

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NANDROLON VE TESTOSTERON UYGULAMASININ  
TAVŞANLARDA KALSİYUM, KALSİTONİN VE  
PARATHORMON DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

**Gökmen KILINÇARSLAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof.Dr. Zafer DURGUN**

**KONYA-2011**

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NANDROLON VE TESTOSTERON UYGULAMASININ  
TAVŞANLARDA KALSİYUM, KALSİTONİN VE  
PARATHORMON DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

**Gökmen KILINÇARSLAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof.Dr. Zafer DURGUN**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
10202024 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2011**

## **ÖNSÖZ**

“Nandrolon ve Testosteron Uygulamasının Tavşanlarda Kalsiyum, Kalsitonin ve Parathormon Düzeylerine Etkileri” isimli yüksek lisans tez çalışmasında; başta Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Prof.Dr.Zafer DURGUN ve Prof.Dr.Ercan KESKİN’e , Prof.Dr.Nurcan DÖNMEZ’e, Fizyoloji Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine ve çalışanlarına, S.Ü.Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Hakan YALÇIN’a, S.Ü.BESYO öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Sefa LÖK’e, tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli eşime ve maddi olarak destek sağlayan Bilimsel Araştırma projeleri Koordinatörlüğü’ne teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ .....	1
1.1. Testosteron ve Diğer Endojen Androjenler .....	2
1.1.1. Salınımı, Düzenlenmesi ve Etki Mekanizması .....	2
1.1.2. Yıkımı .....	4
1.1.3. Fizyolojik Etkileri .....	5
Androjenik Etkiler.....	5
Anabolik Etkiler.....	6
Diğer Etkiler .....	7
1.2. AAS İlaçlar ve Kullanım Alanları.....	8
1.2.1. Terapötik Kullanım .....	9
Androjenik Endikasyonlar .....	9
Anabolik Endikasyonlar.....	10
1.2.2. Sporcularda Kullanım .....	11
1.2.3. AAS'lerin Yan Etkileri .....	13
Bağımlılık Oluşturması ve Davranışlar Üzerindeki Yan Etkileri. ....	13
Kardiyovasküler ve Hematolojik Yan Etkiler .....	14
Endokrin Sistem ve Üreme Sistemi Üzerine Olan Yan Etkiler .....	15
Hepatik Yan Etkiler .....	16
Dermatolojik Yan Etkiler.....	16
Prepubertal Çocuklarda Görülen Yan Etkiler .....	17
Enjeksiyona Bağlı Olan Yan Etkiler.....	17
1.3. Kemik Dokusu ve Kalsiyum Metabolizmasının Endokrin Kontrolü.....	17
1.3.1. Kemik Dokusunun Temel Özellikleri .....	17

İnorganik Matriks .....	18
Organik Matriks .....	18
1.3.2. Kemik Oluşum ve Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler .....	20
1.4. Kalsiyum (CA).....	21
1.4.1. Kalsiyumun Başlıca Fonksiyonları .....	21
1.4.2. Kalsiyum Metabolizmasının Kontrolü .....	23
1.5. Parathormon ( PTH ).....	23
1.5.1. PTH'nın Yapısı, Biyosentezi ve Düzeyi .....	24
1.5.2. PTH'nın Salınımı ve Düzenlenmesi.....	24
1.5.3. PTH'nın Fizyolojik Etkileri ve Etki Mekanizması .....	27
PTH'nın Böbrekler Üzerindeki Etkisi.....	27
PTH'nın Kemikler Üzerindeki Etkisi .....	28
PTH'nın Bağırsaklar Üzerindeki Etkisi .....	29
PTH'nın Diğer Etkileri .....	30
1.5.4. PTH'nın Eliminasyonu .....	30
1.6. Kalsitonin ( CT ) .....	30
1.6.1. CT'nin Salınımı ve Düzenlenmesi .....	31
1.6.2. CT'nin Fizyolojik Etkileri ve Etki Mekanizması.....	31
CT'nin Kemikler Üzerindeki Etkisi .....	32
CT'nin Böbrekler Üzerindeki Etkisi .....	32
CT'nin Gastrointestinal Kanal Üzerindeki Etkileri.....	33
CT'nin Diğer Etkileri .....	33
CT'nin Eliminasyonu .....	34
1.7. Kalsiyum Metabolizmasının Bozulduğu Bazı Hastalıklar .....	34
1.7.1. Hiperparatiroidizm .....	34
Primer Hiperparatiroidizm .....	34

Sekonder Hiperparatiroidizm .....	35
1.7.2. Hipoparatiroidizm .....	35
1.7.3. Psödohipoparatiroidizm .....	36
1.7.4. Raşitizm ve Osteomalazi .....	36
1.7.5. Osteoporoz .....	37
1.7.6. Paget Hastalığı .....	37
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>38</b>
2.1. Gereç .....	38
2.2. Yöntem .....	39
2.3. İstatistiksel Analizler .....	39
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>50</b>
<b>6.ÖZET .....</b>	<b>51</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>52</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>9. EKLER .....</b>	<b>64</b>
EK.1: Etik Kurul Kararı .....	64
<b>10. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>65</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

♀	: Dişi
♂	: Erkek
<b>AAS</b>	: Anabolik Androjenik Steroid
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AR</b>	: Androjenik Reseptör
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>CA</b>	: Kalsiyum
<b>CaM</b>	: Kalmodulin
<b>Camp</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CBG</b>	: Corticosteroid Binding Globulin
<b>CT</b>	: Kalsitonin
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHT</b>	: Dehidrotestosteron
<b>GABA</b>	: Gama Amino Bitürik Asit
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GnRH</b>	: Gonotropin Relazing Hormon
<b>Gs</b>	: Stimülator Düzenleyici Protein
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>IGF</b>	: Insulin-like Growth Faktör
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinize Edici Hormon
<b>MIS</b>	: Mülleryen İnhibe Edici Madde
<b>NIDA</b>	: National Institute on Drug Abuse
<b>PHF</b>	: Paratiroid Hipertansif Faktör
<b>PICP</b>	: Prokollajen Karboksi-Terminal Polipeptid
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>TBG</b>	: Troksin Binding Globin
<b>TEBG</b>	: Testosterone Estradiol Binding Protein
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Faktör
<b>SHBG</b>	: Sex Hormon Binding Globin

## 1. GİRİŞ

Testosteron steroid yapıda androjenik ve anabolik etkinliğe sahip, endojen bir hormondur. Androjenik etkileri; çizgili kas kitlesini artırması, kemiklerin, genital organlar ile ve sekonder seks karakterlerinin gelişmesini sağlaması, anabolik etkileri ise; kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, klor ve su retensiyonuna neden olması, protein sentezini uyararak kas dokusunun kitle ve gerimini artırması ve osteoklast aktivitesini bloke ederek kemiklerdeki mineral oranını yükseltmesi şeklinde özetlenebilir.

Anabolik-androjenik steroidler (AAS) ise testosteronun sentetik türevleri (deriveleri) olup tıbbi endikasyonlarının dışında rekabete dayanan, güç gerektiren sporlarda performansı ve egzersize karşı toleransı artırmak ya da mesleki veya kozmetik amaçlarla fiziksel görünümü güçlendirmek amacıyla günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan inorganik maddedir. Toplam vücut kalsiyumu yaklaşık 1000-1200 gr'dır. Bunun % 90'dan fazlası kemikler ve dişlerde, % 10 kadarı da hücre dışı sıvılar yumuşak dokular ve farklı membran yapılarında yer almaktadır. Kemiklerdeki kalsiyumun çoğu hidroksiapatit şeklinde depo edilmiştir. Plazmadaki kalsiyumun % 50'si iyonize halde bulunurken, % 40'ı proteine bağlı ve % 10'u ise fosfat, sitrat ve bikarbonat gibi anyonlarla olduğu kompleksler halindedir.

Kalsitonin (CT) , önemli düzeyde tiroid bezi C hücreleri (Clear Cell) tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Vücutta tiroid bezi dışında da kalsitonin ya da benzeri etkili hormon yapılmaktadır; serebrospinal sıvı, hipofiz bezi, timus, karaciğer, akciğer, bağırsak ve sidik kesesinde de kalsitonin bulunduğu bildirilmektedir. Hormonun temel metabolik etkisi plazmada artmış olan kalsiyum ve fosfat düzeyini azaltarak normal sınırlar içinde tutmaktır. Parathormon (PTH)'un fizyolojik antagonistidir.

Parathormon (PTH), tiroid bezinin arka yüzünde yer alan paratiroid bezleri tarafından salgılanan, tek zincirli peptid yapıda bir hormondur. Temel görevi, kan plazmasında azalmış olan iyonize kalsiyum miktarını artırarak fizyolojik sınırlarda tutmaktır.



Deney hayvanları üzerinde psikolojik, fizyolojik, morfolojik, morfometrik ve patolojik değişikliklere ve bazı yan etkilere sahip olduğu bildirilen AAS'nin kontrolsüz ve bilinçsizce kullanılması halinde sporcularda da birçok sistemi olumsuz etkilediği kaydedilmektedir.

Çalışmada AAS olan ve doping maddeleri olarak ta yaygın olarak kullanılan nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate)'un tavşanlarda plasma kalsiyum, CT ve PTH düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

### **1.1. Testosteron ve Diğer Endojen Androjenler**

“Androjen” terimi erkek cinslik hormonları anlamında kullanılmaktadır. Androjenler kolestrol türevi olan ve 19 karbon atomu içeren steroid yapıda endojen hormonlardır. 18. ve 19. karbon atomunda iki metil grubunun bulunması androjenlerin başlıca özelliğidir. Anabolik etkiye de sahip olan bu endojen hormonların başlıcaları; testosteron, dehidrotestosteron (DHT), androstenedion , dehidroepiandrosteron (DHEA) ve 17- $\alpha$ -hidroksiprogesteron olup testis ve böbrek üstü bezi korteksi ile ovaryumlardan salgılanmaktadır (Dökmeçi 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005).

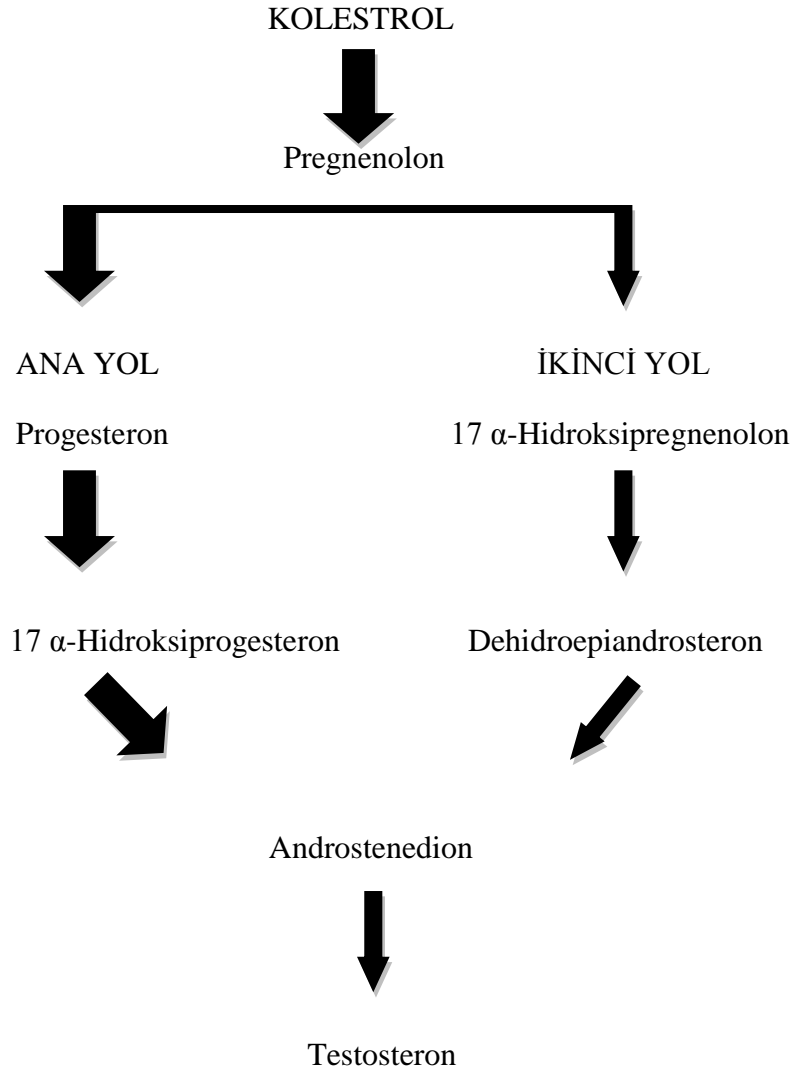
#### **1.1.1 Salınımı, Düzenlenmesi ve Etki Mekanizması**

Erkeklerde androjenlerin 2/3'ü adrenal korteks, 1/3'ü ise testis kaynaklıdır. Testosteron'un %95'i testisin interstisyel (leydig) hücrelerinden, küçük bir kısmı ise böbrek üstü bezi korteksinden salgılanırken, dişilerde ise bu hormonun ovaryum ve böbrek üstü bezi kökenli olduğu bilinmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Mycek ve ark 2001, Uçar 2001, Kayaalp 2005).

Testislerden testosteron salgılanması hipotalamo-hipofizer sistemin kontrolü altında gerçekleşmektedir. Hipofizer retrokontrolün başlıca inhibitör hormonu ise testosterondur. Kandaki testosteron düzeyinin fizyolojik değerin altına düşmesi halinde hipotalamustan salgılanan Gonatropin Relazing Hormon (GnRH) kan yoluyla hipofiz bezi ön lobuna gelmekte ve lüteinize edici hormon (LH) salgılanmasını uyarmaktadır. Testis ve ovaryumlarda testosteron ve diğer androjenlerin biyosentezi ve salgılanması LH'nın, sürrenal kortekste ise

LH+ACTH'ın kontrolü altında gerçekleşmektedir (Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Mycek ve ark 2001).

LH'nın Leydig hücrelerini uyarması cAMP yoluyla olmaktadır. cAMP tarafından kolesteril esterden kolesterol oluşumu artırılmakta, protein kinazın aktive edilmesiyle de kolesterol, mitokondride pregnenolon'a çevrilmiştir. Mitokondriyi terk eden pregnenolon, mikrozomal enzimler aracılığı ile  $17\alpha$ -hidroksipregnenolon veya progesteron'a metabolize olmakta, bu maddelerden de testosteron biyosentezlenerek kana verilmektedir (Dökmeci 2000, Kayaalp 2005).



Şakıl 1.1.1. Testosteron sentezi (Kayaalp 2005)

Testosteron ve diğer AAS'ler plazmada büyük oranda (%98-99) ve spesifik olarak SHBG (sex hormone binding globulin) , TBG (testosterone binding globulin)

ya da TEBG (testosterone estradiol binding protein) adı verilen proteinler ile albümin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Çok küçük bir miktar (%1-2) da plazmada serbest olarak bulunmaktadır. Testosteronun ekstraselüler sıvı ve hücrelere geçmeye elverişli olan fraksiyonu plazmada serbest halde bulunandır. Plazma proteinlerine bağlı olan kısmı ise rezervuar görevi yapmaktadır. SHBG'nin testosterona olan afinitesi albümininkinden 1000 kez fazla ve östrojene olan afinitesinden çok daha yüksektir (Uçar 2001).

Kan dolaşımıyla hedef dokularına ulaşan testosteron, bu dokulardaki androjenik reseptör (AR)'lere bağlanarak etkisini göstermektedir. Testosteron'un önemli hedef dokuları başta erkek cinslik organları ( penis, erkek cinslik bezleri, sperma kanalları vb) olmak üzere, deri, kemik, kemik iliği, kas, beyin, yağ doku ve karaciğerdir. Testosteron özellikle erkek cinslik organları, beyin, yağ, deri ve karaciğer dokularında sitoplazma ve çekirdek membranında bol miktarda bulunan 5- $\alpha$ - redüktaz enzimi aracılığıyla güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüştürülmektedir. DHT'nin sitoplazmada ve çekirdek membranında bulunan reseptöre bağlanması sonucu oluşan hormon-reseptör kompleksi çekirdeğe taşınmakta ve mRNA sentezi, dolayısıyla da hücresel protein sentezi başlatılmaktadır. Kas ve kemik gibi diğer dokularda 5- $\alpha$ - redüktaz enzimi bulunmadığından testosteron'un DHT'ye dönüşümü olmamakta, testosteron bu dokularda direkt etki göstermektedir. DHT'nin reseptöre olan afinitesinin testosteronunkine göre birkaç kat fazla olduğu, dolayısıyla yukarıda söz edilen bazı hedef hücrelerde testosteronun DHT'ye dönüşmesinin etkinin güçlenmesine neden olduğu bildirilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Guyton ve Hall 2001, Mycek ve ark 2001, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

### **1.1.2. Yıkımı**

Erkeklerde plazma total testosteron miktarı 0.35-1.2 $\mu$ g/dl (ortalama 0.7 $\mu$ g/dl), bayanlarda ise 0.015-0.065  $\mu$ g/dl kadar olmakla birlikte bireysel değerlerin kişiden kişiye oldukça değişken olabileceği bildirilmektedir. Testosteronun yarı ömrü oldukça kısa olup 10-20 dakika kadardır. Testosteron, diğer doğal androjenler ve ilaç olarak kullanılan testosteron benzeri steroidlerin biyotransformasyon yeri karaciğerdir. Testosteron karaciğerde androstenidion'a indirgenmekte, sonra da androsteron ve etiokolanolon'a oksitlenerek glukronik veya sülfürik asit ile konjuge

edilerek büyük kısmı idrar, çok küçük bir kısmı ise safra içinde feçes ile atılmaktadır (Dökmeci 2000, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

### **1.1.3. Fizyolojik Etkileri**

Testosteron ve diğer androjenler yaşamın değişik dönemlerinde birçok farklı fonksiyon üstlenmişlerdir. Bunlar; androjenik, anabolik ve diğer etkiler başlıkları altında incelenebilir.

#### **Androjenik Etkiler**

İnsanlarda fetüs testisi 8.haftadan sonra testosteron salgılamakta ve ürogenital organlar ile dış genital organların farklılaşmasını (erkekleşme, virilizasyon) sağlamaktadır. Embriyonal dönemde erkeklerde y kromozomundaki bir gen tarafından eksprese edilen “mülleryen inhibe edici madde” (MIS, mullerian inhibiting substance) dişi genital kanal taslağı olan müller kanalını atrofiye uğratmakta; testisten salgılan testosteron etkisiyle de wolf kanalı gelişerek epididimis, vas deferens ve vesikula seminalis oluşmakta ; genital tuberkül penis ürogenital sinusa dönüşürken, prostat ve genital kıvrımlar ise skrotum şeklini almaktadır. Doğumu izleyen birkaç ay içinde testosteron salgısı oldukça azalmakta ve puberteye kadar olan dönemde testis ve adrenal korteksten salgılanan az miktardaki testosteron gonadotropin salgılanmasını baskılamaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000).

Puberte döneminde baskının ortadan kalkmasıyla gonadotropin, dolayısıyla da testosteron salgılanması artmaktadır. Testosteron salgılanmasının artması primer cinsiyet karakterleri (dış genital organlar, prostat, vesikula seminalis ve diğer cinsiyet salgı bezlerinin gelişmesi, spermatojenezin uyarılması, spontan ereksiyon, ejakülasyon)’nin oluşması yanında sekonder cinsiyet karakterlerinin (kas ve iskeletin gelişmesi, libidonun artması, kıllanma, ses kalınlaşması, cilt yağlanması ve akne, agresifleşme ve aktifleşme şeklindeki ruhsal değişiklikler) belirginleşmesine de neden olmaktadır (Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005, Özdemir ve Gültürk 2008).

## **Anabolik Etkiler**

Anabolik steroidler (testosteron, dehidrotestosteron, 17  $\beta$ -östradiol, progesteron vb) genel anlamda protein sentezini arttırarak ya da protein ve amino asitlerin yıkımını azaltarak, nitrojenin yağsız vücut kitlesi içinde tutulmasını sağlayan, böylece gelişmeyi ve büyümeyi arttıran maddelerdir (Guyton ve Hall 2001, Kuhn 2002, Kayaalp 2005).

Testosteron ve türevlerinin anabolik etkileri için primer hedef dokular, iskelet kasları ve kemikler olup kas kütlesi ile kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir (Bhasin 1997, Kutsal 1998, Bhasin 2001, Guyton ve Hall 2001).

