygulanan nandrolon dekanoatın, sadece fıstık yağı uygulanan gruplarla serum sitokin düzeyleri açısından IL-1β ve IL 6 düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği söylenebilir. Ancak gerek karaciğer ve dalakta meydana gelen rölatif organ ağırlıklarındaki düşüş ve testis ağırlıklarındaki artış, gerekse serum GGT, LDH, CK-MB ve CRP düzeylerindeki yükselmeler, bireyde nandrolon uygulamalarının ileri dönemlerde çoklu organ yetmezliklerine ve hasarlarına yol açabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Organ hasarının daha net belirlenebilmesi için daha uzun süreli ve farklı dozlarda AAS uygulamalarının yapıldığı yeni çalışmalara da gereksinim duyulduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Nandrolon dekanoat; organ hasarı; rat; sitokinler

7. SUMMARY

THE EFFECT OF NANDROLONE DECANOATE ON THE CONCENTRATIONS OF IL1-β, TNF-α, IL-4, IL-6 and BIOCHEMICAL PARAMETERS IN MALE and FEMALE RATS

In this thesis project, it was aimed to evaluate the effect of an anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate on some cytokine levels, some indicators of organ damage and the weights of liver, spleen, testis and ovary. Totally, 60 female and male Sprague-dawley rats were placed into the cages which contained 5 male or 5 female in each cage to be placed separately by gender rats. Rats were allocated to three groups consisting of control group (intraperitoneally injection of 500 µl PBS), peanut oil (PO) group (intraperitoneally injection of 500 µl (peanut oil) and nandrolone decanoate (ND) group (intraperitoneally injection of 500 µl diluated Nandrolone Decanoate®(10 mg/kg)in peanut oil). The study was carried out for four weeks and the rats were injected once daily for five consecutive days with two days break. At the end of the experiments, rats were euthanized, blood samples were collected by cardiac puncture and the sera were evaluated for biochemical analysis. ELISA was used to determine the serum concentrations of IL1β, TNF-α, IL-6 and IL-4, whereas CRP, ALP, ALT, AST, GGT, LDH and CK-MB were determined by autoanalyzer. Furthermore, the relative weights of liver, spleen, testis and ovary were measured as % g.

At the end of the study, it was observed that the concentrations of cytokines measured in the serum were under the detection limit in control group, while the concentrations of TNF-α ve IL-4 did not show any significant difference between PO and ND groups, statistically. Moreover, the concentrations of IL1-β ve IL-6 measured in the serum of male rats were lower in ND group than those in PO group, whereas there was no significant difference in female rats. The concentrations of CRP in control group showed similar levels as observed in PO group, however ND group presented higher CRP levels. It was determined that there was no significant difference in serum levels of ALP, ALT and AST between groups, while the highest serum GGT, LDH and CK-MB levels existed in ND groups. At the end of the experiments, it was seen that ND groups showed a decreasing relative liver and spleen weight and an increasing relative left and right testis weight, whereas no changing relative ovary weight was evident.

In conclusion, it may be stated that nandrolone decanoate diluted in peanut oil cause statistically significantly increase in IL-1β and IL 6 concentrations when compared to only penault oil groups. However, either decreasing relative liver and spleen weights, increasing relative testis weight or high serum GGT, LDH, CK-MB and CRP levels were approved as an indicator which repeated and long-term applicationsof nandrolone might inducemultiple organ damage and failure. Moreover, further studies are needed to determine the organ damage using long-term and different doses applicationsof anabolic androgenic steroid.

