



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TESTOSTERON VE DEHİDROEPIANDROSTERONUN  
SIÇANLARDA KALP DOKUSU VE OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

**Eda EMER**

**DİSİPLİNERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ahmet SAYAL**

**2014 - ANKARA**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TESTOSTERON VE DEHİDROEPIANDROSTERONUN  
SIÇANLARDA KALP DOKUSU VE OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

**Eda EMER**

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ahmet SAYAL**

**2014 - ANKARA**

## Kabul ve Onay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Disiplinlerarası Adli Bilimler Ana Dalı

Adli Kimya ve Adli Toksikoloji  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/06/2014

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Ahmet SAYAL  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi/ Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Üye  
Prof. Dr. Hamit HANCI  
A.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü

Üye  
Prof. Dr. Sinan SÜZEN  
A.Ü. Eczacılık Fakültesi

Üye  
Doç. Dr. Oğuzhan YILDIZ  
GATA Tıbbi Farmakoloji AD

Üye  
Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI  
A.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü

## İçindekiler

	Sayfa No
Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Tablolar	xii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Çalışmanın Amacı	1
1.2. Çalışmanın Önemi	1
1.3. Anabolik-Androjenik Steroidler	2
1.4. Steroid Sentezi	6
1.5. Androjen Reseptörü	7
1.6. Testosteron	8
1.6.1. Testosteronun Yapısı ve Sentezi	8
1.7. Dehidroepiandrosteron (DHEA)	10
1.7.1. DHEA'nın Yapısı ve Sentezi	11
1.7.2. DHEA-S'nin Biyolojik Etkileri	14
1.8. Anabolik-Androjenik Steroidlerin Kardiyovasküler Toksik Etkileri	15
1.8.1. Tarihçe	15
1.8.2. AAS ve Hipertansiyon	19
1.8.2. AAS ve Kardiyak Hipertrofi	20
1.8.3. AAS, Lipoproteinler ve Miyokard İskemisi	22
1.8.4. AAS ve Kardiyomiyopati	23
1.9. AAS ile İndüklenen Kardiyak Hasarın Fizyopatolojik Mekanizmaları	24
1.10. AAS VE OKSİDATİF STRES	26
1.10.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Savunma Sistemi	26
1.10.2. Oksidatif Stresin İndeksi: Lipid Peroksidasyonu	28

1.10.3. AAS ve Oksidatif Stress	32
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>34</b>
2.1. Gereçler	34
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
2.1.2. Kullanılan Aletler	34
2.2. Yöntem	35
2.2.1. Hayvanların Alınması ve Barınması	35
2.2.2. Deney Hayvanlarının Gruplara Ayrılması, TES ve DHEA Uygulanması	35
2.2.3. Ağırlık Ölçümü	37
2.2.4. Lökomotor Aktivite Ölçümü	38
2.2.4. Kasgücü Ölçümü	39
2.2.5. Ekokardiyografik Çalışma	40
2.2.6. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Patolojik İnceleme	42
2.2.7. Kan Örneklerinde Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçülmesi	43
2.2.7.1. Örneklerin Hazırlanması	43
2.2.7.2. Biyokimyasal Analiz	43
2.2.8. İstatistiksel Değerlendirme Kriterleri	45
<b>3. BULGULAR</b>	<b>46</b>
3.1. Sıçanlarda Vücut Ağırlığı Artışının Değerlendirilmesi	46
3.2. Sıçanlarda Lökomotor Aktivite Ölçümü	47
3.2.1. Başlangıç Günü Lökomotor Ölçüm Sonuçları	47
3.2.2. 14. Gün Lökomotor Ölçüm Sonuçları	48
3.2.3. 90. Gün Lökomotor Ölçüm Sonuçları	49
3.2.4. T10 grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması	49
3.2.5. T30 Grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması	50
3.2.6. T100 Grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması	51
3.2.7. DHEA Grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması	51

3.2.8.	Kontrol Grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması	52
3.3.	Sıçanlarda Kas Gücü Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	53
3.3.1.	14. Gün Kas Gücü Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	53
3.3.2.	90. Gün Kasgücü Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	54
3.4.	Sıçanlarda 14. Gün ve 90. Günlerde Yapılan Ekokardiyografik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	56
3.4.1.	14. Gün Ekokardiyografik Değerlendirme Sonuçları	56
3.4.2.	90. Gün Ekokardiyografik Değerlendirme Sonuçları	56
3.5.	Sıçanlarda 14. Gün ve 90. Günlerde Yapılan Patolojik İncelemelerin Değerlendirilmesi	62
3.5.1.	Sıçanlarda 14. Günde Yapılan Patolojik İnceleme Sonuçları	62
3.5.2.	Sıçanlarda 90. Günde Yapılan Patolojik İnceleme Sonuçları	63
3.6.	Sıçanlarda 90. Günde Ölçülen Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	67
3.6.1.	Malondialdehit Düzeylerinin Karşılaştırılması	67
3.6.1.	Süperoksit Dismutaz (SOD) Düzeylerinin Karşılaştırılması	68
3.6.2.	Glutasyon Peroksidaz (GSHPx) Düzeylerinin Karşılaştırılması	69
<b>4.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>70</b>
4.1.	Lökomotor Aktivite	70
4.2.	Vücut Ağırlığı Artışı	71
4.3.	Kas Gücü	73
4.4.	Oksidatif Stres Parametreleri	73
4.5.	Patolojik Değerlendirme: Kardiyak lezyonlar	78
4.5.1.	14. Gün Ekokardiyografik Sonuçların Değerlendirilmesi	79
4.5.2.	90. Gün Ekokardiyografik Sonuçların Değerlendirilmesi	80
<b>5.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>81</b>
	<b>ÖZET</b>	<b>84</b>
	<b>SUMMARY</b>	<b>85</b>
	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>86</b>
	<b>EKLER</b>	<b>101</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>102</b>