Testosteron ve dehidrotestosteron'un özellikle puberte döneminde pozitif nitrojen dengesi oluşturarak kas kitlesinde ve geriminde artışa neden oldukları, kas gücünü arttırdıkları belirtilmektedir (Kutsal 1998, Kayaalp 2005). Yetişkin erkeklerde ise düzenli fizik egzersiz yapılması halinde kas gelişmesini sağlayabileceği kaydedilmektedir (Dökmeci 2000). Testosteron'un indüklediği kas gelişmesi, hem tip I ve tip II kas liflerindeki, hemde miyonukleus sayısındaki artışa bağlı gelişen hipertrofi nedeniyle meydana gelmektedir (Sinha-Hikim ve ark 2002). Anabolik steroidler aynı zamanda egzersize karşı toleransı arttırmakta ve kas zedelenmesi sonrasında protein sentezini hızlandırarak iyileşme sürecini kısaltmaktadır (Tamaki ve ark 2001).

AAS'ler beyin üzerinde psikoaktif, glukokortikoidlere antagonistik ve büyüme hormonu- insülin benzeri büyüme faktör-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1, somatomedin-C) salınma mekanizmasının uyarılması gibi birçok tamamlayıcı anabolik aktiviteye sahiptir (Kuhn 2002). AAS'lerin davranış üzerine etkileri sonucu (öfori, enerjik durum vb) egzersiz yoğunluğu artmakta ve dolaylı olarak kas kitlesinde ve geriminde de artma şekillenmektedir (Yates 2000).

Testosteronun kemikler ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi, ana östrojen hormonu olan östradiolün etkisine benzerdir (Kayaalp 2005). Hipotalamus ve yağ dokusu hücrelerinde aromataz enzimi katalizörlüğünde testosteronun östradiole dönüşümünün söz konusu olduğu bildirilmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Kayaalp 2005). Anabolik steroidlerin kemiklerde kalsiyum depolanmasını sağlayarak;

kemik uzunluğunu, kalınlığını ve dayanıklılığını (dansitesini) artırdıkları, pubertede eklem kıkırdaklarının kaynaşması (epifizer kapanma) ile erkeklerde pelvisin daha dar ve uzun bir yapıda olmasını sağladıkları bildirilmektedir (Mauras ve ark 1994, Bhasin ve ark 1996, Brodsky ve ark 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Ayköse 2006). Anabolik steroidlerin kemikler üzerindeki etki mekanizmasına ilişkin yeterli bilgi olmadığı; in vitro gözlemlerde AR'ler aracılığıyla osteoblastik hücrelerin uyarıldığı (Kutsal 1998), osteoklastların fonksiyonunun ise bloke edildiği kaydedilmektedir (Al-İsmail ve ark 2002).

Testosteronun anabolik etkileri doza bağımlı olup, haftada 300 mg ya da daha yüksek dozlarda alındığında kas boyutunda ve geriminde önemli ölçüde artış görülmektedir (Bhasin ve ark 2001). Yine doza bağımlı olarak bağ dokusundaki kollajen miktarını da artırmaktadır (Falanga ve ark 1998).

### **Diğer Etkiler**

Puberte ve erken erişkinlik dönemlerinde testislerden salgılanan testosteron'un muhtemelen protein anabolizmasını, dolayısıyla enzim sentezini artırması nedeniyle bazal metabolizmayı % 5-10 oranında hızlandırdığı belirtilmektedir (Guyton ve Hall 2001).

Kastre edilmiş erişkinlerde testosteron enjeksiyonu eritrosit sayısını %15-20 oranında artırmaktadır. Yine erkeklerde eritrosit sayısı dişilerinkine göre daha yüksektir. Bu farklılıklar, testosteron'un bazal metabolizma üzerindeki hızlandırıcı etkisine ve kemik iliğinin ilgili hücrelerini direkt olarak stimüle etmesine bağlanmaktadır (Bökesoy 2000, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005). Ayrıca testosteron, eritrositlerde 2.3- difosfogliserat düzeyini artırmakta ve böylece hemoglobinin oksijene olan afinitesini azaltıp dokulara oksijen geçişini kolaylaştırmaktadır.

Androjenler doza bağımlı olarak trombositlerin agregasyona eğilimini, dolayısıyla kanın koagülabilitesini artırabilmektedir (Uçar 2001).

Testosteronun in vitro ortamda izole insan radial arterlerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, testosteronun suprafizyolojik dozda, endotelden bağımsız vazodilatör etki oluşturduğu; bu etkide damar düz kaslarında hem kalsiyum

kanallarının blokajı yanında potasyum kanallarının aktivasyonunun söz konusu olduğu ifade edilmektedir ( Seyrek 2006).

AAS'ler böbreklerde sodyum, potasyum, kalsiyum, klor ve fosfat retansiyonu ile su reabsorbsiyonunu artırdıklarından, anabolik etkilerine ilave olarak vücut ağırlığında artışa ve vücudun alt bölgelerinde ödeme yol açabilmektedirler (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005). AAS'lerin PTH'a karşı renal duyarlılığı artırarak distal tubüllerden kalsiyum absorbsiyonunu artırdığı bildirilmektedir (Kutsal 1998).

AAS'ler lipoprotein metabolizmasını da etkilemekte; serum LDL düzeyini yükseltirken, HDL düzeyini ise düşürmektedirler (Kutsal 1998, Bökesoy 2000, Uçar 2001, Kayaalp 2005).

## 1.2. AAS İlaçlar ve Kullanım Alanları

AAS ilaçlar, testosteron'un ester veya alkilileştirilmiş sentetik türevleridir (Vardar ve ark 2002, Evans 2004, Özdemir ve Gültürk 2008).

Çizelge 1.1.2: İlaç olarak yaygın kullanılan başlıca AAS'ler (Evans 2004).

<b>Oral Ajanlar 17<math>\alpha</math>-alkil türevleri</b>	<b>Enjektabl Ajanlar 17<math>\beta</math>-ester türevleri</b>
Methandrostenolone	Testosteron esterleri: cypionate, enanthate, heptylate, propionate
Methyltestosterone	Nandrolone esterleri: Decanoate, Phenpropionate
Oxandrolone	Boldenone
Oxymetholone	Stanozolol ,Methenolone
Ethylestrenol	Trenbolone
Fluoxymesterone	Stanozolol
Danazol	Dromostanolone

Bu ilaçlar hem androjenik hem de anabolik etkiye sahip olmakla birlikte anabolik/androjenik etki oranları farklılık arz etmektedir.

Çizelge 1.1.3. Anabolik/Androjenik oranları (Kuhn 2002).

<b>Anabolik Steroid</b>	<b>Anabolik/Androjenik Oran</b>
Testosterone	1
Methyltestosterone	2
Oxymetholone	9
Oxandrolone	10
Nandrolone Phenpropionate	10
Stanozolol	30

### **1.2.1. Terapötik Kullanım**

#### **Androjenik Endikasyonlar**

Androjenik etkisinden yararlanılacak olan steroid ilaçlar daha çok erkeklerde puberte öncesi veya sonrası gelişen hipogonadizm ve androjen eksikliği, ereksiyon ve ejakülasyon yetmezliği, büyüme ve puberte gecikmesi, osteoporoz, anemi ve herediter anjiyoödem gibi tıbbi endikasyonlarda kullanılmaktadır. (Bökesoy ve ark 2000).

Hipogonadizm olguları testis (FSH ve LH düzeyleri yüksek) ya da hipotalamo-hipofizer (FSH ve LH düzeyleri düşük) orijinli olabilmektedir. Bu olgularda tedavi amaçlı testosteron propiyonat, enentat ya da sipiyonat gibi steroidler kullanılabilir. Hipofizer yetmezliği mevcut olan çocuklarda puberte öncesi androjen kullanılması erken epifizer kapanmaya neden olarak boy uzamasını



dururacağından, genellikle puberte yaşı beklenmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000). Bununla birlikte androjenler, hipofizer cüceliği olan çocuklarda kas ve iskelet sisteminin gelişmesini sağlamak amacıyla epifiz kapanmasına neden olmayacak düşük dozlarda puberte öncesi dönemde de kullanılmakta (Mycek ve ark 2001), tedavi daha sonra anabolik steroidlerle sürdürülmektedir (Kayaalp 2005).

Tedavi amaçlı kullanımda AAS'lerin, erkeklerde yaştan ilerlemesine bağlı olarak gelişen sarkopeniye karşı korumada (Brill ve ark 2002, Schroeder ve ark 2003, Isodori ve ark 2005), hipogonadal erkeklerde ise eksik hormon düzeylerinin giderilerek kas kitlesi ve gerimi ile kemik dansitesinin artırılmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Bhasin ve ark 1996, Brodsky ve ark 1996, Bökesoy ve ark 2000).

Androjenlerin kalsiyum retensiyonu yapmaları, osteoblastları stimüle edip, osteoklast aktivitesini bloke etmeleri ve dolayısıyla kemiklerin mineralizasyonunu artırmaları nedeniyle osteoporoz tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Basaria ve Dobs 2001, Al-İsmail ve ark 2002, Kayaalp 2005). Androjenlerin etkilerini direkt olarak mı, yoksa östradiol dönüşüm yoluyla mı gösterdikleri konusu henüz netlik kazanmamıştır; her ikisinin de kemik oluşumunu devam ettirmede önemli olmasına rağmen östrojenin kemik rezorpsiyonunu düzenleyen major seks steroidi olduğu kaydedilmektedir (Falahiti-Nini ve ark 2000). Testosteron eksikliğinin kemik kaybına yol açtığı (Stephan ve ark 1989, Smith ve ark 2001), testosteron tedavisi alan hipogonadal erkeklerde ise kemik mineral dansitesinde artma gözlemlendiği belirtilmektedir (Katznelson ve ark 1996). Kalça ve vertebra kırığı olan kadın hastalarda serum östrojen ve testosteron seviyelerinin normalden az olduğu belirlenmiş ve anabolik steroid tedavisi sonrası total kemik kalsiyumunda artış olduğu, ölçülen kemik sahasına göre ise artış oranının farklılık arz ettiği gözlenmiştir (Kutsal 1998).

Orşiektomize ratlarda kırık iyileşmesi üzerinde testosteron düzeyinin etkisinin incelendiği bir çalışmada (Heybeli ve ark 2001), androjen eksikliği halinde testosteron replasman tedavisinin olumlu sonuç verdiği bildirilmektedir.

AAS'ler bazı psikiyatrlar tarafından majör depresyonun tedavisinde de alternatif ilaç olarak denenmektedir (Pope 2000).

## **Anabolik Endikasyonlar**

Anabolik etkisi yüksek olan steroidlerden, daha çok kaşeksi ile seyreden bazı hastalıklar ( malign tümörler, bazı bağırsak hastalıkları, vasküler inflamatuvar hastalıklar, AIDS vb.) ileri derecedeki yanıklar, beslenme bozuklukları, ağır operasyonlar, uzun süreli glikokortikoid tedavisinde oluşan negatif azot ve kalsiyum dengesi ve buna bağlı oluşan kas-kemik zayıflaması, puberta gecikmesi, senil osteoporozis, hipoplastik veya aplastik anemi; erkeklerde impotens vakaları ya da orşiektomi sonucu testosteron düzeyinin azalması ile bayanlarda meme kanseri olguları, postmenapozal metroraji gibi tıbbi endikasyonlarda yararlanılmaktadır (Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Rabkin ve ark 2000, Bhasin ve ark 2001, Mycek 2001, Kayaalp 2005).

### **1.2.2. Sporcularda Kullanım**

Tıbbi endikasyonlarının dışında daha çok kas kitlesi (body builder) ile gücünü, dolayısıyla fiziksel performans ile (doping etkisi), agresifliği artırmak ve fiziksel görünümü değiştirmek için bazı sporcular tarafından da kullanılabilen (Handelsman ve Gupta 1997, Bökesoy ve ark 2000, Vardar ve ark 2002, Şahin ve ark 2006). AAS ilaçların 1930'lu yıllarda üretilmeye başlandığı ve 2. Dünya Savaşı sırasında Almanya'da askerler üzerinde fiziksel gücü artırmak amacıyla kullanıldığı bildirilmektedir (Yesalis ve ark 1989). AAS'ler etik ve yasal olarak onaylanmamasına karşın, 1950'lerden bu yana özellikle atletizm, güreş, halter, Amerikan futbolu ve vücut geliştirme gibi kas gücünü sürdürmenin, cüssenin ve agresifliğin önem arz ettiği spor branşlarında yarışmalardan önce antrenmanlar sırasında sporcular tarafından sıkça kullanılan maddelerdir. Beden dismorfik bozukluğu olanlarda da kullanılabilirdiği bildirilmektedir (Johnson ve ark 1989, Kanayama ve ark 2001, Vardar ve ark 2004, NİDA 2006). Nandrolone (19-nortestosteron) en çok kullanılan AAS'ler arasında yer almaktadır (Aksoy ve Dağoğlu 1998, Kuhn 2002, Maravelias ve ark 2005). Kanayama ve ark (2001), 511 sporcu içinde erkeklerde en az bir kez AAS kullanım oranının % 5, altı aydan fazla kullanım oranının % 2, Korkia ve Stimson (1997) ise spor salonlarında AAS kullanımının erkeklerde % 9.1, kadınlarda % 2.3 olduğunu bildirmektedirler. Ülkemizde ise sporcuların AAS kullanımları açısından mevcut çalışmalar oldukça yetersizdir (Vardar ve ark 2004).

Günümüzde 100'den fazla AAS ilaç geliştirilmiştir. AAS ilaçlar ABD'de reçete ile satılırken, bazı ülkelerde denetimsiz veya yasadışı yollardan satılmakta, ayrıca diyeti takviye eden ürünlerin içinde pazarlanmaktadır (NIDA 2006). Ülkemizde de testosteron propiyonat, testosteron dekaonat, testostereone undekaonat, metenolon, nandrolon, drostanolon, mesterelon, oksimetolon, danazol, metiltestosteron ve fluoksimesteron vb preparatlar eczanelerde reçetesiz olarak da satılmakta ve bu ilaçların tanıtım bilgilerinde, tıbbi endikasyonlarının dışında kullanımlarına ilişkin uyarıcı bilgi bulunmamaktadır (Vardar ve ark 2002).

Testosteron oral veya parenteral verildiğinde hızla metabolize olmaktadır. Testosteron esterleri veya alkileri şeklinde sentetik olarak imal edilen AAS ilaçlar ise doğal olanlarınkine göre daha güçlü ve uzun süreli etkiye ve spesifik özelliklere sahiptir (Alaçam 2001). AAS ilaçlar genellikle oral, intramusküler enjeksiyon veya topikal jel şeklinde transdermal olarak kullanılabilir. Genellikle oral olarak kullanılan AAS ilaçlar, karaciğerde yıkımlanmaya daha dirençli olan 17- $\alpha$  alkil türevleridir (Bhasin ve Bremner 1997). Enjeksiyon tarzında uygulanan testosteron'un 17- $\beta$  esterleri ise bitkisel yağ (pamuk tohumu yağı gibi) içinde çözünmüş olarak hazırlandıklarından, enjeksiyon yerinden yavaş adsorbe olmakta ve uzun süreli etki gösterebilmektedir (Kayaalp 2005).

AAS ilaç kullanıcılarının çoğunluğunun enjektabl yolu tercih ettikleri (Bolding ve ark 2002) ve yine %90'ından fazlasının AAS'ler ile birlikte yağ kaybını sağlayan, kas gerim ve kitlesinin artmasına yardımcı olan, ödemi azaltan veya ağrıyı hafifletici etkilere sahip, fakat aynı zamanda potansiyel olarak AAS'lerden daha tehlikeli olan yardımcı ilaçları ( ephedrine, amphetamine, thyroxine, insülin, diüretikler, opioidler vb ) kombine olarak aldıkları belirtilmektedir ( Evans 1997). Steroid ilaç kullanan sporcular aynı zamanda kalori ve protein yönünden zengin (günde 2- 2.25 g/kg protein) besinler almaktadırlar (Kayaalp 2005).

Sportif performansı olumlu yönde etkileyebilmeleri için AAS'lerin normal dozlarının 10-100 katı düzeylerinde kullanılmaları gerektiği belirtilmektedir (Mottram ve George 2000, George 2003). Güçlü bir antrenmanla birlikte kısa bir süre haftada 600 mg testosteron uygulamasının (replasman tedavisinde kullanılan dozu 6 katı) yağsız vücut kütlesini ve kas boyutunu artırdığı bildirilmektedir (Bökesoy 2000).

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

### **1.2.3. AAS'lerin Yan Etkileri**

AAS'lerin yan etkilerinin oluşturduğu sağlık sorunlarına ilişkin görüşler farklılık arz etmektedir; önemli sağlık sorunlarına neden olduğunu savunan kaynaklar ( NIDA 2006 ) mevcut olmasına karşın, yan etkilerin abartıldığı (Street ve ark 1996), bunların iyi huylu ve geri dönüşümlü olduğu görüşünü savunan araştırmacılar (Özdemir ve Gültürk 2008) da mevcuttur. AAS ilaçların farmakolojik ve suprafarmakolojik dozlarının kısa süreli (20 hafta kadar) kullanılması halinde birkaç laboratuvar bulgusu anormalliği (HDL değerinin azalması, hemoglobin miktarının ve karaciğer enzimlerinin artması) dışında sistemik bir toksisite göstermediği kaydedilmektedir (Bhasin ve ark 1997, Sattler ve ark 1999, Bhasin ve ark 2001). AAS'lerin tedavi dozunun 26 katı kadar fazla dozlarda alınması halinde androjenik yan etkilerin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (Bökesoy ve ark 2000). Buna karşın Özdemir ve Gültürk (2008), AAS ilaçların birkaç ay sürekli kullanılıp bırakılması halinde geri çekilme sendromunun ve buna ilişkin belirtilerin (depresyon, yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık, kas-kemik ve baş ağrısı, kas kütlesi ve geriminde azalma, cinsel istekte azalma, kaygı duygusu ,agorafobi vb) açığa çıktığını bildirmektedir.

AAS'lerin uzun vadedeki yan etkileri ise kanser ( hepatom, renal karsinom, testiküler tümör) oluşumuna veya kanserli hücrelerin çoğalmasına yol açmalarıdır (Parssinen ve Seppala 2002). AAS bağımlılarının kansere yakalanma riskinin sigara bağımlılarına göre 4 kat daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Forbes ve ark 1993).

AAS ilaçların potansiyel yan etkileri; bağımlılık oluşturmaları ile davranışsal, kardiyovasküler, hepatik, endokrin/üreme, dermatolojik ve enjeksiyonla ilgili olanlar olmak üzere farklı başlıklar altında incelenmektedir (Özdemir ve Gültürk 2008).

### **Bağımlılık Oluşturması ve Davranışlar Üzerindeki Yan Etkileri**

AAS ilaçların kısa süreli, normal dozlarda ve tedaviye yönelik kullanılmaları bağımlılık oluşturmamaktadır. AAS ilaç bağımlılığı konusundaki veriler, yüksek doz ve yasa dışı kullanım ile ortaya çıkan vaka bildirimlerine dayanmakta ve gelişen

fiziki ve psikolojik bağımlılık zayıf, orta veya şiddetli olabilmektedir. Bu ilaçların kullanıcıları ile yapılan görüşmeler sonucunda fiziksel ve psişik bağımlılık belirtileri gösterenlerin oranının % 14- 69 arasında olduğu bildirilmektedir (Pope ve ark 2000, NIDA 2006).

Brower ve ark (1989), yaptıkları bir çalışmada geçmişte AAS kullanmış olan haltercilerin tamamında bağımlılık ve çekilme belirtilerinin bulunduğu kaydedilmektedir. Çekilme belirtilerinden bazıları ise AAS kullanımına karşı aşırı bir istek oluşturmakta, böylece kişiyi ilaç alımına yönlendirmektedir.

Uzun süre AAS kullananların hemen yarısında gözlenen öfori bir kısır döngü oluşturmakta ve AAS alım sürecini daha da uzatmaktadır (NIDA 2006).

AAS ilaç kullanıcılarında mani, depresyon ve psikozdan, homiside kadar değişen davranış bozuklukları bildirilmektedir (Conacher ve Workman 1989, Schulte ve ark 1993, Bahrke ve ark 1996, Pope ve ark 2000, Yates 2000, Kindlundh ve ark 2001, Brower 2002, Brannvall ve ark 2005). Hatta AAS ilacın bırakılmasından sonraki ilk üç ay içerisinde intihar (suisid) vakaları bildirilmektedir (Brower ve ark 1989). Sporcuların bu ilaçları bıraktıklarında en sık bildirdikleri yakınma, kendilerini depresif hissetmeleridir (Vardar ve ark 2004).

AAS ilaçların dopaminerjik uyarıcıların etkilerine benzer şekilde beyni etkiledikleri düşünülmektedir. AAS kullanımı akabinde beyinde ventral tegmental bölgede endojen opioid düzeyinde artış olduğu belirlenmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise GABA transmisyonunun etkilendiği kaydedilmektedir (Jorge-Rivera ve ark 2000, NIDA 2006).