Keywords: Cytokines; nandrolone decanoate; organ damage; rat

8. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homo-cysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation. 2002; 105: 2595-2599.
3. Alen M, Reinila M and Vinko R. Response of serum hormones to androgen administration in power athletes, Med Sci Sport Exer. 1985; 17: 354-359.
4. Alsiö J, Birgner C, Björkblom L, Isaksson P, Bergström L, Schiöth HB, Lindblom J. Impact of nandrolone decanoate on gene expression in endocrine systems related to the adverse effects of anabolic androgenic steroids, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2009; 105 (5): 307–314,
5. Andrade TU, Santos MCS, Busato VCW, Medeiros ARS, Abreu GR, Moyses MR, Bissoli S. Higher physiological doses of nandrolone decanoate do not ınfluence the bezolod-jarish reflex control of bradycardia. Arch Med Res. 2008;. 39: 27-32.
6. Andreasen AS, Krabbe KS, Krogh-Madsen R, Taudorf S, Pedersen BK, Moller K,.Human endotoxemia as a model of systemic ınflammation. Cur Med Chem, 2008; 15: 1697-1705.
7. Ayköse MG. Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi gören cinsel disfonksiyonlu erkeklerde gonadal fonksiyonların ve testosteron replasman tedavisinin değerlendirilmesi. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt ve Arş Hast. Üroloji Kliniği, Doktora Tezi. 2006.
8. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in health and disase. New Jersey, Human press. 2003; 15-22.
9. Bagchus, WM., Smeets JM., Verheul HA, De Jager-Van Der Veen SM, Port A and Geurts TB. Pharmacokinetic evaluation of three different intramuscular doses of nandrolone decanoate: Analysis of serum and urine samples in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 2624–2630.
10. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism an adrogen replacement therapy in elderly men. Am J Med. 2001; 110: 563-572.
11. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. T Klin J Med Sci. 1998;18:77-84.
12. Bebo BF, Schuster JC, Vandenbark AA, Offner H. Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells. J Immunol. 1999; 162: 35–40.
13. Ben-Nathan D, Padgett DA and Loria RM. Androstenediol and dehydroepiandrosterone protect mice against lethal bacterial infections and lipopolysaccharide toxicity. J Med Microbiol. 1999; 48 (5): 425-431.
14. Berger M, Mette M, Chioléro MD, René L. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome Crit Care Med. 2007; 35 (9): 584-590.
15. 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.
16. 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: 407-413.
17. 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: 1172-1181.
18. Bijlsma JW, Duursma SA, Thijssen JH, Huber O. Influence of nandrolondecanoate on the pituitary-gonadal axis in males. Acta Endocrinol (Copenh) 1982; 101: 108-12.
19. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem. 2004; 279: 48487-48490.
20. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation 2003; 108: 2993 - 2999.
21. Blasberg ME, Langan CJ, Clark AS. The effects of 17 alpha-methyltestosterone, methandrostenolone, and nandrolone decanoate on the rat estrous cycle. Physiol Behav. 1997; 61: 265–272.
22. Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008; 7: 340–343.
23. Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. Farmakoloji Ders Kitabı. 1. Baskı. Ankara, Gazi Kitabevi. 2000; 380-385.