### **Kardiyovasküler ve Hematolojik Yan Etkiler**

AAS ilaçları kullanan sporcularda erken kardiyovasküler olaylar rapor edilmiştir. AAS'ler makrofajların lipid içeriğini (McCrohon ve ark 1999) ve monosit adezyonunu artırdığından pro-aterojenik etkiye sahiptirler ( McCrohon ve ark 2000). Ayrıca bu tür steroidlerin lipoprotein metabolizmasını etkileyerek kanda serum LDL düzeyini yükselttiği, HDL düzeyini düşürdüğü; böylece LDL/HDL oranını değiştirerek erken yaşlarda hiperkolestrolemi ve aterogenezis riski oluşturduğu, ayrıca vücutta su ve tuz tutulumuna bağlı ödem oluşmasına yol açtığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (Kutsal 1998, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeçi

2000, Mycek ve ark 2001, Uçar 2001, Parssinen ve Seppala 2002, Ammar ve ark 2004, Kayaalp 2005).

AAS ilaçların vazospazm ve vazorelaksiyonda zayıflama oluşturabilecekleri belirtilmektedir (Ammar ve ark 2004, Kam ve Yarrow 2005). Sağlıklı genç erkeklerde yoğun vücut geliştirme egzersizleri veya AAS'lerin kontrolsüz kullanımı hem endotele bağımlı hem de endotelden bağımsız vazodilatasyonu bozmaktadır (McCredie ve ark 1998).

AAS kullanımının trombo-emboli, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler aritmi, hipertansiyon ve miyokardiyal infarktüs gibi komplikasyonlara ve ani ölümlere yol açtığı bildirilmektedir (Ferenchick 1992, Melchert ve Welder 1995, Kutscher ve ark 2002, Dhar ve ark 2005, Chung ve ark 2007, Furlanello ve ark 2007, Özdemir ve Gültürk 2008).

Steroidlerin kemik iliğinde eritropoietin yapımını artırarak eritrositozise ve ayrıca trombozise oluşumuna yol açtıkları belirtilmektedir ( Kutscher ve ark 2002, Furlanello ve ark 2007). Androjenlerin ve anabolik steroidlerin, kanın fibrinolitik etkinliği ile antitrombin III etkinliğini, dolayısıyla kanama riskini artırabileceği de kaydedilmektedir ( Bökesoy 2000, Kayaalp 2005).

### **Endokrin Sistem ve Üreme Sistemi Üzerine Olan Yan Etkiler**

AAS'lerin eksojen alınması, yüksek dozda daha belirgin olmak üzere plazma LH düzeyini, hipotalamo-hipofizer sistemde gerçekleşen negatif geri bildirim yoluyla ise FSH düzeyini azaltmaktadır (Jarow ve Lipshultz 1990, Lloyd ve ark 1996).

Endokrin yan etkiler cinsiyete, steroidin kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak değişmektedir. Özellikle androjenik etkinliği fazla olmayan anabolik steroidler, erkeklerde testosteron salgısını inhibe etmek suretiyle testislerde atrofi, sperm sayısında azalma, sperm motilitesinde yavaşlama, infertilite, prostat büyümesi, impotens ve libido azalması, testosteronun estradiol ve diğer estrogenlere dönüşümü nedeniyle jinekomasti (Jarow ve Lipshultz 1990, Boyadjiev ve ark. 2000, Kayaalp 2005), kadınlarda ise klitoral hipertrofi, oligomenore, amenore, meme dokusunda ve uterusda küçülme ve ikincil erkeklik karakterlerinin belirginleşmesi (virilizasyon) gibi değişikliklere yol açabilmektedirler (Strauss ve ark 1985, NIDA 2006, Aitken ve

ark 2002, Kayaalp 2005). Bu yan etkilerin çoğunun, kısa süreli steroid kullanılması halinde geçici ve geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir (Turek ve ark 1995).

Karaciğerde SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin), TBG (Tiroksin Binding Globin) ve CBG (Corticosteroid Binding Globulin) sentezini azalttıklarından bu proteinlere bağlanarak taşınan hormonların plazma düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır (Kayaalp 2005).

### **Hepatik Yan Etkiler**

Ağız yoluyla alınan 17- $\alpha$  alkil türevi AAS'lerin (metiltestosteron, fluoksimesteron, oksimetalon, stanazolol vb), doz ve süreye bağlı olarak hepatotoksik etki gösterebilecekleri (Kafrouni ve ark. 2007); plazma bilirubin düzeyi yanısıra karaciğerde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) gibi bazı enzim düzeylerini artırabildikleri bildirilmektedir (NIDA 2006, Schroeder ve ark. 2003, Kayaalp 2005). Ayrıca sözkonusu türevlerin kolestatik sarılığa yol açabildikleri; bu durumda karaciğer lobullerinin sentral kısımlarında safra stazının bulunduğu kaydedilmektedir. Uzun süreli 17- $\alpha$  alkil türevi AAS'lerin kullanılması halinde, oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da, ender olarak iyi veya kötü huylu hepatom şekillenebileceği belirtilmektedir. Nandrolon gibi intramüsküler uygulanan testosteron esterlerinde ise bu tür bir yan etki genelde görülmemektedir (Kutsal 1998, Dökmeci 2000, Kayaalp 2005).

Karaciğer antioksidan sistemi üzerine testosteronun etkisinin araştırıldığı çalışmada, (Aydilek ve Aksakal 2003) "testosteron propionat" uygulanan tavşanlarda oksidatif stresin arttığı sonucuna varılmıştır.

### **Dermatolojik Yan Etkiler**

AAS'ler doza bağımlı olarak deride kalınlaşma, çatlama (stria), akne, saç dökülmesi (alopesi), vücutta ve yüzde aşırı kıllanma (hirsutizm) gibi dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir.

Akne oluşumunda derideki yağ bezlerinin fazla salgı yapmasının ve "propionobacteria acnes" popülasyonunun artmasının etkili olduğu belirtilmektedir.

Stria oluşumuna ise , vücut kitlesinin hızlı büyümesine derinin uyum gösteremeyip aşırı gerilmesi neden olmaktadır (Shuster 1979).

### **Prepubertal Çocuklarda Görülen Yan Etkiler**

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

### **Enjeksiyona Bağlı Olan Yan Etkiler**

AAS'lerin kullanılmasında, farmakolojik yan etkiler dışında; kontamine ilaçların kullanılması ve sterilizasyona dikkat edilmemesi gibi nedenlerle bakteriyel bulaşma, septik artrit, septik şok, HIV, hepatit B ve C gibi enfeksiyonlar yanında inflamasyon, intramuskuler fibrozis, distrofik kalsifikasyon, granülom ve sinir yaralanmaları gibi komplikasyonlar şekillenebilmektedir (Evans 1997, All-İsmail ve ark 2002).

## **1.3. Kemik Dokusu ve Kalsiyum Metabolizmasının Endokrin Kontrolü**

Vücutta kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve magnezyum (Mg) düzeyleri oldukça kompleks bir sistem tarafından düzenlenmektedir. Bu sistem içinde paratiroid hormonu, kalsitonin ve bir steroid olan D-hormon (1,25-dihidroksi kolekalsiferol) önemli role sahiptir. Bu hormonlar, çevresel değişikliklere veya vücudun gereksinimine göre kemik, intestinal kanal ve böbrekler üzerine etki ederek sözkonusu minerallerin plazma düzeyini düzenlemektedirler. Hormonal düzenleyici mekanizmalara geçmeden önce, bunlarla yakın ilişkili olan kemiğin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine kısaca değinmek faydalı olacaktır.

### **1.3.1. Kemik Dokusunun Temel Özellikleri**

Kemik, kalsiyum tuzlarının çökmesiyle güçlenen sert organik bir matriksten ibarettir. Kemik dokunun en önemli fonksiyonlarından biri Ca iyonu rezervuarı olmasıdır. Kemik kütlesinin % 75-80'ini oluşturan uzun kemikler ile yassı



kemiklerin daha ince olan dış kesimleri kortikal kemiklerdir. Kemik kütlelerinin % 20-25'ini oluşturan vertebralalar, kaburga kemikleri, pelvis ve kafatası kemikleri ise trabeküler kemikler (süngerimsi) olup, kortikal kemiklere oranla, kalsiyum rezervuarı olarak rezorbsiyona elverişli daha geniş bir yüzey alanına ( 5 kat kadar) sahiptirler.

Kemik bileşiminin yaklaşık 2/3'ünü inorganik matriks, 1/3'ünü ise organik matriks (mineral tuzlar) oluşturmaktadır (Guyton 1991, Guyton ve Hall 2001, Sencer 2001, Ganong 2002, Kayaalp 2005).

### **İnorganik Matriks**

İnorganik matriks büyük oranda kalsiyum ve fosfattan ibaret olup, %95'i hidroksiapatit kristalleri ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ) şeklindedir. Kalsiyum ve fosfatın ekstrasellüler sıvıdaki konsantrasyonları hidroksiapatit oluşturmak için gerekli olan düzeyin çok daha üstünde olmasına rağmen dokuların çoğunda ve plazmada bulunan pirofosfat gibi bazı inhibitörler bu çökmeyi önlemektedir. Kemikte kalsiyum/fosfor oranı 1.3-2.2 arasında değişebilmektedir. Bu mineraller dışında kemikte az miktarda sodyum, potasyum, magnezyum ve karbonat ta bulunmasına rağmen, bunların belirgin kristaller oluşturmadıkları bildirilmektedir. (Guyton ve Hall 2001, Berne ve ark. 2008)

### **Organik Matriks**

Kemiğin organik matriksinin %95'ini gerilme direnci sağlayan kollajen lifler (tip I kollajen) oluştururken, geri kalan kısmı dönüştürücü büyüme faktörü (TGF, Transforming Growth Factor), nonkollajen proteinler (osteokalsin, osteonektin, proteoglikanlar, sialoglikanlar) ile kemik yapımı, yıkımı ve yenilenmesinden sorumlu olan osteoblast, osteoklast ve osteositlerden ibarettir.

Tip I kollajen, kemiğin yanı sıra tendon ve deride de bulunan, organların bütünlüğünü sağlayan temel yapısal protein olup, 3 polipeptidin oluşturduğu sarmal şeklindedir (Ganong 2002).

Osteoblastlar primitif mezenşimal hücrelerden köken almakta, kemiklerin dış yüzeylerinde ve kemik boşluklarında bulunmakta ve salgıladıkları maddelerle kemik matriksini mineralize etmektedirler. Osteoblastlar, kemik yapımında kollajen

moleküller ile nonkollajen proteinleri kemik matriksine salgılamaktadır. Kollajen molekülleri hızla polimerize olarak kollajen lifleri oluşturmakta, başlangıçta kıkırdak dokuya benzeyen bu yapı kalsiyum tuzlarının da çökerek hidroksiapatit oluşmasıyla osteid dokuyu şekillendirmektedir.

Osteoblastik etkinliğin en önemli göstergeleri kemik matriksine kollajen fibrillerin salgılanma hızını gösteren serum tip 1 prokollajen karboksi-terminal propeptid (PICP) ve osteokalsin ile serum alkalın fosfataz düzeyidir. İskelet proteininin % 1-2'sini oluşturan ve nonkollajen bir protein olan osteokalsin (G1a,BGP,bone g-1a protein) tanıda olduğu kadar antiresorbif tedavinin izlenmesinde de çok önemli bir kriterdir. Osteoblast membranında bulunan ve kemik yapımı sırasında salgılanan alkalın fosfatazın mineralizasyondaki rolü tartışmalı olup mineralizasyon inhibitörü olan inorganik pirofosfatı hidrolize ederek mineralizasyonu kontrol ettiği sanılmaktadır (Sencer 2001, Biberoglu 2002, Kayaalp 2005).

Osteoklastlar kemik iliğindeki mononükleer hücrelerden köken alan, çok çekirdekli, fagositik özelliğe sahip ve kemiği yıkımlayarak rezorpsiyonuna neden olan hücrelerdir. Kemiğin osteoklastlarla rezorpsiyonu paratiroid hormon ile kontrol edilmektedir. Rezorpsiyon olayında osteoklastlar villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatmakta ve villuslardan iki tip madde salgılanmaktadır; bunlar lizozomal proteolitik enzimler ile mitokondri ve salgı veziküllerinden salınan bazı asitler (sitrik asit, laktik asit vb.)'dir. Enzimler kemiğin organik matriksini, asitler ise kemik minerallerini (hidroksiapatit) eritmekte, açığa çıkan küçük matriks ve kristal parçacıkları osteoklastlar tarafından fagosite edilmekte ve oluşan artık ürünler kana verilmektedir (Guyton 1991, Ganong 2002).

Osteoklastik etkinliğin en önemli göstergeleri serum tartrat rezistan asit fosfataz ve hidroksiprolin düzeyleri ile idrar kalsiyum/kreatinin oranıdır (Sencer 2001, Kayaalp 2005).

Osteositler ise osteoblastların farklılaşmış şekilleri olup kemik dokusunun beslenmesini sağlamaktadırlar.

### 1.3.2. Kemik Oluşum ve Rezorbsiyonunu Etkileyen Faktörler

Kemik dokusu yaşam boyunca yapım ve yıkım döngüsü içerisinde değişime uğramaktadır. Normal şartlar altında bu olaylar denge halinde olup aktivasyon, rezorbsiyon ve formasyon evrelerini içermektedir. Aktivasyonu sağlayan faktörlerin azalması veya aşırı rezorbsiyon ve yetersiz formasyon hallerinde kemik kaybı oluşmaktadır. Aktivasyon osteoblastlar, rezorbsiyon ise osteoklastlar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Kır 1995).

Kemikteki yapım yıkım döngüsünün kontrol edilmesinde; mekanik stresler, belirli sistemik hormonlar (paratiroid hormonu, D-hormon, kalsitonin, büyüme hormonu, tiroid hormonları), bazı sitokinler (İL-1  $\alpha$ , İL-1 $\beta$ , İL-2, İL-6, İL-8, TNF, İL-11), (PGE2) insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve bazı hemopoietik regülatörler (GM-CSF, M-CSF); osteoblast veya osteoklastlar üzerine direkt ya da dolaylı etkileriyle önemli rol almaktadırlar (Kır 1995, Birtane ve Kokino 2001).

Sitokinlerden İL-1, kemik üzerine direkt veya paratiroid hormonu üzerinden indirekt etkisiyle osteoklastik aktiviteyi artırmaktadır. Resorptif sitokinler olan İL-1 $\alpha$ , İL-1  $\beta$ , İL-2, İL-8, İL-11 ve TNF $\alpha$  ve TNF $\beta$  kemik iliğinde bulunan progenitör hücrelerden osteoklast farklılaşması ile proliferasyonunu uyarmakta ve kemik yıkımını artırmaktadır. İL-4 ise hem osteoklast oluşumunu hem de osteoblastik aktiviteyi inhibe etmektedir. İL-6 mononükleer fagositler, vasküler endotel hücreler ve fibroblastlar tarafından sentezlenmekte ve indirekt olarak İL-1 ve TNF artışına neden olmaktadır. İL-13 ise osteoblast proliferasyonunu inhibe ederken İL-6 oluşumunu tetiklemektedir (Löwik ve ark 1989, Ishimi ve ark 1990, Haynes ve ark 1993, Kır 1995, Manolagas 1995, Suda ve ark 1995, Kılıç ve Ragab 1998, Yıldız ve ark 2002).

Kemik üzerinde etkili olan östrojen, prolaktin ve androjen gibi hormonların da sitokinlerin oluşmasında ve düzenlenmesinde etkili oldukları bilinmektedir. Bu hormonların azlığı veya yokluğunda özellikle östrojenin sitokinler üzerindeki baskılayıcı etkisinin ortadan kalkmasıyla sitokinlerin etkisi artmakta, dolayısıyla osteoklast aktivitesi ve kemik yıkımı hızlanmaktadır (Manolagas 1997, Sunyer ve ark 1999). Pratelli ve ark (1999), yaptıkları bir çalışmada kemikte yıkıma yol açan sitokinlerin ve özellikle de IL-6'nın yaşlanma ve menopoza ile serumda artış gösterdiğini, ancak TNF değerlerinin azaldığını kaydetmektedirler. Yine başka bir

araştırmada (Yıldız ve ark 2002) erkeklerde yaşın ilerlemesine bağlı olarak kanda dehidroepiandrosteron düzeyindeki azalma ile birlikte IL-6'nın artış gösterdiği bildirilmektedir. Bununla birlikte kemik mineral kaybı ile sitokinler arasında bir ilişki bulunamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur ( Zheng ve ark 1997, Birtane ve Kokino 2001).

#### **1.4. Kalsiyum (CA)**

İnsan vücutunda en çok bulunan inorganik madde kalsiyumdur. Kalsiyum iyonu birçok biyolojik sistemde önemli bir faktör olarak görev yaptığından, konsantrasyonunun fizyolojik sınırlar içinde tutulması gerekmektedir. Vücutta bulunan toplam kalsiyum miktarı yaklaşık 1000-1200 gr (27-28 Mol)'dır. Bunun % 99'u kemik ve dişlerde, geri kalanı ise ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı ile farklı membran yapılarında yer almaktadır. Kemiklerdeki kalsiyumun çoğu hidroksiapatit şeklinde depo edilmiştir. Ayrıca kemiklerde kristalize olmayan kalsiyum fosfatlar da bulunmaktadır. Plazma kalsiyum düzeyi insanlarda 10 mg/dl (2.5 mMol/L) kadardır. Plazmadaki kalsiyumun % 50'si iyonize halde, % 40'ı proteine bağlı olarak ve % 10'u ise fosfat, sitrat ve bikarbonat gibi anyonlarla oluşturduğu kompleksler halindedir. İyonize ve kompleks halde bulunan kalsiyum fraksiyonları kapiller ve diğer hücre membranlarından geçebilme özelliğine sahiptirler (Guyton 1991, Bökesoy 2000, Sencer 2001, Mehmetoğlu 2004).

##### **1.4.1. Kalsiyumun Başlıca Fonksiyonları**

Vücuttaki mevcut sinirsel ve hormonal kontrol mekanizmalarının hücre düzeyindeki ortak biyokimyasal komponentlerinden biri de kalsiyumdur. İyonize kalsiyum sinir, kas ve bez hücreleri membran fosfolipidlerine bağlanarak membrana stabilite kazandırmakta ve bu hücrelerin fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmelerinde önemli görev almaktadır. Kalsiyum her çeşit kas hücresinde eksitasyonu kontraksiyona, salgı yapan hücrelerde ise eksitasyonu sekresyona bağlayan faktör (coupling aktör) olarak iř görmekte, kas ve sinir sisteminin uyarılabilme yeteneğini azaltarak dengede tutmaktadır. Kalsiyum gerektiğinde kalp atımlarını hızlandırmakta ve sistollerini güçlendirmektedir. ADH (Antidiüretik Hormon) ve paratiroid hormonu gibi bazı hormonların hedef dokuları üzerine olan etkilerinde de işe karışmaktadır. Bir başka önemli fonksiyonu ise kanın koagülasyonunda önemli bir ko-faktör olmasıdır. Ayrıca kalsiyum kemiklerin ve

dişlerin oluşumuna da katılmaktadır (Noyan 1993, Bökesoy 2000, Yılmaz 2000, Sencer 2001, Mehmetoğlu 2004). Osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan maddelerden biri kalsiyum olup kalsiyum ile birlikte östrojen replasman uygulamasının tedavide daha etkili olduğu bildirilmektedir (Davis ve ark 1995, Kutsal 1998). Kalsiyum intersitisyel sıvıların hücreye girmesini kolaylaştırmakta, sıvıların plevra ve perikarda sızmasını önlemekte ve ödem oluşumunu engellemektedir (Yılmaz 2000).

İntrasellüler kalsiyum iyonu konsantrasyonunun  $10^{-5}$  -  $10^{-8}$  Mol, ekstrasellüler sıvısının ise  $10^{-3}$  Mol kadar olduğu, hücre membranı istirahat halinde iken kalsiyumun membrana bağlandığı, aktif iken difüzyonla hücre içine girebildiği, kısa bir süre sonra ise aktif transport (kalsiyum pompası) ile tekrar hücre dışına atılabildiği bildirilmektedir (Noyan 1993). Hücre düzeyindeki mevcut kalsiyumun bir kısmı membran ile mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi organellerde bağlanmış durumda iken, diğer kısmının ise sitozolde serbest olarak bulunduğu kaydedilmektedir (Kayaalp 2005). Membranda bulunan kalsiyumun fosfolipidlere bağlanarak membrana stabilite kazandırdığı belirtilmektedir (Sencer 2001).