24. Brancaccio M, Fratta L, Notte A, Hirsch E, Poulet R, Guazzone S, De Acetis M, Vecchione C, Marino G, Altruda F, Melusin A. Muscle-specific integrin 1 interacting protein, is required to prevent cardiac failure in response to chronic pressure overload. Nat Med. 2003; 9: 68–75.
25. 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): 5649–5657.
26. 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: 3469-3475.
27. Bronson FH. Effects of prolonged exposure to anabolic steroids on the behavior of male and female mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1996;53(2): 329–334.
28. Bronson FH, Matherne CM. Exposure to anabolic-androgenic steroids shortens life span of male mice. Med Sci Sports and Exercise. 1997; 29(5):615-619.
29. Brower KJ. Anabolic steroids. The Psychiatric Clinics of North America. 1993; 16: 97–103.
30. Bruley-Rosset M, Dardenne M, Schuurs S, Functional and quantitave changes of immune vcells of ageing NZB mice treated with nandrolone decanoate. I. Effecct on survival and autoantibody development. Clin Exp Immunol. 1985; 62: 630-638.
31. Casavant MJ, Blake K, Pharmd JG, Yates A, Copley LM. Consequences of use of anabolic androgenic steroids. Pediatr Clin N Am 2007; 54: 677-690.
32. Clark AS, Fast AS. A comparison of the effects of 17α-methyltestosterone, methandrostenolone and nandrolone decanoate on the sexual behavior of castrated male rats Behav. Neurosci. 1996;110: 1478-1486.
33. Clemens MJ. Cytokines. Oxford, Bios Scientific Publishers Ltd. 1991; 57-75.
34. Camargo CC, De SouzaRB, Mesquita SFP, Chuffa LGA, Frei F. Ovarian histology and follicular score in female rats treated with nandrolone decanoate and submitted to physical effort Acta Biologica Hungarica. 2009; 60: 253-261.
35. Daiber A, Herveé, L, Con L, Donoso C. Treatment of aplastic anemia with nandrolone decanoate, Blood. 1970; 36 (6): 748-753.
36. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1387-1397.
37. Dickerman, Rob D. DO, PhD; Pertusi, Raymond M. DO; Zachariah, Nannepaga Y. PhD; Dufour, D. Robert MD; McConathy, Walter J. Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: Is it overstated? Clinical Journal of Sport Medicine. 1999; 9 (1): 34-39.
38. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. Eur J Immunol. 2007; 485-492.
39. Dinarello, CA. İnterleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. Int Rev Immunol. 1998; 16: 457-499.
40. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. World J Urol 2003; 21: 341–345.
41. Dong Q and Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages.The Journal of Immunology. 1996 156 (12): 4815-4820.
42. Dong-Mok L, Taesun M, Inho C, Yong-Pil C, Taehoon C, Chang Sik P and Ki-Ho L. Effect of an anabolic steroid, nandrolone, on the male rat testis. Asian-Aust J Anim Sci 2010; 23(12): 1566 - 1577.
43. Dökmeci İ. Farmakoloji Temel Kavramlar. Ankara. Nobel Tıp Kitabevi. 2000; 228-68.
44. Eklof AC, Thurelius AM, Garle M, Rane A, Sjöqvist F. The anti-doping hot-line, a means to capture the abuse of doping agents in the swedish society and a new service function in clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59: 571-577.
45. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. Am J Sports Med. 2004; 32: 534.
46. Evuarherhe O, Leggett JD, Waite EJ, Kershaw YM, Atkinson HC, Lightman SL. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. The Journal of Physiology, 2009; 587 (12): 2977–2985.
47. 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: 1193-1199.
48. FASS. Lökemedeli Siverige, Stocholm LINFO Lökemedelsinformation AB. 2002.
49. Feinberg MJ, Lumia AR, McGinnis MY. The effect of anabolic-androgenic steroids on sexual behavior and reproductive tissues in male rats. Physiol Behav 1997; 62: 23–30.
50. Finco DR. Kidney Function, In; Cilinical Biochemistery of Domestic animals. Ed: Kaneko JJ. 4 th Edition. London, UK, Academic Press. 1989; 524-537.

51. Fudala PJ, Weinrieb RM, Calarco JS, Kampman KM and Boardman C. An evaluation of anabolic-androgenic steroid abusers over a period of 1 year: Seven case studies. Annals of Clinical Psychiatry. 2003; 15: 1573-3238.
52. Furman BL. Nandrolone, In: xPharm, The Comprehensive Pharmacology Reference, Enna SJ, Bylund DB. Eds, N.York, Elsevier Inc. 2007; 1-5
53. Gardlund B, Sjolin J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretlind B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. J Infect Dis. 1995; 172: 296–301.
54. Gerez JR, Frei F Cristina I, Camargo C. Histological assessment of ovaries and uterus of rats subjected to nandrolone decanoate treatment, Contraception. 2005; 72(1): 77–80.
55. Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens Modulate Interleukin-6 Production by Gingival Fibroblasts In Vitro. J Periodontol. 1999; 70 (6): 604-609.
56. Gragera R, Saborido A, Molano F, Jimenez L,Muñiz E,Megias A. Ultrastructural changes induced by anabolic steroids in liver of trained rats. Histol Histopathol. 1993; 8: 449–455.
57. Grimble RF and Tappia PS. The modulatory influence of unsaturated fatty acids on the biology of tumour necrosis factor-α. Biochemical Society Transactions. 1995; 23:282-286.
58. Grokett BH, Ahmad N, Warren DW. The effects of an anabolic steroid (oxandrolone) on reproductive development in the male rat. Acta Endocrinol (Copenh). 1992; 126: 173-178
59. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, Ninth Edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001; 1011-1013.
60. 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.
61. Gümüşel B, Kandilci HB. Androjenler, anabolik steroidler ve antiandrojenik ilaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005; 1(35):112-118.
62. Haff GG. Anabolic-androgenic steroids. NSCA's Performance Training Journal, 2006; 5; 7-14.
63. Handelsman DJ, Liu PY. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. Hum Reprod. 2003; 9: 9-23.
64. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. Sports Med. 2004; 34: 513-554.
65. Heuertz RM, Xia D, Samols D and Webster RO. Inhibition of C5a des Arg-induced neutrophil alveolitis in transgenic mice expressing C-reactive protein AJP-Lung Physiol. 1994; 266 (6): 649-654.
66. Holma PK. Effects of an anabolic steroid (methandienone) on spermatogensis. Contraception 1977; 15: 151-162.
67. Huang RY, Miller LM, Carlson CS, Chance MR. Characterization of bone mineral composition in the proximaltibia of cynomolgus monkeys: effect of ovariectomy and nandrolone decanoate treatment. Bone. 2002; 30(3):492-497.
68. Hughes TK, Fulep E, Juelich T, Smith EM, Stanton GJ. Modulation of immune responses by anabolic androgenic steroids. Int J Immunopharmacol. 1995; 17: 857-853.
69. Isidori AM, Giannetta E, Pozza C, Bonifacio V, Isidori A. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2005; 28(10 Suppl): 73-79.
70. Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of the diagnostic criteria". Thorax 2001: 56 (11): 867–870.
71. Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. "Is albumin gradient or fluid to serum albumin ratio better than the pleural fluid lactate dehydroginase in the diagnostic of separation of pleural effusion?. BMC Pulmonary Medicine. 2002; 2: 1-8.
72. Kaptanoğlu E, Caner HH, Surucu SH, Akbiyik F. Effect of mexiletine on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. in experimental spinal cord injury J Neurosurg (spine 2). 1999: 91: 200-204.
73. Kaptanoğlu E, Tuncel M, Palaoğlu S, Konan A, Demirpençe E, Kılınç K. Comparison effect of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury J Neurosurg (spine 1). 2000;.93: 77-84.
74. Karbalay-Doust S, Noorafshan A, Ardekani FM, Mirkhani H. The reversibility of sperm quality after discontinuing nandrolone decanoate in adult male rats..Asian J Androl. 2007; 9(2):235-9.
75. Karbalay-Doust S, Noorafshan A. Stereological study of theeffects of nandrolone decanoate on the mouse liver. Micron. 2009; 40(4):471-475.
76. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(12):4358-4365.

77. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 11. Baskı. Ankara, Feryal Matbaa. 2005; 1126-57.
78. Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, O'Fallon WM. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(4):1550-1554.
79. Kimura N, Mizokami A, Oonuma T, Sasano H, Nagura H. Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues. J Histochem Cytochem. 1993; 41:671–678.
80. 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: 291-296.
81. Kindlundh MS, J. Lindblom J, Bergström L, and Nyberg F. The anabolıc–androgenıc steroıd nandrolone induces Alterations in the density of serotonergic 5ht1b an5ht2 receptors ın the male rat brain. Neuroscience. 2003; 119: 113–120.
82. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. Fertil Steril. 1989; 52: 1041-1047.
83. Kochakian CD and Yesalis CE. Anabolic Steroids in Sport and Exercise. In. Yesalis CE Ed. Champaign County, Illinois, Copyright American Library Association. 2000;18-20.
84. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabate J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on plasma lipids and other factors that affect disease risk. Am J Clin Nutr. 1999; 70 Suppl: 504–511.
85. Kuby J. İmmunology. New York, WH Freeman and company, 1992; 245-295.
86. Kuhn CM. Anabolic steroids. Endocrin Society. 2002; 57: 411-434.
87. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. Int J Sports Med. 1991; 12(4):413–418.
88. Kutsal G. Osteoporoz. 1. Baskı. İstanbul, Güneş Kitapevi. 1998; 210-228.
89. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausalwomen: A reviewarticle. Climacteric. 2005;8:317-26.
90. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA, Jansen PL, Hoitsma AJ, van 't Laar A, Thien T. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. Int J Sports Med. 1988; 9(1):19-23.
91. Uhlén S, Lindblom J, Kindlundh A, Mugisha P, Nyberg F. Nandrolone treatment decreases the level of ratkidney α_{1B}-adrenoceptors Naunyn-Schmiedeberg's, Arch Pharma Col. 2003; 368: 91–98.
92. Litwork G and Schmit TJ. Textbook of biochemistry with clinical correlation. (Ed:Thomas M. Devlin) Chapter 22. biochemistry of hormone II. steroid hormone. fifth edition. N. York, Wiley- Liss. 2002; 960-985.
93. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone actsdirectly on CD4+ T lymphocytestoincrease IL-10 production. J Immunol. 2001Aug 15; 167 (4): 2060-2067.
94. Löffler G and Petrides PE. Physiologische Chemie, Berlin, Springer -Verlag, 1988; 698-707.
95. Ludwig DJ. The effect of androgen on spermatogenesis. Endocrinology 1990; 46: 453-481
96. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 89:3313-3318.
97. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes a constant threat. Toxicol Lett. 2005; 158: 167-175.
98. Marshall-Gradisnik S, Green R, Brenu EW, Weatherby RP. Anabolic androgenic steroids effects on the immune system: a review. Cent Eur J Biol 2009; 4: 19-33.
99. Meydani SN, Lichtenstein AH, Comwall S, Meydani M, Goldin R, Rasmussen H, Dinarello CA & Schaefer EJ. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 polyunsaturated fatty acid enrichment. Journal of Clinical Investigation. 1993; 92: 105-113.
100. Minbay A. Sitokinler ve interferonlar. Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker S(eds). In: İmmunoloji. 1. Baskı Ankara: Medisan Yayınevi. 1994;179-192.
101. Minkin DM, Meyer ME, van Haaren F Behavioral effects of long-term administration of an anabolic steroid in intact and castrated male Wistar rats, Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1993; 44(4): 959–963.
102. Mobini Far HR, Agren G, Lindqvist AS, Marmendal M, Fahlke C, Thiblin I. Administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate to female rats cause salterations in

themorphology of the uterus and a reduction in reproductive capacity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007; 131(2):189-197.
103. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH. Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75)–FcFusion Protein. N Engl J Med. 1997; 337: 141-147
104. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbée J, Hatahet R.Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. Clin Exp Allergy. 2003; 33: 1046-1051.
105. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Farmakoloji. 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2001; 270-271.
106. Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Ardekani FM. High doses of nandrolone decanoate reduce volume of testis and length of seminiferous tubules in rats. APMIS 2005; 113: 122–125.
107. Obasanjo IO, Cline JM, Schmotzer S, Weaver DS. Nandrolone decanoate causes pathologic changes in the uterus of surgically postmenopausal female cynomolgus macaques. Menopause 1998; 5: 163–168.
108. O'leary EC, Marder P, Zuckerman SH. Glucocorticoid effects in an endotoxin-induced rat pulmonary inflammation model: differential effects on neutrophil in flux, integrin expression, and inflammatory mediators. Am. J Respir Cell Mol Biol. 1996; 15: 97–106.
109. Ohsugi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: An innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. Biol Pharm Bull. 2007;30:2001-2006.
110. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest J 2000; 117:1162 -1172.
111. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C: Cytokines: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds). Appleton and Lange, Eight Edition, Connecticut, California, Norwalk, Conn. 1994; 105 -123.
112. Özdemir E, Gültürk S. Anabolik- androjenik steroidlere karşı fizyolojik ve tıbbi yanıtlar. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008; 28(6): 923-932.
113. Özmen N, Cebeci BS, Kardefloğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler. Anadolu Kardiyol Derg. 2006;6:51-54.
114. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med 2004; 351: 2599-610.
115. Parkınson AB and Evans NA Anabolic Androgenic Steroids: A Survey of 500 User. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2006; 644-651.
116. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med. 1990; 113: 227-242.
117. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, McCabe C, Welch SB, Whitney A. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. Lancet. 2004; 363: 203–209.
118. Pereira de Jésus-Tran K, Côté PL, Cantin L, Blanchet J, Labrie F, Breton R. Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity. Protein Sci. 2006; 15(5): 987-999.
119. Pertusi R, Dickerman RD, McConathy WJ. Evaluation of aminotranferase elevations in a bodybuilder using anabolic steroids : hepatitis or rhabdomyolysis ? JAOA 2001; 101: 391-394.
120. Pope HG, Brower KJ. Anabolic-androgenic steroid abuse. In: Sadock BJ, VA Sadock (eds.): Kaplan and Sadock's Comprehensive Texbook of Psychiatry, 7. edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2008; 1085-1095.
121. Pope HG, Kouri EM, Hudson IJ. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men. Arh Gen Psychiatry. 2000; 57: 133-140.
122. Prittie J. Optimal endpoints of recuscitation and early goal-directed therapy. J Vet Emerg Crit Care. 2006;16:329-339.
123. Raghavan M, Marik PE. Management of sepsis during the early "golden hours". J Emerg Med. 2006;31:185-99.
124. Rastaldo R, Pagliaro P, Cappello S, Penna C, Mancardi D, Westerhof N, Losano G. Nitricoxide and cardiac function. Life Sci. 2007;81:779-793.