İntrasellüler kalsiyum; fosfat nükleik asitler, nükleotidler, fosfolipidler ve birçok proteinin yapısında bulunmakta ve birçok enzimin aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan fosforilasyon/defosforilasyon reaksiyonlarında önemli görev yapmaktadır (Bökesoy 2000). Hücre fraksiyonlarının düzenlenmesinde siklik adozin monofosfat (cAMP) ve kalsiyum haberci sistemi olmak üzere iki esas hücre içi haberleşme sistemi birbirleriyle etkileşim halinde görev yapmaktadırlar. Bilginin hücre yüzeyinden hücre içine akışı, kalsiyum haberci sistemi ile yürütülmekte olup, kalmodulin (CaM) ve C-kinaz yolu olmak üzere iki yoldan sağlanmaktadır;

a.CaM yolu: Hücre sitozolünde kalsiyum iyonlarının geçici olarak artması, kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmodulini aktive etmekte, kalmodulin de çeşitli enzimleri ve proteinleri aktive ederek gerekli fizyolojik fonksiyonların yapılmasını sağlamaktadır.

b.C-kinaz yolu: Kinaz enzimleri, özellikle proteinleri aktive eden ve bu işlemde kalsiyuma ihtiyaç duyan enzimlerdir. Bu yol, plazma membranında diasilgliserol miktarının artması ve hücre içi kalsiyum miktarının artmasına bağlı

olarak protein kinaz-C'nin membranının içyüzüne bağlanması ile aktive edilmekte ve sonuçta hücrel yanıt oluşmaktadır (Sencer 2001, Noyan 2005).

Kalsiyum hücre içinde CaM adı verilen protein tarafından bağlanırken, kemikte osteokalsin, sarkoplazmik retikulumda kalsekuesterin, ayrıca bazı hücre ve dokularda ise myokard infarktüsünün teşhisinde yararlanılan ve annexin V adı verilen kalsiyum bağlayıcı proteinlerce de tutulmaktadır (Mehmetoğlu 2004, Noyan 2005).

#### **1.4.2. Kalsiyum Metabolizmasının Kontrolü**

Plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi; kemiklerin tampon fonksiyonu ile ve hormonal yolla gerçekleşmektedir.

Kemiklerdeki kalsiyum ve fosfat tuzlarının büyük bir bölümünü oluşturan hidroksiapatit kristalleri kemiğe gevşek olarak bağlı olup, ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonları ile reversibl denge içindedirler. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının normalin üstüne çıkması bu iyonların kemik tarafından hızlı bir şekilde alınarak depolanmasına, azalması ise kemikten kana geçmesine yol açmaktadır. Değişime hazır olan kalsiyum miktarı kemiğin toplam kalsiyum tuzlarının % 0.5'i, yani 5-10 gram kadardır. Kemiklerin tampon fonksiyonu dışında ayrıca karaciğer ve bağırsaklar başta olmak üzere vücuttaki birçok dokuda bulunan mitokondriler de, bir miktar değişebilen kalsiyum içerdiklerinden, ekstrasellüler sıvı kalsiyum iyon konsantrasyonunun sabit kalmasına yardımcı bir tampon sistem oluşturmaktadırlar (Guyton 1991, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005).

Kalsiyum metabolizmasına etki eden en önemli faktörler kalsiyotropik hormonlar denilen; parathormon (PTH), D-hormon olarak da bilinen aktif D vitamini ve kalsitonin (CT)' dir. Bunların dışında kalsiyum metabolizmasına etki eden minör faktörler ise büyüme faktörleri, troid hormonları, glikokortikoidler ile östrojen ve androjenlerdir. Bu faktörler serum kalsiyum düzeyini, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu, bağırsaktan kalsiyum emilimi ve böbrekten atılımını değiştirerek Ca düzeyini ayarlamaktadırlar (Dipalma 1989, Kır 1995, Ganong 2002, Kayaalp 2005).

## **1.5. Parathormon ( PTH )**

Parathormon, kalsiyum ve fosfatın barsaklardan reabsorbsiyonunu, böbreklerden emilim veya atılmalarını ve ekstraselüler sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların ekstrasellüler sıvıdaki düzeylerini kontrol etmekle görevli olan önemli bir hormondur (Guyton ve Hall 2001, Berne 2008). Parathormon, tiroid bezinin arka yüzünde sağlı sollu bir çift olarak yer alan ve her biri 30-35 gram kadar ağırlıkta olan paratiroid bezlerinden salgılanmaktadır. Paratiroid bezleri ayrıca ektopik olarak ön mediastinumda, timus bezinde ve tiroid bezi içinde de yerleşmiş olabilmektedir. Bezler esas ve oksifil hücreler olmak üzere iki farklı hücre grubundan oluşmuşlardır. Esas hücreler yaşam boyunca mevcuttur ve parathormonun başlıca kaynağıdır. Bu hücreler bol miktarda glikojen, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı, mitokondri ve salgı granülleri içermektedirler. Oksifil hücreler ise prepubertel dönemdeki insanlar ile hayvanların çoğunda bulunmamakta, eozinofilik sitoplazmalarıyla tanınmakta ve patolojik hallerde aşırı miktarda parathormon salgılayabilmektedirler (Alp ve Molvalılar 1987, Guyton 1991, Kutsal 1998, Guyton ve Hall 2001).

### **1.5.1. PTH'nın Yapısı, Biyosentezi ve Düzeyi**

Parathormon yaklaşık 9500 moleküler ağırlıklı tek zincirli ve 84 amino asitten oluşmuş polipeptid yapısında bir hormondur. Paratiroid bezi hücrelerinde ribozomlarda sentezlenen ve 115 amino asitten oluşan inaktif preproparathormon önce 2, daha sonra 23 amino asidin ayrılmasıyla 90 amino asitten oluşan proparathormona dönüşmektedir. Proparathormon golgi aygıtında 6 amino asidin daha ayrılmasıyla parathormona dönüşmekte ve salınmaya hazır bir halde veziküllerde depolanmaktadır (Bökesoy 2000, Sencer 2001, Kayaalp 2005, Noyan 2005, Berne ve ark 2008). Parathormon için bir mRNA izole edilmiştir (Dipalma 1989).

Plazma parathormon düzeyi insanlarda 10-55 pg/ml kadardır (Koloğlu 1996, Ganong 2002).

Paratiroid bezlerinden ayrıca paratiroid hipertansif faktör (PHF) adı verilen ve damar düz kaslarında kalsiyum kanallarını açan bir polipeptid de salgılanmaktadır (Kayaalp 2005).

### 1.5.2. PTH'nın Salınımı ve Düzenlenmesi

Parathormonun sentez ve salgılanması ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum miktarına bağlı olarak düzenlenmektedir. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum düzeyinin azalması halinde (insanlarda fizyolojik plazma kalsiyum düzeyi ortalama 10 mg/dl'dir) salgılanan parathormon, hedef dokuları olan kemik, böbrek ve bağırsaklar üzerine etki ederek ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum düzeyini artırmaktadır. Kalsiyum miktarının belirli bir düzeyi aşması halinde ise negatif feed back (geri bildirim) kontrol mekanizması ile parathormon salgılanması inhibe edilmekte, böylece ekstrasellüler sıvı kalsiyum düzeyi oldukça dar sınırlar içinde tutulmaya çalışılmaktadır (Koloğlu 1996, Bökesoy 2000, Noyan 2005).

İyonize kalsiyum düzeyindeki tüm değişiklikler paratiroid bezi plazma membranında bulunan "G proteinleri" ile bağlantılı "Kalsiyum Algılayıcı (sensor) Reseptörler" aracılığı ile paratiroid bezine bildirilmektedir. Plazma kalsiyum düzeyinin azalması, hücre içi cAMP miktarını, parathormon sentezini ve sonuçta ekzozitozu artırmaktadır. Plazma kalsiyum düzeyinin normalin üstüne çıkması durumunda ise membran reseptörlerine kalsiyumun bağlanmasındaki artış sonucu, fosfolipaz-C aktive, adenilat siklaz inhibe edilmekte; böylece hücre içi cAMP miktarı ve hormon sentezi azaltılmaktadır (Sencer 2001, Noyan 2005, Berne ve ark 2008).

Parathormon sekresyonunun en önemli düzenleyicisi kalsiyum iyonu olmakla birlikte a-adrenerjik agonistler, PGF<sub>2</sub>, somatostatin ve alkolün parathormon sekresyonunu baskıladığı, bazı iyon ve peptidler, histamin, sekretin, kortizol, PGE<sub>2</sub>, adrenalin ve dopamin gibi maddelerin ise uyardığı bildirilmektedir. Paratiroid bezlerinde katekolamin reseptörlerinin bulunması, parathormon salgılanmasında katekolaminlerin de etkili olabileceğini akla getirmiş olsa da, bunların primer düzenleyici olmadıkları bildirilmektedir. Yüksek alimünyum ve magnezyum konsantrasyonlarının paratiroid bezini baskıladıkları, yüksek lityum konsantrasyonu ve hiperfosfateminin ise uyardığı kaydedilmektedir. Fosfatın bu etkisinin hiperfosfateminin neden olduğu kalsiyum düşüklüğü ile ilgili olabileceği vurgulanmaktadır. İlginç olan bir başka konu ise ağır hipomagnezeminin de parathormon sekresyonunu azalttığı bildirimidir (Sencer 2001, Noyan 2005).



Vitamin D (Vit D) metabolitlerinden olan 1,25- dihidroksikolekalsiferol (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, D-hormon) ile parathormon salınması arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir ; Vit D, ya karaciğerde oluşturulan ve kan yoluyla deriye gelen 7-dehidrokolesterolden de ultraviyole ışınlarının etkisiyle şekillenmekte ya da dışarıdan besinlerle alınmaktadır. Biyolojik aktivitesi oldukça düşük olan Vit D karaciğerde enzimatik olarak hidroksilasyona uğratarak 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH-D<sub>3</sub>)'e dönüştürülmektedir. 25-hidroksikolekalsiferol ise böbrek proksimal tubül hücrelerindeki mitokondrilerde 1a- hidroksilaz ile P-450 steroid hidroksilaz enzimleri aktivasyonu sonucu hidroksillenerek, 24,25-dihidroksikolekalsiferol ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol (D-hormon)'e dönüştürülmektedir. Bu vit D metabolitleri dolaşımında çok büyük bir oranda (%99.60-99.96) bir α-globuline bağlı olarak bulunmaktadır. D-hormon, vücuttaki en etkin vit D metaboliti olup tüm vit D aktivitesini temsil etmektedir. D-hormon farklı organlar (paratiroid bezi, böbrekler, kemikler, bağırsaklar, pankreas, hipofiz bezi ön lobu, hipotalamus, plasenta, ovaryum, aortik endotelyum, deri fibroblastları) üzerindeki fizyolojik etkilerini bu organ hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde bulunan kendine özgü reseptörler aracılığı ile gerçekleştirmektedir (Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002, Kayaalp 2005, Berne 2008).

Plazma kalsiyum (veya fosfat) düzeyinin azalması ve parathormon miktarının artması böbreklerde adenilat siklaz-cAMP sistemi aracılığı ile 1a-hidroksilaz enzimi sentez ve aktivasyonunu birbirinden bağımsız olarak uyararak, D-hormon sentez ve aktivasyonunu artırmaktadır. D-hormon ise kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan emilimini, kemiklerden ise mobilizasyonunu sağlayarak plazma kalsiyum ve fosfat düzeyini yükseltmektedir. Plazma fosfat düzeyinin artması doğrudan renal 1-a-hidroksilaz enzim aktivasyonunu inhibe etmektedir. Plazma kalsiyum düzeyinin yükselmesi ise parathormon salgılanmasını baskılamaktadır. Bununla beraber bu tür bir inhibisyonun uzun zaman alacağı; zira kalsiyum emilimi için bağırsakta kalsiyum bağlayıcı proteinin sentezlenmesinin gerektiği kaydedilmekte, dolayısıyla D-hormon ile paratiroid bezi arasında da direkt bir negatif feed back mekanizmasının bulunduğu belirtilmektedir. Paratiroid bezi hücrelerinde D-hormon reseptörlerinin bulunması bu görüşü destekler niteliktedir (Sencer 2001, Noyan 2005, Berne ve ark. 2008).

Parathormon sekresyonu, gece yarısı en yüksek düzeyde olmak üzere diurnal bir ritm göstermektedir (Sencer 2001). Azalan kalsiyum emilimine cevap olarak,

yaşlanma PTH salgısında artışa neden olmakta ve sonuçta kemik yıkımı artmaktadır (Berne ve ark. 2008).

### **1.5.3. PTH'nın Fizyolojik Etkileri ve Etki Mekanizması**

Parathormonun genel etkisi, başlıca hedef organları olan böbrekler, kemikler ve ince bağırsakları etkileyerek plazma kalsiyum konsantrasyonunu artırmak, fosfat konsantrasyonunu ise azaltmaktır. PTH'nın böbrekler ve kemikler üzerine hem direkt etkisi, hem de D-Hormon aracılığı ile bu organlar ile birlikte ince bağırsaklar üzerine dolaylı etkisi söz konusudur. PTH'nın bağırsaklar ve kemik üzerine olan etkisi, her ne kadar fosfatın plazmaya geçişini arttırıcı yönde olsa da, böbrekler üzerine olan etkisi bunu baskılamakta; böylece idrarla fosfat atılımı arttırılarak, plazma fosfat düzeyi düşürülmektedir.

Parathormonun, böbrek tubül hücreleri ve kemik hücreleri (osteosit ve osteoblastlar) membranlarında bulunan özgün reseptörler ile birleşmesi sonucu; membranda stimülatör düzenleyici protein (Gs) aktivasyonu, adenilat siklaz aktivasyonu, hücre içinde cAMP miktarının artması, aktive edilen protein kinazlar aracılığı ile protein fosforilasyonu ve kalsiyumun ilgili hücreden plazmaya geçişi gibi bir seri reaksiyon meydana gelmektedir (Bökesoy 2000, Sencer 2001, Ganong 2002, Kayaalp 2005, Noyan 2005, Berne ve ark 2008).

#### **PTH'nın Böbrekler Üzerindeki Etkisi**

1. PTH'nın böbrekler üzerine olan etkisine cAMP aracılık etmektedir. PTH'nın direkt etkisi ile böbrek distal tubüllerinde kalsiyum reabsorbsiyonu arttırılırken, proksimal tubüllerde kalsiyum, fosfat, sodyum ve bikarbonat reabsorbsiyonu azaltılmaktadır. Başlangıçta cAMP ile fosfatın idrarla atılımı artarken (fosfatüri), tubüler geri emilim sonucu kalsiyumun idrarla atılımı azalmakta, plazma kalsiyum düzeyi ise yükselmektedir. Akabinde ise gerek plazma kalsiyum düzeyindeki, gerekse kalsiyumun filtrasyon yükündeki artışa paralel olarak idrarla hem kalsiyum, hem de kemik yıkımı arttığı için hidroksiprolin atımı da artmaktadır.

2. PTH'nın böbrekler üzerindeki diğer bir önemli etki şekli de, adenilat siklaz-cAMP sistemi aracılığı ile böbreklerde 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi sentez ve aktivasyonunu sağlaması ve sonuçta oluşan D-hormon aracılığı ile söz konusu tubüllerde yine kalsiyum ve fosfat reabsorbsiyonu sağlamasıdır. PTH yanında

hipofosfatemi de D- hormon sentezini uyarı önemli bir faktördür (Alp ve Molvalılar 1987, Dipalma 1989, Bökesoy 2000, Guyton ve Hall 2001, Sencer 2001, Kayaalp 2005, Noyan 2005, Berne ve ark. 2008).

### **PTH'nın Kemikler Üzerindeki Etkisi**

PTH'nın düşük doz aralıklı uygulaması kemik yapımını artırmaktadır. Söz konusu anabolik etki, osteoblastik hücre sayısının artması ile açıklanmaktadır. PTH'nın yüksek plazma konsantrasyonu ya da sürekli infüzyonu ise kemik yıkımına yol açmaktadır (Reeve ve ark 1980, Slovik ve ark 1986, Sencer 2001, Özkan ve Döneray 2006).

1. PTH'un direkt etki ile kemikten kalsiyumu ayırması, hızlı ve yavaş olmak üzere iki ayrı mekanizma ile gerçekleşmektedir; birinci mekanizmada yüksek düzeydeki PTH'nın, kemiği ekstrasellüler sıvıdan ayıran osteositik membranda bulunan kalsiyum pompasını stimüle etmesiyle kalsiyumun kemik sıvısından ekstrasellüler sıvıya geçişinin sağlanması, ikinci mekanizmada ise sabit miktarda PTH'ya maruz kalma halinde tam mineralize kemiğin yıkımı için osteoklastik aktivasyonun gerçekleşmesi ve kalsiyum ile fosfatın ekstrasellüler sıvıya salınmasının uyarılması söz konusudur.

Osteoklastların sayıca ve hacimce artışı ile de karakterize olan osteoklastik aktivasyon (ikinci mekanizma) çok daha yavaş gelişen bir süreci kapsamaktadır. Osteoklastların hücre membranlarında PTH için reseptör bulunmadığı, PTH ile aktive olmuş osteosit ve osteoblastların interlökin-6 veya makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi salgı ürünleri sayesinde osteoklastları uyararak kemik yıkımına aracılık ettikleri bildirilmektedir. PTH ayrıca asit fosfataz ve karbonik anhidraz enzimlerinde artış ile laktik asit ve sitrik asit birikimine neden olmakta; sonuçta ortam pH'sındaki azalma da yıkım olayında etkili olmaktadır (Guyton ve Hall 2001, Sencer 2001, Berne ve ark. 2008)

Ekstrasellüler sıvının içerdiği toplam kalsiyum miktarına göre kemikte yaklaşık 1000 kat daha fazla kalsiyum bulunduğundan, plazma PTH miktarı belirli bir dönem yüksek bile olsa, kemiklerde ani bir değişikliğe sebep olmamaktadır. Ancak aylar süren uzun bir süre PTH'nın fazla salgılanması, aşırı absorpsiyon sonucu, tüm kemiklerde çok nukleuslu osteoklastlarla dolu geniş boşlukların oluşumuna yol açabilmektedir (Guyton ve Hall 2001).

2. PTH'nın kemikler üzerindeki diğer bir etkisi de yine D-hormon aracılığı ile gerçekleşmektedir. Osteoblastlar PTH reseptörleri yanında D-hormon reseptörlerine de sahiptirler ve muhtemelen yukarıda açıklanan PTH'nın etkisine benzer şekilde osteoblastlardan kaynaklanan sitokinler aracılığıyla osteoklastlar uyarılarak kemik yıkımı gerçekleştirilmektedir (Berne ve ark. 2008).

### **PTH'nın Bağırsaklar Üzerindeki Etkisi**

Bağırsak mukoza hücrelerinde PTH reseptörleri bulunmadığından, PTH'nın ince bağırsaklarda kalsiyum emilimi üzerine olan etkisinin D-hormon aracılığı ile olabileceği düşünülmektedir. D-hormonun intestinal mukoza hücre çekirdeklerinde bulunan kendine özgü reseptörleri ile bağlanması akabinde; bu hücrelerde kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) olan kalbindinlerin sentezi ve kalsiyum ile aktive edilen ATP-az oluşumu artırılmakta, membranda bulunan kalsiyum pompası indüklenmekte; böylece kalsiyumun önce bağırsak lümeninden kolaylaştırılmış difüzyonla intestinal hücre içerisine alınması ve sonra kapiller damarlar içine geçişi hızlandırılmaktadır. Duodenumdan kalsiyum emilim hızı, hücrede sentez edilen kalbindin miktarı ile orantılıdır. (Bökesoy 2000, Guyton ve Hall 2001, Sencer 2001, Ganong 2002).

Kalsiyum, büyük bir oranda dudenumdan olmak üzere tüm ince bağırsak boyunca emilebilmektedir. Kalsiyum emilimi, diyetteki kalsiyum miktarı ve plazmadaki D-hormon düzeyi ile yakından ilişkilidir. Aklorhidri, oksalattan zengin veya fitat gibi sindirilemeyen organik fosfatlar içeren bitkisel besinlerin fazla alınması ve ileri derecede yaşlılık gibi durumlarda bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalmakta; hiperparatiroidi, Vitamin D intoksikasyonu veya kanser gibi hastalık hallerinde ise artmaktadır (Sencer 2001, Mehmetoğlu 2004).

D-hormon kalsiyum emilimi yanında, bağırsak hücre membranlarından fosfat ve magnezyumun aktif emilimini de uyarmaktadır. Bu mekanizmalar kalsiyum emilimini düzenleyen mekanizmalardan bağımsız olup, bu konuda bilinenler daha azdır (Guyton ve Hall 2001).