125. Rahusen FT, Weinhold PS, Almekinders LC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen in the treatment of of an acute muscle injury. Am J Sports Med. 2004;32:1856-1859
126. Rhoden EL and Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med. 2004; 350: 482-492.
127. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation. 1998; 98: 731-733.
128. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997; 336: 973-979.
129. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myo- cardial infarction. Circulation. 1998; 97: 2007-11-20.
130. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C- Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342: 836-843.
131. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med. 2002; 347: 1557-1565.
132. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. International Edition: New York, Mosby and WB Saunders. 2001;119-129.
133. Roselli CE. The effect of anabolic-androgenic steroids on aromatase activity and androgen receptor binding in the rat preopticarea. Brain Res. 1998;792(2):271-6.
134. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C- reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. Stroke. 2001; 32: 2575-2579.
135. Saitoh T, Morimoto K, Kumagai T, Tsuboi I, Aikawa S, Horie T., Comparison of erythropoietic response to androgen in young and old senescense accelerated mice. Mechanisms of Ageing and Develpoment. 1999; 109: 125-139.
136. Sakaguchi S, Furusawa S. Oxidative stress and septic shock: Metabolic aspects of oxygen derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006; 47:167-177.
137. Schanzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. Clinical Chemistry.1996; 42(7): 1001-1020.
138. Schroeder ET, Singh A, Bhasin S, Storer TW, Azen C, Davidson T. Effects of an oral androgen on muscle and metabolism in older, community-dwelling men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 284(1): 120-128.
139. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA. 2003; 290: 2945-51.
140. Shah AM. Effects of anabolic androgenic steroid on male reproductive system. Diss. University Teknology MARA (UİTM), PhD Thesis, 2010.
141. Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L. Testosteroe induced incresse in muscle fiber hypertropy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283: 154-164.
142. Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. Eur J Pediatr. 1999; 158: 18-22.
143. Spinedi E, Suescun MO, Hadid R, Daneva T, Gaillard RC. Effects of gonadectomy and sex hormone therapy on the endotoxin-stimulated hypothalamo-pituitary-adrenal axis: evidence for a neuroendocrine-immunological sexual dimorphism. Endocrinology. 1992; 131(5): 2430-2436.
144. Stephan R. Targan MD, Stephen B, Hanauer MD, Sander JH, vanDeventer MD, Mayer MD, Present MD, TanjaBraakman MD, Kimberly L, DeWoody MS, Thomas F, Schaible PD, and Paul JA. Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 toTumor Necrosis Factor α for Crohn's Disease. N Engl J Med. 1997; 337:1029-1036
145. Striter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: the role of cytokines in the elucitation of neutrophils. J Investig Med. 1994; 42: 640–651.
146. Stryer L. Biochemistry, 3rd Ed. N.York, WH Freedom and Company, 1988.
147. Stubbs CD & Smith AD. The modification of mammalian polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. Biochimica et Biophysica Acta. 1984; 779, 89-137.

148. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif protein: Klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler, Türk Klinik Biyokimya Derg. 2007; 5 (1): 33-41.
149. Takahashi M, Tatsugi Y and Kohno T. Endocrinological and pathological effects of anabolic-androgenic steroid in male rats. Edrocrine Journal 2004; 51(4): 425-434.
150. 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.
151. Tappia PS and Grimble RF. Complex modulation of cytokine induction by endotoxin and tumor necrosis factor alpha from peritoneal macrophages of rats fed by diets containing fats of differing saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acid composition. Clinical Science. 1994; 87: 173-178.
152. Taylor FB, Chang ACK, Peer G, Li A, Ezban M, and Hedner U. Active Site Inhibited Factor VII a (DEGR VIIa) Attenuates the Coagulant and Interleukin-6 and -8, but not Tumor Necrosis Factor, Responses of the Baboon to LD $_{100}$ Escherichia coli. BLOOD 1998; 91(5): 1609-1615.
153. Tengstrand B, Cederholm T, Söderqvist A. Effects of protein-rich supplementation and nandrolone on bone tissue after a hip fracture. Clin Nutr. 2006;26: 460-465.
154. Thijs LG and Hack GE. Time course of cytokine levels in sepsis. Intensive Care Medicine. 1995; 21(2): 258-263
155. Thompson EA Jr, Siiteri PK. Utilization of oxygen and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate by human placental microsomes during aromatization of androstenedione. J Biol Chem. 1974; 249(17): 5364-5372.
156. Thompson RW, McClung JM, Baltgalvis KA, Davis JM, Carson JA., Modulation of overload-induced inflammation by aging and anabolic steroid administration. Experimental Gerontology 2006; 41: 1136-1148.
157. Titheradge MA. Nitricoxide in septic shock. Biochim Biophys Acta. 1999; 1411: 437-455.
158. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons formul tiple sclerosis. J Neurol. 2004;251:1297-1303.
159. Tsai SJ and Chen W. Identification of de novo androgenesis in the scalp of men with androgenetic alopecia. Journal of Investigative Dermatology.2006; 126: 2332-2335
160. Turgut K. Karaciğer hastalıkları ve testleri-Endokrin, metabolik ve lipid bozuklukları ve testleri. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2.Baskı. Konya. Bahçıvanlar Basım Sanayi. 2000; 202-486.
161. Urhausen A, Torsten A, Wilfrie K. Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic–androgenic steroid abuser. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2003; 84: 369–375
162. Uzun O, Unal S. Guncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002; 821-834.
163. Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA et al. C-Reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: The Rotterdam Study. Stroke. 2002; 33: 2750-2755
164. Van der Vies J. Pharmacokinetics of anabolic steroids. Wien Med Wochenschr. 1993; 143 (14-15): 366-368.
165. Van Deventer SJ, Buller HR, Cate JW, Aarden LA, Hack CE, and Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. Blood Journal. 1990; 76(12): 2520-2526.
166. Vardar E, Vardar SA, Tuğlu C. Anabolik-androjenik steroidlerin kötüye kullanımı. Anadolu Psikiyatr Derg. 2002; 3: 104-107.
167. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN. Cardiac troponins I and T arebiological markers of left ventricular dysfunction in septicshock. Clin Chem. 2000; 46: 650-657.
168. Verroken M. Ethical aspects and the prevalence of hormone abuse in sport. J Endocrinol. 2001;170:49-54.
169. Vieira RP, Franca RF, Damaceno-Rodrigues NR, Dolhnikoff M, Caldini EG, Carvalho CRF, Ribeiro W. Dose-dependent hepatic response to subchronic administration of nandrolone decanoate. Med Sci Sport Exer. 2008; 40: 842-847.
170. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects on nitric oxide in septic shock. Am J Respir Cit Care Med. 2000;161:1781-1785.
171. Wales D and Whoodhead M. The anti-inflammatory effects of macrolides. Thorax. 1999; 54 (Suppl 2): 58–62.
172. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin -1. J Clin Psychiatry. 1989; 50:43-53.