### **PTH'nın Diğer Etkileri**

PTH'nın hücre membranındaki kalsiyum kanallarını inhibe ederek ve hücre içi cAMP düzeyini artırarak vazodilatasyona, sonuçta da kan basıncında kısa bir süre düşmeye neden olduğu, ayrıca salya ve süt ile kalsiyum atılımını azalttığı bildirilmektedir (Kayaalp 2005).

PTH preparatlarının etki sürelerinin oldukça kısa olması ve antijenik özellik göstermeleri nedeniyle kullanım alanları oldukça sınırlı olup, akut tetaninin acil tedavisi haricinde, hipoparatiroidizmin tedavisinde kullanılmamaktadır. PTH psödohipoparatiroidizmin teşhisinde kullanılabilen, hipoparatiroidizmin uzun süreli tedavisinde ise kalsiyum tuzları ile yüksek dozda Vit D'nin daha etkili olduğu bildirilmektedir (Dipalma 1989, Bökesoy 2000).

#### **1.5.4. PTH'nın Eliminasyonu**

PTH'nın yarılanma ömrü çok kısa olup 2-10 dakikadır. Karaciğerin kupffer hücreleri ile böbrek tubül hücrelerinde metabolize edilmekte, açığa çıkan yan ürünler ise böbrekler tarafından elimine edilmektedir (Sencer 2001, Ganong 2002, Kayaalp 2005).

### **1.6. Kalsitonin ( CT )**

CT, tiroid bezinin parafoliküler hücreleri (C hücreleri, clear cell) tarafından salgılanan, 3400 molekül ağırlığında, 32 aminoasitten oluşan düz zincirli polipeptid yapıda, hipokalsemik ve hipofosfatemik etkiye sahip bir hormondur. Tiroid bezinin özellikle lateral loblarında yoğunlaşmış olarak bulunan parafoliküler hücreler, normal tiroid hücrelerinden daha büyük olmaları, soluk veya açık renkteki sitoplazmaları ve küçük salgı granülleri ile ayırt edilmektedirler.

Vücutta tiroid bezi dışında serebrospinal sıvı, hipofiz bezi, timus, karaciğer, akciğer, bağırsaklar ve sidik kesesinde de CT tespit edilmiştir. Tiroid bezi çıkarıldıktan sonra da kan kalsiyum düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde bulunması, tiroid bezi dışındaki bazı dokulardan CT salgılandığı yönündeki bu bilgiyi destekler niteliktedir. İnsanlar yanında balık, kurbağa, sürüngen, kuş ve balıklarda da izole edilmiştir (Dipalma 1989, Guyton 1991, Koloğlu 1996, Bökesoy 2000, Guyton ve Hall 2001, Ganong 2002, Noyan 2005, Berne 2008).

### 1.6.1. CT'nin Salınımı ve Düzenlenmesi

CT sekresyonunu kontrol eden mekanizma bugün itibarı ile tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, tiroidden geçen kandaki iyonize kalsiyum düzeyi yüksekliğinin CT salınmasını düzenleyen başlıca etken olduğu bilinmektedir. İnsanlarda plazma CT düzeyi 5-100 pg/ml'dir ve plazma kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl'nin %10 üstüne çıkması halinde CT sentezi ve salgılanması bir saatten daha kısa bir sürede 3-6 katı kadar artmaktadır. Plazma iyonize kalsiyum düzeyinin normalin üstüne çıkması durumunda, kalsiyuma duyarlı ve G-protein ile bağlantılı membran reseptörlerine bağlanan kalsiyum miktarının artışıyla, parafoliküler hücrelerde cAMP miktarı ve CT sentezi artırılmaktadır (Sencer 2001, Kayaalp 2005, Noyan 2005, Berne ve ark. 2008). CT sekresyonunun en önemli düzenleyicisi kalsiyum iyonu olmakla birlikte özellikle gastrin başta olmak üzere östrojen,  $\beta$ -adrenerjik agonistler, dopamin, sekretin, kolesistokinin ve glukagon CT salınmasını artırırken ;  $\alpha$ -adrenerjik agonistler,  $\beta$ -adrenerjik antagonistler, dopamin, somatostatin ve H<sub>2</sub> reseptör blokleri olan simetidin azaltılmaktadır (Alp ve Molvalılar 1987, Guyton 1991, Sencer 2001, Kayaalp 2005, Berne 2008). Bağırsak hormonları ile CT arasındaki ilişkinin özellikle aşağı canlı türlerinde önemli olduğu ve gıda ile alınan kalsiyumun korunmasına yönelik olduğu bildirilmektedir (Sencer 2001).

CT sentezinin gebelik ve laktasyonda arttığı, bu artışın muhtemel nedenininin ise annenin kemiklerinden fazla miktarda kalsiyum çözünmesini önlemeye yönelik olduğu bildirilmektedir (Noyan 1993, Kır 1995). Ayrıca PTH, D vitamini ve prolaktinin arttığı durumlarda CT sekresyonunun arttığı (Kır 1995, Berne 2008,), osteoporoz, hipotiroidi ve hipogonadizmde ise azaldığı bildirilmektedir (Kır 1995). Kadınlarda plazma CT düzeyinin, erkeklerinkine oranla düşük olduğu, yaşlanmaya bağlı olarak da bu düşüşün hızlandığı kaydedilmektedir. Kadınlarda menopoz veya overiektomi sonucu östrojen düzeyinin azalması, kalsitonin düzeyinde azalmaya neden olmakta; dışarıdan östrojen verildiğinde düzelmektedir (Kayaalp 2005, Berne 2008).

### 1.6.2. CT'nin Fizyolojik Etkileri ve Etki Mekanizması

CT, PTH'nın fizyolojik antagonistidir. Plazma kalsiyum düzeyi, PTH'ninkine oranla, CT'nin çok daha düşük miktarlarına karşı duyarlıdır. Hipokalsemik ve

hipofosfatemik etkiye sahip olan CT'nin hedef organları özellikle kemikler ve kısmen de böbreklerdir.

### **CT'nin Kemikler Üzerindeki Etkisi**

CT'nin en önemli hedef organı kemikler, hedef hücreleri ise osteoklastlardır. CT'nin osteoklast plazma membranında bulunan reseptörüne bağlanmasıyla hücre içi cAMP miktarı yükselmekte; akabinde osteoklastlarda bir takım yapısal değişiklikler oluşmakta, bu hücreler resorpsiyon aktivitelerini kaybetmekte, kemik yüzeyindeki sayıları azalmakta; sonuçta kemik yıkımı ve kalsiyum mobilizasyonu baskılanmaktadır. Bu sırada protein matriksinin yıkımı inhibe edildiğinden kemikten ayrılan ve idrarla atılan hidroksiprolin miktarı da azalmaktadır (Alp ve Molvalılar 1987, Bökesoy 2000, Ganong 2002, Duman ve ark 2005, Kayaalp 2005, Özkan ve Döneray 2006 , Berne 2008).

CT'nin osteoblast etkinliğini ve dolayısıyla kemiklerde kalsiyum çökmesini arttırdığı da ileri sürülmektedir (Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005).

CT, kalsiyum yanında plazma fosfat düzeyini de azaltmaktadır. Bu azalma kemik yıkımının ve dolayısıyla fosfatın kemikten ayrılmasının inhibe edilmesi, kalsiyum ile fosfor kombinasyonunun hidroksiapatit şeklinde kemikte çökmesi ve daha az önemli olmak üzere fosfatın idrarla atılmasındaki artış sonucu ile gerçekleşmektedir. Hipofosfatemik etkinin hipokalsemik etkiden bağımsız bir mekanizma ile gerçekleştiği bildirilmektedir (Mc Dermott ve ark. 1983, Berne 2008).

### **CT'nin Böbrekler Üzerindeki Etkisi**

Böbreklerde henle kulpunun çıkan kolu ve distal tubül hücre membranlarında spesifik CT reseptörleri belirlenmiştir. CT'nin kendine özgü reseptörleri ile birleşmesi adenilat siklaz-cAMP sistemini aktive etmekte ve böbreklerde kalsiyum, fosfat, sodyum, klor, potasyum ve magnezyum reabsorpsiyonu azaltılmaktadır. Sonuçta hem idrar miktarı hem de kalsiyum, fosfat ve diğer sözkonusu maddelerin idrar ile atılan miktarları artmaktadır (Mc Dermo ve ark 1983, Bökesoy 2000, Kayaalp 2005).

PTH'dan bağımsız olarak, CT'nin böbreklerde D-hormon sentezini de artırdığı bildirilmektedir. Bu etki CT'nin böbreklerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı indirekt potansiyel bir etkinliğinin de bulunduğu bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Kayaalp 2005).

CT hakkındaki tüm bu bilgilere karşın, böbrekler üzerindeki etkilerinin çok zayıf olduğu, fizyolojik bir öneminin olmadığı kaydedilmektedir (Guyton ve Hall 2001, Sencer 2001).

### **CT'nin Gastrointestinal Kanal Üzerindeki Etkileri**

CT'nin fizyolojik dozlarda bağırsaklardan kalsiyum emilimi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Kayaalp 2005). Farmakolojik dozlarda ise pankreas enzimleri, gastrin, mide asidi, glukagon, somatostatin, motilin, pankreatik polipeptid ve gastrin inhibitör peptid salınımı yanında intestinal motiliteyi de baskılamaktadır. Aynı zamanda CT ince bağırsaklardan sodyum, potasyum, klor ve su sekresyonunu önlemektedir. Buna karşılık gastrin ve kolesistokinin gibi bazı hormonların CT sekresyonunu uyardığı bilinmektedir (Bökesoy 2000, Sencer 2001).

### **CT'nin Diğer Etkileri**

Intraserebral CT uygulanması analjezi sağlamakta, su ve gıda alımını artırmaktadır. Merkezi sinir sisteminde nöromediyatör rolünün olduğu ileri sürülmüşse de bu bilgi kanıtlanamamıştır (Sencer 2001, Kayaalp 2005).

CT'nin insanlarda fizyolojik öneminin ne olduğu tam bilinmemektedir. Zira vücutta CT eksikliği veya fazlalığına bağlı spesifik bir metabolizma bozukluğu tanımlanamamıştır. Ayrıca tiroidektomiden sonra paratiroid bezleri yerinde kaldığı sürece kemik yoğunluğu ve plazma kalsiyum düzeyinin normal olduğu belirtilmektedir. Keza diyetdeki kalsiyumun emilmesi, plazma kalsiyum konsantrasyonunda az bir yükselme oluşturmaktadır. Tüm bunlara karşın CT kemik yenilenmesinde, gebelik, laktasyon ya da büyüme gibi kalsiyuma ihtiyacın arttığı dönemlerde, fetal iskelet gelişiminde önemli görevler üstlenmiştir. CT'nin bunlar dışındaki önemi, daha çok bazı hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Kemik rezorpsiyonunu inhibe edip serum kalsiyum düzeyini düşürücü etkisi nedeni ile paget hastalığı, akut hiperkalsemi ve osteoporoz



(postmenapozal, hareketsizlik ya da kortikosteroid osteoporozları) tedavilerinde kullanılmaktadır (Sencer 2001, Ganong 2002, Kayaalp 2005, Berne 2008).

### **1.6.3. CT'nin Eliminasyonu**

İnsanda hormonun plazmadaki yarılanma süresi 5-10 dakika kadardır (Ganong 2002). CT'nin hidroliz suretiyle inaktive olduğu sanılmakta ve metabolitlerinin böbrekte metabolize edildiği bildirilmektedir (Sencer 2001, Kayaalp 2005).

## **1.7. Kalsiyum Metabolizmasının Bozulduğu Bazı Hastalıklar**

### **1.7.1. Hiperparatiroidizm**

Etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

#### **Primer Hiperparatiroidizm**

Paratiroid bezinde oluşan iyi veya kötü huylu tümörler (adenom, karsinom) ya da kalıtsal hiperplazi (otozomal dominant geçişli) sonucu bezin kontrolsüz ve aşırı miktarda hormon salgılaması sonucu gelişen bir kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması bozukluğudur. Çocuklarda oldukça nadir görünürken, 50 yaşın üzerinde ve özellikle kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda gebelik, süt verme ya da diğer nedenlerle kan kalsiyum düzeyinin düşmesi ve bu durumun uzun süre devam etmesinin, paratiroid bezlerini stimüle ederek, tümör gelişimi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Primer hiperparatiroidizm hiperkalsemi ile karakterizedir. Plazma fosfat düzeyi; bazen düşük bulunmasına karşın, şiddetli hiperparatiroidizm olgularında, kemikten absorbe edilen fosfor miktarı böbreklerden atılan miktardan fazla olduğundan yükselebilmektedir. Böbreklerden kalsiyum atılımı arttığından kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat kristallerine bağlı ürolitiazis (idrara taşı oluşumu) ihtimali yüksektir. Kalsiyumun yumuşak dokularda çökmesi sonucu metastatik kalsifikasyonlar oluşmakta ve kalsifik tendinit ile kondrokalsinozise bağlı eklem ağrıları ortaya çıkmaktadır. Kemiklerde osteomalasi ve deformite oluşmakta; osteoklastlarla dolu delinmiş görünümünde geniş kistik alanlar (osteitis fibroza sistika) görülebilmekte ve kemik hafif travmalarda bile bu bölgelerden kırılabilmektedir. Tümör dokusundan salınan faktörlerin (büyüme

faktörü, IL-1 vb) etkisi ile osteoklastik aktivitenin artması yanında yeni kemik oluşumu için osteoblastik aktivite de arttığından plazma alkalın fosfataz düzeyindeki artış önemli diyagnostik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum fazlalığı, merkezi sinir sistemini deprese ettiğinden reflekslerde yavaşlama, zihinsel aktivitede bozulma, yakın zaman belleği kaybı, uyuklama ve koma tablosu gelişebilmekte, gastrointestinal kanalda kas kontraktilesindeki azalmaya bağlı konstipasyon, abdominal ağrı, kaslarda zayıflık, eklemlerde ağrı, peptik ülser, iştah kaybı, konjonktiva ve korneada kalsiyum fosfat çökmesi sonucu konjonktivit ve keratopati, diyastolde kalbin gevşemesinde azalma ve kalbin sistolde durması gibi etkilere neden olabilmektedir. Tanı ve ayırıcı tanı açısından en önemli laboratuvar bulguları olarak; hiperkalsemi, hiperfosfatemi ile idrarla atılan nefrojenik cAMP miktarı ve plazma PTH yüksekliği bildirilmektedir. Tedavisi cerrahi ve tıbbi olarak gerçekleştirilebilmektedir (Guyton 1991, Koloğlu 1996, Yılmaz 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005).

### **Sekonder Hiperparatiroidizm**

Bazı kronik böbrek ve bağırsak hastalıkları, raşitizm ve osteomalasi ile süt verme ve gebelik dönemlerinde gelişen hipokalsemi, paratiroid bezlerini sürekli stimüle ederek bezlerde sekonder bir hiperplaziye ve PTH salgısının aşırı artmasına neden olmaktadır. Hipokalseminin esas nedeninin böbreklerde D-hormon üretiminin azalması olduğu bildirilmektedir (Guyton 1991, Koloğlu 1996, Ganong 2002, Kayaalp 2005, Holick 2006, Reichel 2006).

#### **1.7.2. Hipoparatiroidizm**

Miktar ya da etki bakımından yetersiz PTH salgısı sonucunda ortaya çıkan patolojik klinik tabloya denilmektedir. Genellikle paratiroid bezlerinin cerrahi operasyon (genellikle tiroidektomi) esnasında yanlışlıkla çıkarılması (post-şirürjikal hipoparatiroidizm) ya da daha seyrek olarak konjenital otoimmün bir hastalık sonucu oluşan atrofiye (idiyopatik hipoparatiroidizm) ya da hipomagnezemiye bağlı olarak gelişebilmektedir. Osteoklastların inaktivasyonu nedeniyle hipokalsemi yanında hiperfosfatemi ve plazma PTH konsantrasyonunda azalma vardır. İkincil belirtilerin en önemlileri ise; hipokalsemi sonucunda nöron membranlarında sodyum

geçirgenliğinin artmasına bağlı nöromuskuler eksitabilitenin kolaylaşması nedeniyle özellikle larinks, el ve yüz kaslarında belirgin olmak üzere iskelet kaslarında ortaya çıkan spazm ve tetani olup; özellikle larinks kaslarının spazmı solunum güçlüğüne, bilahare ölüme yol açabilmektedir. Aynı nedenle ağız çevresinde ve parmak uçlarında parestezi görülmektedir. Bunlara ilaveten daha nadir olarak katarakt ve görme kaybı, bazal gangliyon kalsifikasyonu, intrakraniyal basınç artışı, intestinal malabsorbsiyon, deride ve saçlarda kuruluk, huzursuzluk, depresyon, diş çıkmasında gecikme, diş çürümelerinde hızlanma ile konjestif kalp yetmezliği gibi belirtiler de bildirilmektedir. Tedavisinde oral kalsiyum, Vitamin D ve D-hormondan yararlanılmaktadır (Guyton 1991, Koloğlu 1996, Yılmaz 2000, Guyton ve Hall 2001, Kayaalp 2005, Berne ve ark 2008 ).

### **1.7.3. Psödohipoparatiroidizm**

Konjenital olan ve nadiren görülebilen bu hastalıkta paratiroid bezlerinde bir bozukluk veya salgı azalması yoktur. Hedef dokuların PTH'ya yanıt vermemesi durumu söz konusudur. Patojenezinde ya PTH reseptörüne karşı bir antikor oluştuğu ya da PTH reseptörünün hedef hücre membranında adenilat siklazı aktive etmesine aracılık eden stimülatör düzenleyici protein (Gs) düzeyinde bir bozukluğun geliştiği bildirilmektedir. İskelet ve dişlerde yapı bozukluğu, yumuşak dokularda kireçlenme ve kemiklerde yeteri derecede büyümemeye gözlenmektedir. Ayırıcı tanıda, hipokalsemi ve hiperfosfatemi belirlenen bir hastada plazma PTH düzeyinin yüksek bulunmasından yararlanılmaktadır (Bökesoy 2000, Ganong 2002, Kayaalp 2005, Berne 2008).

### **1.7.4. Raşitizm ve Osteomalazi**

Hipokalsemi ve hipofosfatemi ile karakterize olan bu hastalıklarda, kemiklerde kalsifiye olmamış osteoid doku veya kıkırdak doku gelişmektedir.

Raşitizm çocuklarda diyet ile yeterince vitamin D alınmaması veya yeterince güneş ışınlarından yararlanılmaması halinde böbreklerdeki D-hormon sentezi ve salgılanmasının azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bağırsaklardaki malabsorbsiyon ile bazı kronik karaciğer hastalıkları da raşitizmin etiolojisinde rol alabilmektedir. Büyüme geriliği, iskelet deformasyonları ve kas zayıflığı söz konusudur.

Osteomalazide sırt ve bel ağrıları, kas zayıflığı ,kifoz, bacak kemiklerinin eğilmesi ile yaygın kemik ağrıları en sık görülen belirtilerdir.

Tedavide her iki hastalıkta da vitamin D kullanılmaktadır (Bökesoy 2000, Yılmaz 2000, Berne ve ark 2008).

### **1.7.5. Osteoporoz**

Sık görülen bir kemik metabolizması bozukluğudur. Hipokalsemi ile karakterize olup kemik yoğunluğunun azalması sözkonusudur. Kemikler çabuk kırılabilir bir hal almaktadır. Osteoporoz'un başlıca nedenleri arasında; bilateral oofektomi sonucu gelişen hipogonadizm, neoplazmalar, uzun süre yatmak zorunda kalma, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, hipertiroidizm ve cushing sendromu sayılabilmektedir. Kalsiyum, fosfat, vitamin D ve C ile proteince fakir diyetle beslenme ise osteoporoz eğilimini artırmaktadır.

Senil ve postmenapozal osteoporoz, elli yaşın üzerinde sık olarak ortaya çıkmakta ve kemik kırılmalarına (daha çok kalça, vertebra, distal radius kırıkları) daha fazla rastlanmaktadır. Bu tür osteoporozlarda tedaviye nazaran profilaksi daha çok önem arz etmektedir. Profilakside, günlük 1-1.5 g'ın üstünde kalsiyum alınması, vitamin D uygulaması, oral östrojen-progesteron kombinasyonu ve sodyum florür kullanılması ile kalsitonin enjeksiyonunun faydalı olduğu bildirilmektedir (Bökesoy 2000, Yılmaz 2000, Berne ve ark 2008). Birçok vakada kalsiyum ve D vitamini desteği alan hastalarda kemik kaybının yavaşladığı gözlenmiştir (Brown ve Josse 2002).

### **1.7.6. Paget Hastalığı**

Nedeni bilinmeyen ve konjenital olduğu tahmin edilen bir kemik hastalığıdır. Bazı kemiklerde hem yıkım hem de yapım artmıştır. Sonuçta kolayca kırılabilen bir kemik dokusu oluşmaktadır. Tedavide CT ve bifosfonat bileşikleri kullanılmaktadır (Bökesoy 2000).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Araştırma projesi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmada 60 günlük ve 14'ü erkek, 16'sı dişi hayvandan oluşan toplam 30 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Hayvanlar Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Kontrol (7 ♂; 8 ♀) ve deneme (7 ♂; 8 ♀) olmak üzere iki gruba ayrılan tavşanlar deney süresince standart kafeslerde muhafaza edildi ve bileşimi Çizelge 2.1'de verilen ticari tavşan yemi (Kalecik Yem Fabrikası) ile ad libitum beslendi.

Çizelge 2.1. : Tavşan Yemi Bileşimi

Yem Maddesi	%
Arpa	20
Mısır	48,8
Buğday Kepeği	10
Soya	10,5
Balık Unu	2
Et Kemik Unu	4
Tuz	0,9
D.Fosfat	0,6
Kireç Taşı	2,8
Methionin	0,2
Vitamin ve Mineral Karması*	0.2
*Ca; % 1.5, P; % 0.8, Na; % 0.35, Mn; 8 mg/kg, Zn; 50 mg/kg,A Vit; 8000 IU/kg, E Vit; 10 mg/kg, K Vit; 1 mg/kg, D Vit; 800 IU/kg,B2 Vit; 3 mg/kg, B12 Vit; 5 mcg/kg	

## 2.2. Yöntem

Deneme grubunu oluşturan her hayvana 90 gün süresince haftada bir gün (haftanın aynı günü olmak üzere) 10 mg/kg nandrolone (Nandrolone deconate 100 mg/ml) ve 10 mg/kg testostere (Testosterone propionate 250 mg/ml) subkutan olarak enjekte edildi. Her iki grubu oluşturan hayvanların kulaklarından 45. ve 90. günlerde antikoagülanlı (sodyum sitrat) tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje edildikten sonra elde edilen plazmalar analiz zamanına kadar derin dondurucuda -80 C<sup>0</sup> de saklandı.

Alınan plazma örneklerinde kalsiyum düzeyleri “Siemens Bayer” marka ticari kit ile spektrofotometrik (Siemens Dimension cihazı) olarak, kalsitonin ve parathormon düzeyleri ise “Siemens Immulite 2000” marka ticari kit kullanılarak (Siemens Immulite 2000) radioimmunassey yöntemiyle belirlendi.

## 2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen parametrelere ilişkin gruplararası farklılıkların önem kontrolünde Varyans analizi (ANOVA) yapılarak, Duncan testinden yararlandı. Grup içi farklılıkların tespitinde ise eşlenik t- testi (paired t-test) kullanıldı.

### 3. BULGULAR

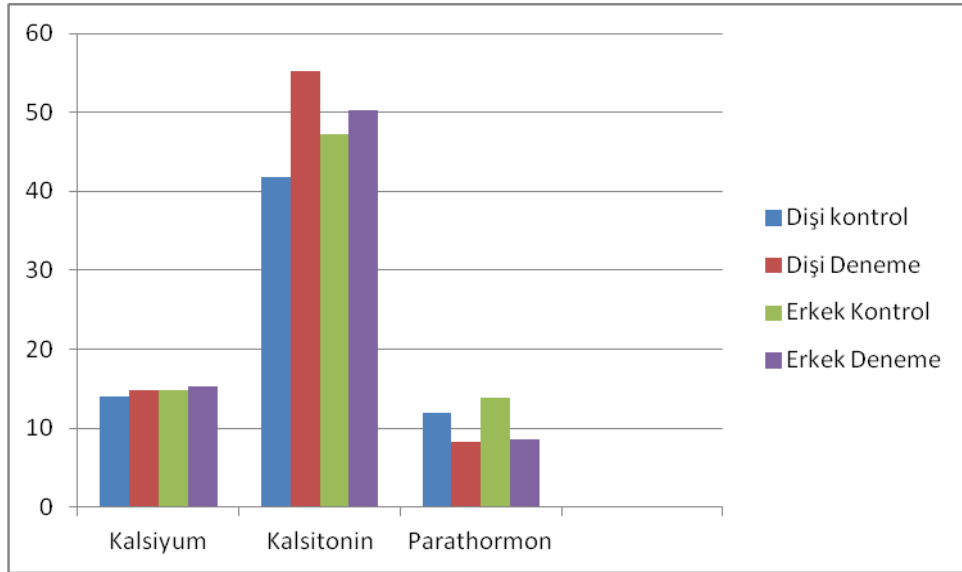
Araştırma gruplarında belirlenen plazma CA, CT ve PTH düzeylerine ait değerler Çizelge 3.1 ile Şekil 3.1,2,3,4,5 ve 6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.1: Kontrol ve deneme gruplarındaki dişi ve erkek tavşanlarda belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri (ortalama  $\pm$  standart hata).

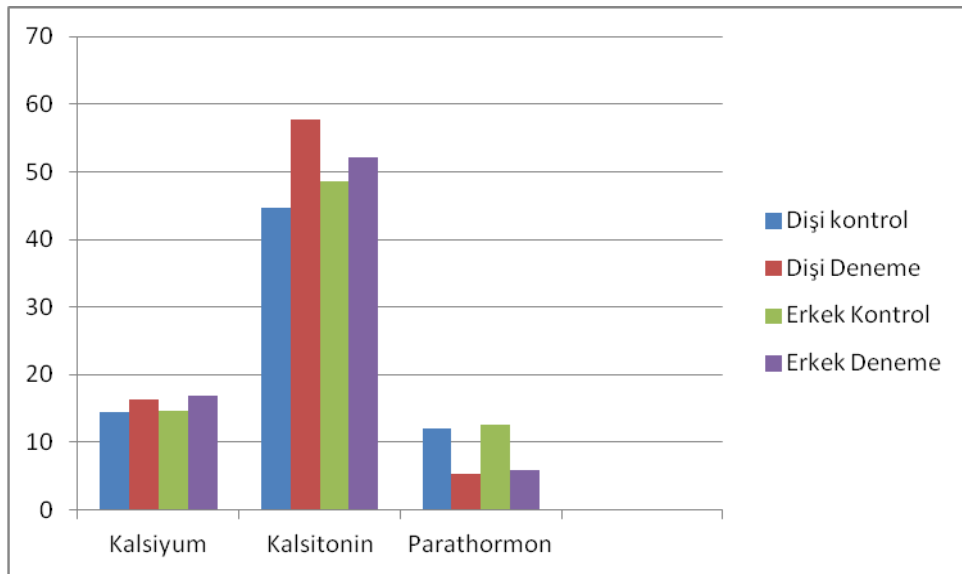
Grup	n	CA (mg/dl)		CT (pg/ml)		PTH (pg/ml)	
		45.GÜN	90.GÜN	45.GÜN	90.GÜN	45.GÜN	90.GÜN
Dişi Kontrol	8	13,95 $\pm$ 0,20 B	14,44 $\pm$ 0,54 B	41,78 $\pm$ 0,62 B	44,73 $\pm$ 0,89 B	11,96 $\pm$ 0,25 AB	11,95 $\pm$ 0,35 A
Dişi Deneme	8	14,80 $\pm$ 0,22 AB b	16,41 $\pm$ 0,51 A a	55,19 $\pm$ 3,13 A	57,79 $\pm$ 4,61 A	8,23 $\pm$ 1,11 B a	5,37 $\pm$ 0,73 B b
Erkek Kontrol	7	14,78 $\pm$ 0,43 AB	14,71 $\pm$ 0,64 B	47,26 $\pm$ 0,39 AB	48,52 $\pm$ 1,03 AB	13,78 $\pm$ 0,64 A	12,60 $\pm$ 0,47 A
Erkek Deneme	7	15,28 $\pm$ 0,53 A b	16,94 $\pm$ 0,65 A a	50,28 $\pm$ 3,05 AB	52,20 $\pm$ 5,60 AB	8,60 $\pm$ 0,31 B a	5,94 $\pm$ 0,27 B b

A,B: Aynı sütunda farklı harfle gösterilen gruplar arası ortalama değerler arası farklılık önemlidir ( P<0.05)

a,b; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ( P<0.05)

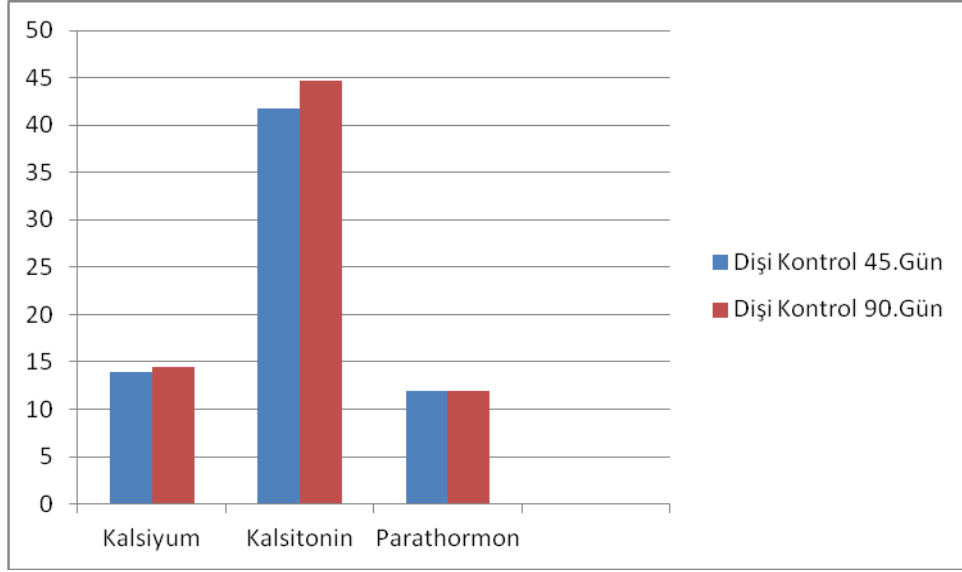


Şekil 3.1. Araştırma gruplarında 45.günde belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri

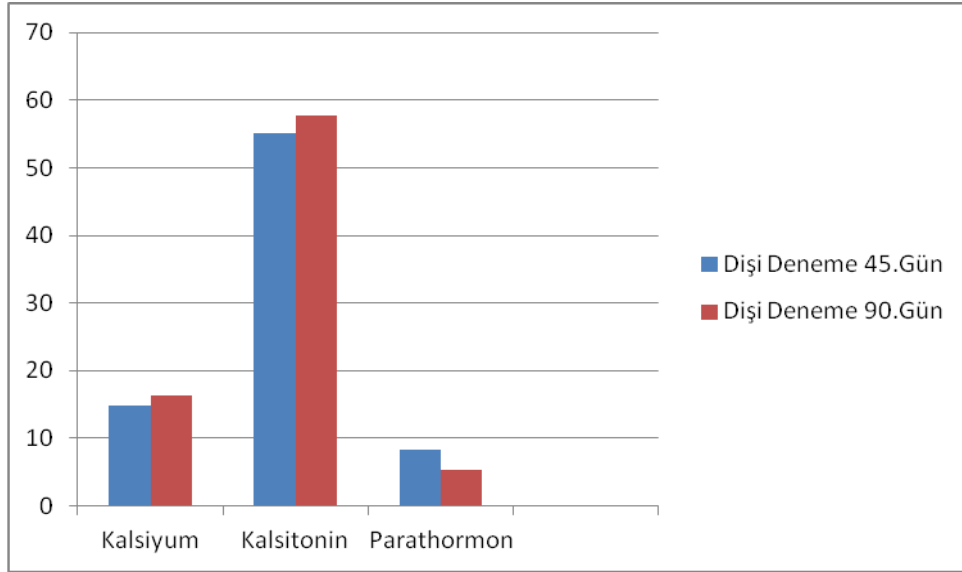


Şekil 3.2. Araştırma gruplarında 90.günde belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri

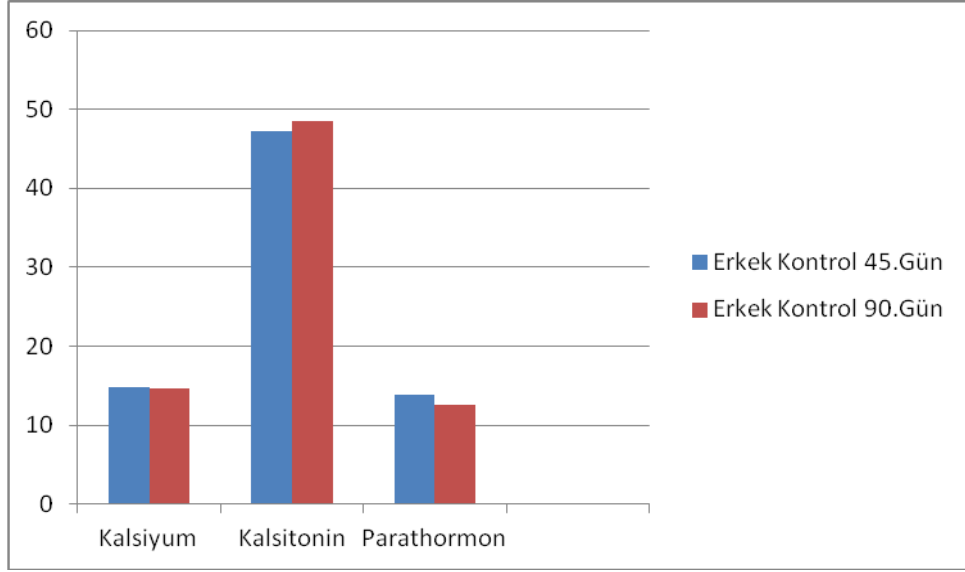




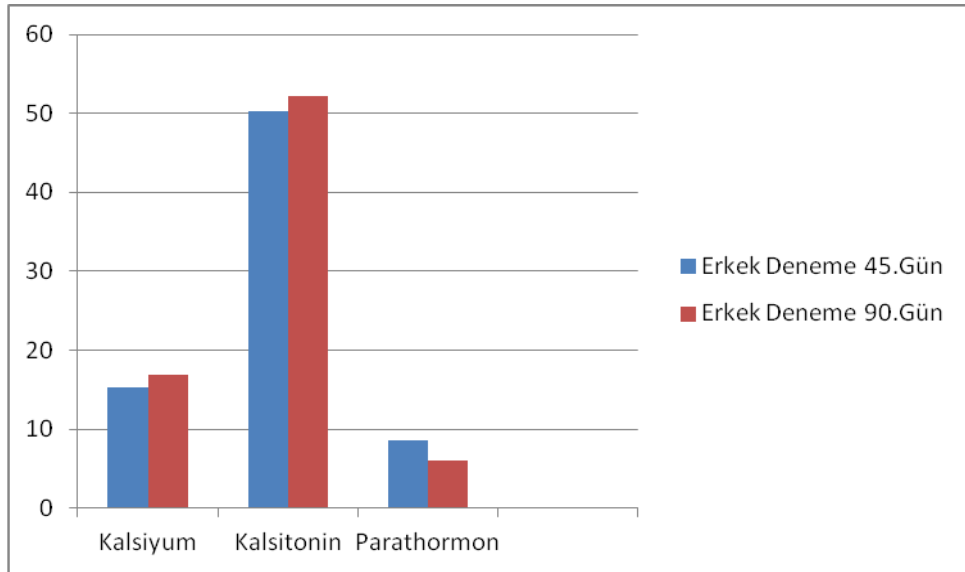
Şekil 3.3. Dişi kontrol grubunda 45. ve 90. günlerde belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri.



Şekil 3.4. Dişi deneme grubunda 45. ve 90. günlerde belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri.



Şekil 3.5. Erkek kontrol grubunda 45. ve 90.günlerde belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri.



Şekil 3.6. Erkek deneme grubu 45. ve 90. günlerde belirlenen plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri.

#### 4. TARTIŞMA

Anabolik ve androjenik etkili testosteronun sentetik türevleri olan AAS'ler tıbbi endikasyonlarının dışında rekabete dayanan, güç gerektiren sporlarda performansı ve egzersize karşı toleransı artırmak ya da mesleki veya kozmetik amaçlarla fiziksel görünümü güçlendirmek amacıyla günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Hendelsman ve Grupta 1997, Bökesoy ve ark 2000, Vardar ve ark 2002, Kurling ve ark 2005, Şahin ve ark 2006).

AAS'lerin anabolik etkileri için primer hedef dokular, iskelet kasları ve kemikler olup kas kütlesi ile kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Bhasin 1997, Kutsal 1998, Bhasin 2001, Guyton 2001) Özellikle puberte döneminde pozitif nitrojen dengesi oluşturarak kas kitlesinde ve geriminde artışa neden oldukları, kas gücünü ve büyümesini artırdıkları belirtilmektedir (Kutsal 1998, Guyton 2001, Kuhn 2002, Kayaalp 2005). Yetişkin erkeklerde ise düzenli fizik egzersiz yapılması halinde kas gelişmesini sağlayabileceği (Dökmeci 2000), aynı zamanda egzersize karşı toleransı artırarak ve kas zedelenmesi sonrasında protein sentezini hızlandırarak iyileşme sürecini kısalttığı kaydedilmektedir (Tamaki ve ark 2001).

Anabolik steroidlerin kemiklerde kalsiyum depolanmasını sağlayarak; kemik uzunluğunu, kalınlığını ve dayanıklılığını artırdıkları, pubertede eklem kıkırdaklarının kaynaşması (epifizer kapanma) ile erkeklerde pelvisin daha dar ve uzun bir yapıda olmasını sağladıkları bildirilmektedir (Mauras ve ark 1994, Bhasin ve ark 1996, Brodsky ve ark 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton 2001, Ayköse 2006). AAS'ler ayrıca böbreklerde sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfat retansiyonu ile su reabsorbsiyonunu artırdıklarından, anabolik etkilerine ilave olarak vücut ağırlığında artışa yol açabilmektedirler (Dökmeci 2000, Guyton 2001, Kayaalp 2005). AAS'lerin PTH'a karşı renal duyarlılığı artırarak distal tubullerden kalsiyum absorbsiyonunu da artırdığı kaydedilmektedir (Kutsal 1998, Kayaalp 2005).

Tüm bu literatür bildirimleri yanında deney hayvanları üzerinde psikolojik, fizyolojik, morfolojik, morfometrik ve patolojik değişikliklere ve bazı yan etkilere sahip olduğu bildirilen AAS'nin kontrolsüz veya bilinçsizce kullanılması halinde

sporcularda da birçok sistemi (kardiyovasküler, hepatik, dermatolojik, endokrin ve üreme) olumsuz etkilediği kaydedilmektedir (Forbes ve ark 1993, Parssinen ve Seppala 2002, NIDA 2006, Özdemir ve Gültürk 2008). AAS'lerin özellikle prepubertal dönemde yüksek dozda ve uzun bir süre kullanılması, uzun kemiklerde epifiz plağın erken kapanması sonucu büyümenin durması ve normal dışı erken seksüel gelişme ile sonuçlanan büyüme ve gelişme bozukluklarına neden olmaktadır (Bökesoy 2000, Guyton 2001, Mycek ve ark 2001, Al-Ismael ve ark 2002, Kayaalp 2005, Maravelias ve ark 2005).

Anabolik steroidlere ek olarak kemik metabolizması üzerine etki eden diğer önemli faktörler; kalsiyum ile PTH, CT ve D-hormondur. Bu faktörler serum kalsiyum düzeyini, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu, bağırsaktan kalsiyum Emilimi ve böbrekten atılımını değiştirerek Ca düzeyini ayarlamaktadırlar (Dipalma 1989, Kır 1995, Kayaalp 2005, Ganong 2002).

Çalışmada AAS olan ve doping maddeleri olarak ta yaygın olarak kullanılan nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate)'un tavşanlarda uygulanmasının plazma kalsiyum, PTH ve CT düzeyleri dolayısıyla üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada her iki örnekleme zamanında ve her iki cinsiyete ait kontrol gruplarında belirlenen plazma kalsiyum düzeyleri, bazı araştırmacılar (Hewitt ve ark. 1989, Redrobe 2002, Çetin ve ark 2009), tarafından tavşanlar için bildirilen referans değerlere yakın iken, bazı çalışmalarda (Hirano ve ark 1999, Duman ve Erden 2004, Aithal ve ark 2009) belirlenen değerlerden biraz yüksekti. Plazma kalsiyum düzeylerine ilişkin bildirimlerin değişik olması; hayvanların yaş, cinsiyet, ırk, beslenme ve metod farklılıkları gibi faktörlerden kaynaklanabilir.