173. Wilson JD. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. Eds. Goodman and Gilman's Experimental Basis of Therapeutics. New York, McGraw-Hill. 1996; 1441-1457.
174. Wilson JD. Androgen abuse of athletes, Endocrine Reviews. 1988; 9 (2): 191-199.
175. Wroblewska AM. Androgenic-anabolic steroids and body dysmorphia in young men. Journal of Psychosomatic Research. 1997; 42 (3); 225-234.
176. Wu WM, Lin BF, Su YC, Suen JL, Chiang BL., Tamoxifen Decreases Renal Inflammation and Alleviates Disease Severity in Autoimmune NZB/W F1 Mice. Scand J Immunol. 2000; 52: 393-400.
177. Yamaguchi M, Weitzmann MN. The estrogen 17 beta-estradiol and phytoestrogen genistein mediate differential effects on osteoblastic NF-KappaB activity. Int J Mol Med. 2009; 23: 297-301.
178. Yeğin O, Coşkun M, Ertuğ H. Cytokines in acute rheumatic fever. Eur J Pediatr. 1997;156: 25-29
179. Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. 1.basım, Ankara, Feryal matbacılık. 1999; 40-50.
180. Yu-Yahiro JA, Michael RH, Nasrallah DV, Schofield B. Morphologic and histologic abnormalities in female and male rats treated with anabolic steroids. The American Journal of Sports Medicine. 1989; 17(5): 686-689.
181. Zhang YZ, Xing XW, He B, Wang LX. Effects of testosterone on cytokines and left ventricular remodeling following heart failure, Cell Physiol Biochem. 2007; 20: 847-852.

9. EKLER

EKA. Etik Kurul kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
ETİK KURUL (SÜVFEK) KARARLARI

Toplantı Tarihi	10.06.2009	Toplantı Sayısı	2009/11	Karar Sayısı	2009/048

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU tarafından sunulan "Erkek ve Dişi Ratlarda Nandrolone Decanoate Uygulamasının IL1-beta, TNF-alfa ve IL-6 Düzeyleri Üzerine Etkileri" isimli tez projesi değerlendirilmiştir.

Projenin hayvan materyali olarak, SÜVFEK'dan 2009/36 no'lu etik kurul onayı alınmış çalışma için kullanılacak olan ve S.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edileceği bildirilen, 30 dişi ve 30 erkek olmak üzere toplam 60 ratın kullanılacağı, çalışma öncesi ve ötenazi sırasında alınacak kan örneklerinde ölçümler yapılacağı ve grupların canlı ağırlık artışları ile dalak, karaciğer, böbrek, kalp, ovaryum ve testis ağırlıklarının değerlendirileceği bildirilmektedir.

Bu çalışmada ratlara 4 hafta boyunca haftada 5 gün 10 mg/kg dozunda nandrolone enjeksiyonu yapılacağı, çalışma bitiminde uygun yöntemle ötenazi edileceği, çalışmanın 24 ay sürdürüleceği kaydedilmektedir.

Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin hayvan kullanımı etiği açısından **"uygun olduğuna"** oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet MADEN Başkan	Prof. Dr. Enver YAZAR Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. Sadettin TIPIRDAMAZ Üye	TOPLANTIYA KATILMADI Prof. Dr. Sevim KARAASLAN Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi	
Prof. Dr. Fatma İNAL Raportör Üye	Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK Üye	TOPLANTIYA KATILMADI N. Dilek TOKUŞ Sivil Üye

10. ÖZGEÇMİŞ

Konya'nın Ereğli ilçesinde 1977 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini aynı yerde tamamladı. Yükseköğrenimini 1998-2002 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Karaman Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği Bölümü'nde tamamladı. 2006 yılında S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında "10–16 Yaş Grubu Çocuklara Uygulanan Egzersiz Programının Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi" adlı tez ile yüksek lisans eğitimini tamamladı. Aynı Üniversitede 2006 tarihinden itibaren Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında doktora eğitimine başlamıştır.

2006 yılından itibaren S.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümünü Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta, evli ve bir çocuk babasıdır.