Tüm gruplarda 90.günde belirlenen plazma kalsiyum düzeylerinin 45.güne göre arttığı; bu artışın deneme gruplarında anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu gözlemlendi.

Araştırmada plazma kalsiyum düzeyinin gerek 45. gerekse 90.günde ve her iki deneme grubunda kendi kontrol gruplarınıninkine göre yüksek olduğu, 90.gündeki farklılıkların ise istatistiksel öneme sahip olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi.

AAS'lerin kemiklerde kalsiyum depolanmasını sağladığı, kemik uzunluğunu, kalınlığını ve dansitesini artırdığı ( Mauras ve ark 1994, Bhasin ve ark 1996, Brodsky

ve ark 1996, Bökesoy ve ark 2000, Dökmeci 2000, Guyton, 2001, Ayköse 2006), kemik yıkımı üzerinde etkili olduğu bildirilen sitokinleri baskıladığı (Haynes ve ark 1993, Kır 1995, Suda ve ark 1995, Manolagas 1997, Sunyer ve ark 1999), androjenik reseptörler aracılığıyla osteoblastik hücreleri uyardığı (Kutsal, 1998), osteoklastların fonksiyonunu ise bloke ettiği bildirimleri (Al-İsmail ve ark 2002) ‘ne karşın, çalışmada deneme gruplarında plazma kalsiyum düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. AAS uygulanan deneme gruplarında plazma kalsiyum düzeyinin anlamlı olarak artmasının nedeni; söz konusu steroidlerin olasılıkla böbreklerde PTH reseptörlerinin artmasını sağlayarak renal duyarlılığı ve dolayısıyla kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı etkilerine (Lyritis ve ark 1994, Kutsal 1998, Dökmeci 2000, Guyton 2001, Kayaalp 2005) bağlanabilir. Ayrıca minör bir faktör olarak androjenlerin D-hormon sentezini artırarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırmış olması da buna katkı sağlamış olabilir (Dipalma 1989, Ganong 2002, Kayaalp 2005).

Çalışmada deneme gruplarında plazma kalsiyum düzeyinde belirlenen bu artış, Aithal ve ark. (2009) tarafından Yeni Zellanda ırkı tavşanlarda osteopeni ve kemik mineralizasyonu tedavisinde nandrolonun etkisinin araştırıldığı çalışmada elde ettikleri bulgularla benzerlik arz ederken, Saranteas ve ark (2001)’nın ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri ve çalışma sonucunda belirttikleri “kontrol grubununkine göre nandrolon uygulanan grubun serum kalsiyum düzeyinin artmasına karşın bu yükselişin anlamlı olmadığı”, Lok ve ark (2010)’nın “ratlarda uzun süre testosteron uygulamasının plazma kalsiyum değerlerinde anlamlı bir düşüşe yol açtığı” yönündeki bildirimleri desteklemektedir.

Humeral osteotomi tedavisi için testosteron propionat ve methenolon enanthate uygulanan wistar farelerinde 4. ve 6. aylarda kan kalsiyum konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir (Frankle ve Borrelli 1990).

Akkaraman ırkı erkek kuzularda gerçekleştirilen çalışmada (Aksoy ve Dağoğlu 1998). 4., 6 ve 10. haftalarda kontrol ve nandrolon grupları arasında kalsiyum değerleri açısından bir farklılık olmadığı, 12. haftada ise kalsiyum değerlerinin kontrol grubuna göre nandrolon grubunda daha yüksek bulunduğu kaydedilmektedir.

Kısırlaştırılmış düvelerde testosteron propionate uygulaması sonucu serum kalsiyum düzeyinde bir artış gözlemlendiği bildirilmektedir (Dinusson ve ark 1950).

Özateş (2007)'in nefrotik sendromlu çocuklarda steroid uygulamasının kemik metabolizması ve bazı kemik parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği çalışma sonunda; kontrol grubuna ait total serum kalsiyum ortalama değerinin 10.0 mg/dl, bir yıldır steroid uygulanan grubun total serum kalsiyum ortalama değerinin ise 10.1 mg/dl olarak belirlendiği ve sonuç olarak; steroid uygulamasının serum kalsiyum düzeyi üzerine etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir.

Need ve ark (1987-89), osteoporotik postmenopozal kadınlarda nandrolon uygulaması sonrasında ön kol mineral yoğunluğunda bir artış olduğunu, renal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonundaki artışa bağlı olarak plazma kalsiyum düzeyinde önemli bir artış belirlendiğini belirtmektedir. Chesnut ve ark (1983) da yine postmenopozal osteoporozu olan 23 kadında 8-32 ay süresince anabolik steroid (stanozolol) uygulaması sonucu idrar kalsiyum atılımının % 32 oranında azaldığını bildirmektedirler. Eklem hastaları ile yürütülen bir araştırmada (Nutti ve ark 1984), 10 kadın hastaya 2 yıl boyunca her 3 haftada bir 50 mg nandrolone decanoate uygulamasının sonunda; kemik mineral yoğunluğunun ve bağırsakta radiokalsiyum emiliminin arttığı bildirilmektedir.

Yukarıdaki literatür bilgileri kapsamında AAS'lerin kan kalsiyum düzeyi üzerindeki etkilerinin; canlı türüne, uygulanan steroid çeşidine, özellikle steroidlerin uygulama süresi ve dozajına bağlı olarak farklılık arz edebileceği kanaatine varıldı.

İnsan ve ratlarda farklı hücre türleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda testosteron ve nandrolon ile norandrostenedionun hücre içi kalsiyum düzeyini de artırdığı kaydedilmektedir (Rubio-gayasso ve ark 2002, Estrada ve ark 2003, Vicencio ve ark 2005, D'Ascenzo ve ark 2007).

Çalışmada plazma kalsiyum düzeyi açısından her iki örnekleme zamanında da erkek ve dişi kontrol ile erkek ve dişi deneme grupları arasında cinsiyete bağlı istatistiksel bir farklılık bulunamamakla birlikte, genelde aynı örnekleme zamanlarında erkek gruplarda belirlenen plazma kalsiyum düzeyi dişilerinkine göre biraz daha yüksek idi.

CT sekresyonunu kontrol eden mekanizmanın tam olarak anlaşılammış (Sencer 2001), fizyolojik öneminin tartışmalı (Kayaalp 2005) ve etki süresinin kısa olduğu; bununla birlikte plazma kalsiyum düzeyinin yaklaşık % 10 kadar yükselmesinin, bir saatten daha kısa bir süre içinde CT sekresyon hızını 3-6 kat arttırdığı bildirilmektedir. CT'nin bu etkisi ile özellikle genç canlılarda kalsiyumun kemiklerde hızla depolanmasını sağladığı kaydedilmektedir (Guyton 1991). Araştırmada da tüm gruplarda 90.günde belirlenen plazma CT düzeylerinin 45.güne göre farklılık arz etmese de biraz daha yüksek olduğu gözlemlendi.

İnsanlarda plazma CT düzeyinin erkeklerde kadınlarınkine göre belirgin olarak yüksek olduğu, kadınlarda menapoz veya overektomi sonucu östrojen düzeyinin azalmasının, CT düzeyinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (Kayaalp 2005, Berne 2008). Nitekim Heath III ve Sizemore (1977), yaptıkları çalışmada erkeklerde plazma CT düzeyini 49 pg/ml, kadınlarda ise 31 pg/ml olarak, Lambert ve ark (1979) ise söz konusu parametre düzeyini erkeklerde 48 pg/ml, kadınlarda 31 pg/ml olarak bildirmektedirler.

İnsanlarda CT düzeyinin 5-100 pg/ml arasında dalgalanma gösterdiği bildirilmektedir (Kayaalp 2005). Yarış atlarında serum CT düzeyi 20.0 pg/ml (Chiba ve ark 1999), yumurtacı tavuklarda ise plazma CT düzeyi 550-3240 pg/ml aralığında kaydedilmektedir (Güzel 2008).

Çalışmada plazma CT düzeyleri, her iki örnekleme zamanında (45. ve 90. gün) erkek ve dişi kontrol gruplarınınkine göre aynı cinsiyetin deneme grubunda yüksek bulunurken; dişi kontrol grubu ile dişi deneme grubu arasındaki farklılık her iki örnekleme zamanında da önemliydi ( $P<0.05$ ). Her iki örnekleme zamanında istatistiki farklılık olmaksızın erkek kontrol grubu CT düzeyi, dişi kontrol grubununkinden yüksek olmasına karşın, dişi deneme grubu CT düzeyi erkek deneme grubununkinden biraz daha yüksek idi.

Çalışmada plazma CT düzeyine ilişkin elde edilen bulgular; literatür taramalarında tavşan ya da benzeri laboratuvar hayvanlarında bu konuda yapılan özgün çalışmaya rastlanılmaması nedeniyle; yeterince tartışılmadı.

Çalışmada tüm gruplarda 45.güne göre, 90.günde PTH düzeylerinin azaldığı; bu azalmanın her iki deneme grubunda anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu belirlendi. Deneme

gruplarında plazma PTH düzeylerindeki azalmanın nedeni, 90.gündeki plazma iyonize kalsiyum düzeyindeki anlamlı artışa bağlı olarak paratiroid bezi membran reseptörlerine kalsiyumun daha fazla bağlanması ile fosfolipaz-C'nin aktive, adenilat siklazın inhibe edilmesine; böylece hücre içi cAMP miktarı ve hormon sentezinin azaltılmasına, ayrıca D-hormon ile paratiroid bezi arasındaki negatif feed back mekanizmasıyla PTH salgısının inhibe edilmesine bağlandı.

Çalışmada plazma PTH düzeylerinin her iki örnekleme zamanında (45. ve 90. gün) ve her iki deneme grubunda kontrol gruplarınınkine göre azaldığı; bu azalmanın (dişilerde 45. günkü örnekleme dışında) anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu belirlendi. Her iki örnekleme zamanında belirlenen plazma PTH düzeyleri erkek kontrol grubunda diş kontrol grubununkinden, yine erkek deneme grubunda diş deneme grubununkinden önem arz etmeksizin yüksekti.

Aithal ve ark (2009) osteopeni ve kemik mineralizasyonu tedavisinde nandrolonun etkilerini araştırdıkları erkek Yeni Zellanda tavşanlarında, kontrol grubuna ait plazma PTH değerlerini 0. günde 20.443 pg/ml, 15. günde 24.869 pg/ml, 30. günde 16.759 pg/ml, 60. günde ise 17.755 pg/ml; nandrolon uygulanan grupta ise 0. günde 19.984 pg/ml. 15. günde 19.086 pg/ml, 30. günde 18.531 pg/ml, 60. günde ise 16.133 pg/ml olarak bildirmekte, nandrolon uygulanan deneme grubunda parathormon düzeyinin kontrol grubuna göre 15.ve 60. günlerde düşük olduğunu belirtmekte ve sonuç olarak; nandrolonun tavşanlarda kemik mineralizasyonunu artırdığını kaydetmektedirler. Aithal ve ark (2009)'nın bu bildirimlerinin, çalışmada elde edilen bulgu ile benzerlik taşıdığı gözlenmektedir.

Gine erkek kobaylarında AAS ilaç kullanımının bazı hormonal parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine fizyolojik etkilerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada (Bisher 2009) ise kontrol grubunun PTH düzeyinin 2.95 pg/ml, 6 hafta süresince 15 mg/kg steroid enjekte edilen grubununkinin 2.87 pg/ml, 30 mg/kg steroid enjekte edilen grubununkinin ise 2.92 pg/ml olarak belirlendiği ve gruplar arası anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmektedir. Bisher (2009)'in bulguları ile çalışmada elde edilen bulguların farklı olması; materyal, deneme süresi, örnekleme zamanı ve beslenme gibi farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmada PTH düzeyi açısından her iki örnekleme zamanında da erkek ve diş kontrol ile erkek ve diş deneme grupları arasında cinsiyete bağlı istatistiksel bir farklılık bulunamamakla birlikte, genelde aynı örnekleme zamanlarında erkek gruplarda belirlenen plazma PTH düzeyi dişilerinkine göre biraz daha yüksek idi.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmada nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate)'un; tavşanlarda her iki cins üzerinde de plazma kalsiyum ve PTH düzeyleri üzerine önemli ( $P<0.05$ ) etkisinin olduğu, bununla birlikte kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin daha detaylı ortaya konulabilmesi için kemik mineral dansitesi ölçümü yanında serum alkalin fosfataz, osteokalsin, tip 1 kollajen propeptid düzeyleri gibi kemik yapım parametreleri ile serum asit fosfataz, tip 1 kollajen N ve C telopeptid çapraz bağları, idrar hidroksiprolin, pridinolin, deoksidridinolin, kollajen N ve C telopeptid çapraz bağ düzeyleri gibi kemik yıkım parametrelerinin ölçümlerini de içeren daha geniş kapsamda çalışmaların gerçekleştirilmesinin gerektiği kanaatine varıldı.

## 6. ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### Nandrolone ve Testosterone Uygulamasının Tavşanlarda Kalsiyum, Kalsitonin ve Parathormon Düzeylerine Etkileri

Gökmen KILINÇARSLAN

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2010

Çalışmada AAS olan ve doping maddesi olarak ta kullanılan nandrolon ve testosteron'un tavşanlarda plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada materyal olarak 60 günlük ve 14'ü erkek, 16'sı dişi hayvandan oluşan toplam 30 adet Yeni Zelanda ırkı tavşandan yararlanıldı. Kontrol (7 ♂; 8 ♀) ve deneme (7 ♂; 8 ♀) olmak üzere iki gruba ayrılan tavşanlardan deneme grubunu oluşturan her hayvana 90 gün süresince haftada bir gün 10 mg/kg nandrolone (nandrolone deconate) ve 10 mg/kg testosterone (testosterone propionate) subkutan olarak enjekte edildi. Her iki grubu oluşturan hayvanlardan 45. ve 90. günlerde alınan kanlardan elde edilen plazma örnekleri analiz zamanına kadar -80 C<sup>0</sup> de saklandı.

Alınan kan örneklerinde plazma kalsiyum, kalsitonin ve parathormon düzeyleri belirlendi. İncelenen parametrelere ilişkin gruplararası farklılıkların önem kontrolünde Varyans Analizi (ANOVA) yapılarak, Duncan testi kullanıldı. Grup içi farklılıkların tesbitinde ise eşlenik t-testi (paired t-test) kullanıldı.

Çalışmada nandrolon (nandrolone deconate) ve testosteron (testosterone propionate)'un tavşanlarda her iki cins üzerinde de plazma kalsiyum ve PTH düzeyleri üzerine önemli (P<0.05) etkisinin olduğu ve kemik metabolizmasına ilişkin parametreleri değiştirebilecekleri kanaatine varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Anabolik Androjenik Steroid; kalsiyum; kalsitonin; parathormon; tavşan.

## 7. SUMMARY

### **The Effects of Nandrolone and Testosterone Application on Calcium and Parathormone Levels in Rabbits**

The study aims to research the effects of nandrolone and testosterone, which are AAS and being used as doping agents as well, on plasma calcium, calcitonin and parathormone levels in rabbits.

Total 60-days-old 30 New Zealand race rabbits, 14 male, 16 female, were used as material in the study. Within the group of rabbits, separated into two groups as control (7 ♂; 8 ♀) and experimental (7 ♂; 8 ♀); 10 mg/kg nandrolone (nandrolone deconate) and 10 mg/kg testosterone (testosterone propionate) were injected to each animal generating the experimental group as subcutaneous for a day in a week for 90 days. Plasma obtained from blood samples taken during 45<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> days from the animals forming both of the groups, were kept until the analysis time under - 80 C<sup>0</sup>.

Plasma calcium, calcitonin and parathormone levels from the blood samples were determined. In significance control of difference between the groups regarding analysed parameters, Analysis of Variance (ANOVA) was performed and Duncan test was used. As to the determination of differences within the group, paired t-test was used.

In the study, nandrolone (nandrolone deconate) and testosterone (testosterone propionate) has been ascertained to have a significant effect ( $P < 0.05$ ) on plasma calcium and PTH levels for both rabbit genders and to be able to change parameters regarding bone metabolism.

**Key Words:** Anabolic androgenic steroid; calcium; calcitonin; parathormone; rabbit.

## 8. KAYNAKLAR

1. Aithal H P, Kinjavdekar P, Amarpal, Pawde A M, Singh G R, Pattanaik A K, Varshney V P, Goswami T K, Setia H C. Effects of nandrolone and TGF- $\beta$ 1 in growing rabbits with osteopenia induced by over-supplementation of calcium and vitamin D3. *Vet Res Commun.*2009; 33:331–43.
2. Aitken C, Delalande C, Stanton K. Pumping Iron, Risking Infection? Exposure To Hepatitis C, Hepatitis B And HIV Among Anabolic–Androgenic Steroid Injectors In Victoria, Australia. *Drug and Alcohol Dependence* 65 2002; 303–8.
3. Aksoy A, Dağoğlu G. Zeranól ve nandrolon'un (19-nortestosteron hekzafenil propiyonat) akkaraman ırkı erkek kuzularda, canlı ağırlık artışı, fsh, lh ,total testosteron ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri. *Y.Y.Ü. Vet. Fak. Dergisi.*1998;9(1-2):17,28.
4. Alaçam E. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. 3.Baskı, Ankara, Medisan Yayınevi, 2001;46-7.
5. Al-İsmail K, Torreggiani WC, Munk PL, Nicolaou S. Gluteal mass in a bodybuilder: radiological depiction of a complication of anabolic steroid use. *Eur Radiol.* 2002 ;12:1366-9.
6. Alp H, Molvalılar S. Endokrin Hastalıklar. 1.Baskı, İstanbul, Bayrak Matbaacılık, 1987;176-9.
7. Ammar EM, Said SA, Hassan MS. Enhanced Vasoconstriction And Reduced Vasorelaxation Induced By Testosterone And Nandrolone In Hypercholesterolemic Rabbits. *Pharmacological Research* ,2004;253–9.
8. Aydilek N, Aksakal M. Testosteronun Tavşanlarda Karaciğer Antioksidan Sistemi Üzerine Etkisi. *YYÜ. Vet. Fak. Derg.*,2003;14 (2): 22-5.
9. Ayköse MG. Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi gören cinsel disfonksiyonlu erkeklerde gonadal fonksiyonların ve testosteron replasman tedavisinin değerlendirilmesi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt. ve Arş. Hast. 2. Üroloji Kliniği, Doktora Tezi, 2006;21.
10. Bahrke MS, Yesalis CE , Wright JE. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids. An update. *Sports Med.* 1996 ; Dec;22(6):367-90.
11. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and Androgen Replacement Therapy in Elderly Men. *Am J Med.* 2001;110:563–72.
12. Berne RM, Levy MN, Koepen BM, Stanton BA. Fizyoloji. 5.Baskı, Ankara, Güneş kitabevi, 2008; 794-17.
13. Bhasin S, Bremner WJ. Clinial Review 85 Emerging Issues in Androgen Replacement Therapy. *JCERM.*1977;82:1
14. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, Bunnell 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.
15. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al., Testosterone Replacement Increases Fat-Free Mass and Muscle Size in Hypogonadal Men. *J. Clin End. Metab.* 1997;82:407-13.

16. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, Chen X, Yarasheski KE, Magliano L, Dzekov C, Dzekov J, Bross R, Phillips J, Sinha-Hikim I, Shen R, Storer TV. Testosterone Dose-Response Relationships In Healthy Young Men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 281:1172–181.
17. Biberoglu S. Osteopoz Patogenezi. Gökçe Kutsal Y(ed). *Türkiye Klinikleri Fiz. Tıp ve Rehab.* 2002;11-6.
18. Birtane M, Kokino S. Postmenapozal Kadınlarda Serum Sitokin Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğu ve Yapım-Yıkım Belirteçlerinin İlişkisi. *Fiziksel Tıp ve Reh. Dergisi*. 2001;47/2.
19. Bisher A S A B . The physiological effects on hormones levels and kidneys functions induced by the anabolic androgenic drug (sustanon) in male guinea pigs. *American Journal of Applied Sciences*. 2009;6(6):1036-42.
20. Bolding G, Sherr L, Elford V. Use of Anabolic Steroids and Associated Health Risk Among Gay Men Attending London Gyms. *Addiction*. 1997;195-203.
21. Boyadjiev NP, Georgiva KN, Massaldjieva I, Guerguiev SI. Reversible Hypogonadism and Azoospermia as a result of Anabolic-Androgenic Steroid Use in a Body Builder With Personality Disorder: A Case Report. *JSM and Pshysical Fitness*. 2000;40:271-4.
22. Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. *Farmakoloji Ders Kitabı*. 1. Baskı, Ankara, Gazi Kitabevi, 2000; 380-5.
23. Brannvall K, Bogdanovic N, Korhonen L, Lindholm D. 19-Nortestosterone Influences Neural Stem Cell Proliferation and Neurogenesis In The Rat Brain. *European Journal of Neuroscience*, 2005; 21: 871–8.
24. Brill KT, Weltman AL, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, Urban RJ, Veldhuis 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002;87(12):5649–57.
25. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men--a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinology Metab.* 1996; 81: 3469,75.
26. Brower KJ. Anabolic Steroid Abuse and Dependence. *Current Psychiatry Reports*. 2002;4:377-87.
27. Brower KJ, Blow FC, Eliopoulos GA, Beresford TP. Anabolic Androgenic Steroids and Suicide. *Am J Psychiatry*. 1989;146:8.
28. Brown JP, Josse RG. 2002 Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Management Of Osteoporosis In Canada. *CMAJ*. NOV., 2002;12: 167.
29. Chesnut CH, Ivey JL, Gruber HE, Matthews M, Nelp WB, Sisom K et al. Stanozolol in postmenopausal osteoporosis: therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. *Metabolism*. 1983; 32: 571–80.
30. Chiba S, Kanematsu S, Murakami K, et al., Serum Parathyroid Hormone and Calcitonin Levels in Recipients With Fracture. *J. Vet. Med. Sci.* 2000;62(4): 361-4.

31. Chung T, Kellehert S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ. Effects Of Testosterone And Nandrolone On Cardiac Function: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Clinical Endocrinology*, 2007; 66: 235-45.
32. Conacher GN, Workman DG. Violent Crime Possibly Associated With Anabolic Steroid Use. *Am J Psychiatry*, 1989; 146:679.
33. Çetin N, Bekyürek T, Çetin E. Effects of Sex, Pregnancy and Season on Some Hematological and Biochemical Blood Values in Angora Rabbits. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 2009; 36/2:155-62.
34. D'Ascenzo S, Millimaggi D, Di Massimob C, Saccani-Jotti G, Botr`e F, Carta G, Tozzi-Ciancarelli MG, Pavan A, Dolo V. Detrimental effects of anabolic steroids on human endothelial cells. *Toxicology Letters*. 2007; 169: 129–36.
35. Davis JW, Ross PD, Johnson NE, Wasnich RD. Estrogen and calcium supplement use among Japanese-American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 1995; 17(4):369-73.
36. Dhar R, Stout W, Link MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NAM. Cardiovascular Toxicities of Performance-Enhancing Substances in Sports. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(10): 1307-15.
37. Dinusson WE, Ansrews FN, Beeson WM. The effects of stilbestrol, testosterone, thyroid alteration and spaying on the growth and fattening of beef heifers. *J Anim Sci* . 1950; 9: 321-30.
38. Dipalma JR. *Temel Tıp Farmakolojisi*. 2. Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 480-5.
39. Dökmeçi İ . *Farmakoloji* . 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2000; 483-4.
40. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2005; 36:175-83.
41. Duman C, Erden BF. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerine Yönelik Biyokimyasal Laboratuvar Verilerinin Kısa Yorumu *Sted.* 2004; 13/7:256-9.
42. Estrada M, Espinosa A, Müller M, Jaimovich E. Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2003; 144:3586–97.
43. Evans NA. Current Concepts in Anabolic-Androgenic Steroids. *Am J Sports Med* 2004 32: 534.
44. Evans NA. Gym and Tonic: A profile of 100 Male Steroid Users. *Br. J. Sports Med.* 1997; 31:54-8.
45. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al., Relative Contribution and Formation in Normal Enderly Men. *J. Clin. Invest.* 2000; 106:1553-60.
46. 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; 111:1193–7.
47. Ferenchick GS. The Medical Problems of Homeless Clinic Patients: A Comparative Study. *J. Gen. Intern. Med.* 1992; 7:294-7.

48. Forbes GM, Bramston BA, Collins BJ. Anabolic Steroid Hepatotoxicity: Lessons To Be Learnt? Aust NZ J Med. 1993; 23: 309-10.
49. Frankle M, Borrelli J. The effects of testosterone propionate and methenolone enanthate on the healing of humeral osteotomies in the wistar rat. Journal of Investigative Surgery.1990; 3: 93- 113.
50. Furlanello F, serdoz LV, Cppato R,Amcroggi LD.Illicit Drups and Cardiac Arrhythmias in Athletes.Eu.J of Cardiovascular Pre & Reh.2007;14(4):487-94.
51. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji.20.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 369-82.
52. George AJ. The Actions And Side Effects Of Anabolic Steroids İn Sport And Social Abuse. Andrologie, 2003; 13: 354-66.
53. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji.8.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,1991;1355-73.
54. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji.10. Baskı, İstanbul,Nobel Kitabevi,2001;900-909,22-4.
55. Güzel S. Yumurtacı Tavuklarda Amylinin Kalsiyum Metabolizması ve Kemik Gelişimi Üzerine Etkileri.Uludağ Üni.Sağlık Bil.Enstitüsü Vet.Fak. Biyokimya Anabilimdalı. Uzmanlık Tezi.2008;57.
56. Handelsman DJ,Gupta L. Prevalence and Risk Factors for Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Australian High Scholl Students.Int.Jof Andrology.1997;20:159-64.
57. Haynes DR, Rogers SD, Hay S,Pearey MJ,Howie DW. The Differences in Toxicity and Release of Bone-Resorbing Mediators İnduced by Titanium and Cobalt-Chromium-Alby Wear Particles. J Bone Joint Surp Am.1993;75:825-34.
58. Heath III H, Szymore GW.Plasma Calcitonin in Normal Men Differences Between Men and Women. The J.of Clin.1977;60:1135-40.
59. Hewitt CD, Innes DJ, Savory J,Wills MR. Normal Biochemical and Hematological Values in New Zealand Rabbits. Clin. Chem.1989;35/8:1777-9.
60. Heybeli N, Eroğlu E, Varol R, Mumcu EF. Testosteronun Kırık İyileşmesine Etkisininin Orşiektomize ratlarda Oluşturulan Femur Kırık Modelinde Mekanik Yöntemlerle İncelenmesi. Hacettepe Ortopedi Dergisi, 2001; 11(2):71-4.
61. Hirano T, Burr DB, Turner CH, Sato M, Cain RL, Hock JM. Anabolic Effects of Human Biosynthetic Parathyroid Hormone Fragment (1-34),LY333334,on Remodeling and Mechanical Properties of Cortical Bone in Rabbits. J Bone Miner Res.1999; 14: 536-45.
62. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D İnadequacy and Implications for Health. Mayo Clin Proc. 2006; 81(3):353-73.
63. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al,. IL-6 is Produced by Osteoblasts and İnduces Bone Resorption.The J.of Immunology.1990;145(10)3297-303.
64. Isidori A M, Giannetta E, Greco E A, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzit A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clinical Endocrinology. 2005; 63, 280–93.
65. Jarow JP,Lipshultz LI.Anabolic Steroid-İnduced Hypogonadotropic Hpogonadism.The Am.J.of Sports Med.1990;18:4.

66. Johnson MD, Jay MS, Shoup B, Rickert Vİ. Anabolic Steroid Use by Male Adolescents. *Pediatrics*, 1989; 83(6):921-4.
67. Jorge-Rivera JC, Meintyre KL, Henderson LP. Anabolic Steroids Induce Region and Subunit-Specific Rapid Modulation of GABA A Receptor-Mediated Currents in the Rat Forebrain. *J. Neurophysiol.* 2000;83:3299-309.
68. Kafrouni MI, Anders RA, Jerma S. Hepatotoxicity Associated With Dietary Supplements Containing Anabolic Steroids. *Clin. Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5(7):809-12.
69. Kam PCA, Yarrow M. Anabolic Steroid Abuse: Physiological and Anaesthetic Considerations. *Anaesthesia*, 2005; 60: 685–92.
70. Kanayama G, Gruber AJ, Pope HG, Borowiecki JJ, Hudson JI. Over-the-Counter Drug Use in Gymnasiums: An Underrecognized Substance Abuse Problem? *Psychother Psychosom*, 2001;70: 137-40.
71. Katznelson L, Filkenstein JS, Schoenfeld DA, et al., Increase in Bone Density and Lean Body Mass During Testosterone Administration in Men With Acquired Hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1996;81:4358-65.
72. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Ankara, Feryal Matbaa, 2005; 1126-29, 1137-42, 1151-7.
73. Kılıç BA, Ragab A. Interlokün-6 Geni Baskılanmış Transperik Farelerde Titanyum Partiküllerinin Osteolitik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Ata Orthop Traumatol Turc.* 1998; 32:215-18.
74. Kır GZ. Tiroid Bezinin Kalsiyum ve Kemik-Mineral Metabolizmasına Etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri*, 1995; 15: 148-55.
75. 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. *European Journal of Neuroscience*, 2001;13: 291-6.
76. Koloğlu S. Endokrinoloji. 1. Baskı, Ankara, Medikal Network, 1996; 317-33.
77. Korkia P, Stimson GV. Indications of Prevalence, Practice and Effects of Anabolic Steroid Use in Great Britain. *Int. J. Sports Med.* 1997;18(7):557-62.
78. Kuhn CM. Anabolic Steroids. *Endocrine Society*, 2002; 57: 411–34.
79. Kurling S, Kankaanpää A, Ellermaa S, Karila T, Seppälä T. The effect of sub-chronic nandrolone decanoate treatment on dopaminergic and serotonergic neuronal systems in the brains of rats. *Brain Res.* 2005;1044: 65-75.
80. Kutsal G. Osteoporoz. 1. Baskı, İstanbul, Güneş Kitapevi, 1998; 210-28.
81. Kutscher EC, Lund BC, Perry PJ. Anabolic Steroids a Review for the Clinician. *Sports Med.* 2002;32(5):285-96.
82. Lambert PW, Heath III H, Sizemore GW. Pre- and Postoperative Studies of Plasma Calcitonin in Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 1979; 63: 602-8.
83. Lloyd FH, Powell P, Murdoch AP. Lesson of the Week: Anabolic Steroid Abuse by Body Builders and Male Subfertility. *BFM.* 1996;313:100.



84. Lok S, Tasgin E, Demir N, Ozdemir M. Long Term Used Testosterone May Cause Heart and Liver Damage. *Journal of Animal and Vet. Advances*. 2010; 9(18): 2343-5.
85. Löwik CWG, Pluijm GV, Bloys H, et al., Parathyroid Hormone and PTH-Like Protein Stimulate Interleukin-6 Production by Osteogenic Cells: A Possible Role of Interleukin-6 in Osteoclastogenesis. *Biochemical of Biophysical Research Com.* 1989; 162(3): 1546-52.
86. Lyritis GP, Androulakis C, Magiasis B, Charalambaki Z, Tsakalakos N. Effect of nandrolone decanoate and 1- $\alpha$ -hydroxy-calciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A double-blind clinical trial. *Bone Miner.* 1994; 27: 209, 17.
87. Manolagas SC. Role of Cytokines in Bone Resorption. *Bone*. 1995; 17(2): 63-7.
88. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse Effects Of Anabolic Steroids In Athletes A Constant Threat. *Toxicology Letters*. 2005; 158: 167-75.
89. Mauras N, Haymond MW, Darmaun D, Vieira NE, Abrams SA, Yergey AL. Calcium and protein kinetics in prepubertal boys positive effects of testosterone. *Journal of Clin. Inv.* 1994; 93: 1014-19.
90. McCredie MRE, Dite GS, Giles GG, Hopper JL. Breast Cancer in Australian Women Under the Age of 40. *Cancer Causes and Control*. 1989; 9: 189-98.
91. McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, et al., Androgen Receptor Expression is Greater in Macrophages From Male Than From Female Donors: A sex Difference With Implications for Atherogenesis. *Circulation*. 2000; 201: 224-6.
92. McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgen Exposure Increases Human Monocyte Adhesion to Vascular Endothelium and Endothelial Cell Adhesion Molecule-1. *Circulation*. 1999; 99: 2317-22.
93. McDermott MT, Kidd GS, Blue P, Ghaed V, Hafeldt FD. Reduced Bone Mineral Content in Totally Thyroidectomized Patients: Possible Effect of Calcitonin Deficiency. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1983; 56: 936.
94. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Labotatuvar El Kitabı. 3. Baskı, Konya, Yelken Basım ve Dağıt., 2004; 287-9.
95. Melchert RB, Welder AA. Cardiovascular Effects Of Androgenic-Anabolic Steroids. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27: 1252-62.
96. Mottram DR, George AJ. Anabolic Steroids. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 14(1): 55-69.
97. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Farmakoloji*. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi, 2001; 270-1.
98. Need AG, Horowitz M, Bridges A, Morris HA, Nordin B.E.C. Effects of nandrolone decanoate and antiresorptive therapy on vertebral density in osteoporotic postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1989; 149(1): 57-60.
99. Need AG, Morris HA, Hartley TF, Horowitz M, Nordin EC. Effects of nandrolone decanoate on forearm mineral density and calcium metabolism in osteoporotic postmenopausal women. *Calcitiff Tissue Int.* 1987; 41: 7-10.

100. National Institute on Drug Abuse. Anabolic Steroids Abuse. NIH Publication Number 06-3721 Printed 2001, Revised August 2006.
101. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 15. Baskı, Ankara, Meteksan, 2005;144-47, 1035-42.
102. Nuti R, Righi GA, Turchetti V, Vattimo A. Effects of nandrolone decanoate on bone mineral content and intestinal absorption of calcium. *Minerva Med.* 1984; 28,75(3-4): 109-13.
103. Özateş E. Steroide duyarlı nefrotik sendromlu hastalarda steroidin kemik parametreleri üzerine etkileri. Çukurova Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2007;61-3.
104. Özdemir E, Gültürk S. Anabolik-androjenik steroidlere karşı fizyolojik ve tıbbi yanıtlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008; 28(6):923-32.
105. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. *Güncel Pediatri*, 2006; 2:1-7.
106. Parssinen M, Seppala T. Steroid Use and Long-Term Health Risks in Former Athletes. *Sports Med* 2002; 32 (2):83-94.
107. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Mood and Aggression in Normal Men. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 133-40.
108. Pratelli L, Cenni E, Granchi D, et al.,. Cytokines of Bone Turnover in Postmenopause and Old Age. *Minerva Med.* 1999;90(4):101-09.
109. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Testosterone Therapy for HIV-Positive Men With Hypogonadal Symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:141-7.
110. Redrobe S. Calcium Metabolism in Rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Med.* 2002; 11/2:94-101.
111. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OLM, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovák D, Vismans FFE, Potts JT. Anabolic Effect Of Human Parathyroid Hormone Fragment On Trabecular Bone In Involutional Osteoporosis: A Multicentre Trial. *BMJ*, 1980;280:1340-4.
112. Reichel H. Current Treatment Options In Secondary Renal Hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21: 23–8.
113. Rubio-Gayosso I, Garcia-Ramirez O, Gutierrez-Serdana R, and et al. Testosterone inhibits bradykinin-induced intracellular calcium kinetics in rat aortic endothelial cells in culture. *Steroids.* 2002; 67: 393–7.
114. Saranteas T, Mourouzis C, Mezitis M, Tesseromatis M, Spyraiki C. Interaction between nandrolone decanoate and calcitonin in bone formation markers (osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase) and IGF-I in rats. *J Musculoskel Neuron Interact.* 2001; 2(2): 167-70.
115. Sattler FR, Jaque SV, Schoroeder ET, et al.,. Effects of Pharmacological Doses of Nandrolone Decanoate and PROGRESSIVE Resistance Training in Immunodeficient Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Clin. End. Metab.* 1999;84(4):1268-76.

116. Schroeder ET, Sing A, Bhasin S, Storer TW, Azen C, Daidson T, Martinez C, Sınha-Hıkım I, Jaque SV, Terk M, Sattler FR. Effects Of An Oral Androgen On Muscle And Metabolism In Older, Community-Dwelling Men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2003;284:120-8.
117. Schulte HM, Hall MJ, Boyer M. Domestic Violence Associated With Anabolic Steroid Abuse. *Am J Psychiatry*, 1993;150(2):348.
118. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları.1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 562-66,582-93.
119. Seyrek M.Testosteronun insan radial arterlerindeki vazodilatör etki mekanizmasının araştırılması. GATA Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji ABD Başkanlığı, Doktora Tezi, 2006; 60-1.
120. Shuster S. The Cause of Striae Distensae. *Acta Derm Venereol Suppl (stockh)*. 1979;59 (85):161-9.
121. Sınha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, et al., Testosterone Induced Increase in Muscle Fiber Hypertrophy.*Am J Physiol Endocrinol Metab*.2002; 283:154-64.
122. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts VT, Daly MA, Campbell JA, Neer RM. Restoration of Spinal Bone in Osteoporotic Men by Treatment With Human Parathyroid Hormone (1 -34) and 1,25-Dihydroxyvitamin D. *Journal Of Bone and Mineral Research*, 1986; 1: 377-81.
123. Smith MR, MCGOVEN FJ, ZIETMAN AL, et al., Pamidronate to Prevent Bone Loss During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N.Engl.J.Med*.2001;345:948-55.
124. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ.Castrated Men Exhibit Bone Loss:Effect of Calcitonin Treatment of Biochemical Indices of Bone Remodeling. *J Clin. Endocrinol Metab*.1989;69:523-7.
125. Strauss RH, Lepgett MT, Lanese RR.Anabolic Steroid Use and Perceived Effects in Ten Weight-Trained Women Athletes. *JAMA*.1985; 253: 2871-3.
126. Street C, Antonio J,Cuallipp D.Androgen Use by Athletes:a Reevaluation of the Health Risk. *Can J Appl Physiol*.1996;21(6):421-40.
127. Suda T, Udagawa N, Nakamura I, Miyaura C,Takahashi N. Modulation of Osteoclast Differentiation by Local Factors.*Bone*.1995;17(2):87-91.
128. Sunyer T, Lewis J, Collin-Osdoby P. Estrogen's Bone-Protective Effects May Involve Differential IL-1 Receptor Regulation in Human Osteoclast-Like Cells. *J Clin.Invest*. 1999;103:1409-18.
129. Şahin T,Baytuğan ZN, Ağaçdıken A, Kozdağ G, Ural D, Kahraman G, Kılıç T, Bildirici U, Komsuoğlu B. Anabolik Androjenik Steroidlerin Vasküler Yapı Ve Endotel Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri. *Türk J Cardiol* 2006; 9:87-94.
130. Tamaki T, Uchryama S, Vehiyama Y, et al., Anabolic Steroids Increase Exercise Tolerance.*Am J Physiol End.Metab*.2001;280:973-81.
131. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, Lipshultz L.The Reversibility of Anabolic Steroid-Induced Azoospermia. *The J.of Urology*.1995;153(5): 1628-30.
132. Uçar A. Farmakoloji. 2.Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2001; 326-8.

133. Vardar E, Kurt C, Vardar A. Sporcular Arasında Anabolik Androjenik Steroid Ve Efedrin Kullanımı. Bağımlılık Dergisi, 2004; 5: 20-5.
134. Vardar E, Vardar SA, Tuğlu C. Anabolik-androjenik steroidlerin kötüye kullanımı, Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2002; 3: 104-7.
135. Vicencio JM, Ibarra C, Estrada M, Chiong M, Soto D, Para P, Diaz-Araya G, Jaimovich E, Lavandero S. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. Endocrinology. 2005; 147 (3):1386–395.
136. Yates WR. Testosterone in Psychiatry. ARCH Gen Psy.2000;57:155.
137. Yesalis C, Wright J, Lombardo J. Anabolic-Androgenic Steroids: a Synthesis of Existing Data and Recommendations for Further Research. Clinical Sports Medicine, 1989; 1:109-34.
138. Yıldız M, Kokino J, Turan N. Postmenapozal Kadınlarda Serum Sitokin, Osteokalsin, İnaktif PTH Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğunun İlişkisi. Osteoporoz Dünyasından. 2002;8:80-8.
139. Yılmaz B. Fizyoloji. 2. Basım, Ankara, Feryal Matbaacılık, 2000; 29, 122- 35, 98.
140. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, et al., Increase in Cytokine Production (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  but not IFN- $\gamma$ , GM-CSF or LIF) By Stimulated Whole Blood Cells in Postmenopausal Osteoporosis. Menopause. 1997; 26:63-71.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Konya'da 1977 yılında doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi aynı ilde tamamladıktan sonra 1996 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Beden Eğitimi Öğretmenliği Bölümü'nü kazanarak, 2000 yılında lisans eğitimimi tamamladım. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım.

Selçuk Üniversitesi Sağlık-Kültür ve Spor Daire Başkanlığı'nda 9 yıldır yöneticilik yapmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.