## Önsöz

Adli bilimler enstitüsünde geçirdiğim bütün bu yıllar boyunca her türlü desteğini bizlere veren, akademik birikimlerini bizlerle paylaşan çok değerli Hocam Prof Dr. Tülin Söylemezoğlu'na,

Doktora programı tez aşaması boyunca tezimin fikir aşamasından bitimine kadar her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Ahmet Sayal'a ve bütün deneylerimde benimle birlikte çalışıp tüm bilimsel tecrübelerini benimle paylaşan ve Doç. Dr. Oğuzhan Yıldız'a, katkılarından dolayı Doç. Dr. Zeliha Kayaaltı'na

Deneylerimin ekokardiyografi, oksidatif stres parametreleri ve patoloji kısmında bana yardım eden, Doç. Dr. Sait Demirkol, Doç. Dr. Turgut Topal ve Doç. Dr. Bülent Kurt'a,

Uzun süreli hayvan deneylerimin düzenli gitmesinde bana yardım eden Doç. Dr. Melik Seyrek, Doç. Dr. Hakan Kayır'a, Selami Alan ve Muhammed Çalık'a,

Yüksek lisans ve doktora programını içeren 8 sene boyunca manevi desteklerini yanımda hissettiğim anlayış, sabır ve desteklerini yanımda hissettiğim çok sevgili annem Alev Emer ve babam Ali Emer'e, çok sevgili arkadaşım Dr. Kimyager Seda Kaya'ya

Teşekkür ederim.

## Simgeler ve Kısaltmalar

<b>AAS</b>	: Androjenik Anabolik Steroidler
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>SHBG</b>	: Seks hormon bağlayıcı globülin
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteronsülfat
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HSD</b>	: 3 $\beta$ - hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>DOC</b>	: 11-Deoksikortizon
<b>LVH</b>	: Sol ventrikül hipertrofisi
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HTGL</b>	: Hepatik trigliserid lipaz
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>GSHPx</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>TES</b>	: Testosteron
<b>IVSD</b>	: Diyastolde intraventriküler septum
<b>IVSS</b>	: Sistolde intraventriküler septum
<b>LVIDS</b>	: Sol ventrikülün sistoldeki internal çapı
<b>LVIDD</b>	: Sol ventrikülün diyastoldeki internal çapı
<b>LVPWD</b>	: Sol ventrikülün diyastoldeki arka duvar kalınlığı
<b>LVPWS</b>	: Sol ventrikülün sistoldeki arka duvar kalınlığı



<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>FS</b>	: Fraksiyonel kısalma
<b>AO</b>	: Aort çapı
<b>LA</b>	: Sol atrium
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamintetraasetik asit
<b>NADPH</b>	: Nikotinedenindinükleotid fosfat

## Şekiller

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.1.</b> Steroid sentez basamakları	6
<b>Şekil 1.2.</b> Testosteron molekülünün kimyasal yapısı ve fizyolojik özellikleri	9
<b>Şekil 1.3.</b> DHEA ve DHEA-S'in kimyasal yapıları	13
<b>Şekil 1.4.</b> Serbest radikal hasarı sonucu MDA oluşumu	31
<b>Şekil 2.1.</b> Sıçanlara kas içi testosteron uygulaması	37
<b>Şekil 2.2.</b> Sıçanlara oral gavaj ile DHEA uygulaması	37
<b>Şekil 2.3.</b> Hassas terazide vücut ağırlığı ölçümü	38
<b>Şekil 2.4.</b> Lökomotor aktivite kafesleri	39
<b>Şekil 2.5.</b> Lökomotor aktivite takip ve video kayıt sistemi	39
<b>Şekil 2.6.</b> Kas gücü ölçümü sırasında zemine yerleştirilen poliüretan köpük	40
<b>Şekil 2.7.</b> Sıçanların ipe asılı kalma süresinin ölçülmesi	40
<b>Şekil 2.8.</b> Anestezi altındaki sıçanların recumbency pozisyonunda sabitlenmesi	41
<b>Şekil 2.9.</b> Sıçanlarda ekokardiyografik inceleme	41
<b>Şekil 2.10.</b> İntrakardiyak kan alımı	43
<b>Şekil 2.11.</b> Doku örnekleri alımı	43
<b>Şekil 3.2.</b> Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	48
<b>Şekil 3.3.</b> Çalışmanın 14. gününde gruplar arasında lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	48
<b>Şekil 3.4.</b> Çalışmanın 90. gününde gruplar arasında lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	49
<b>Şekil 3.5.</b> T10 grubunda başlangıç, 14. ve 90.günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	50
<b>Şekil 3.6.</b> T30 grubunda başlangıç, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	50

<b>Şekil 3.7.</b>	T100 grubunda başlangıç, 14. ve 90. Günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	51
<b>Şekil 3.8.</b>	DHEA grubunda başlangıç, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	52
<b>Şekil 3.9.</b>	Kontrol grubunda başlangıç, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması	52
<b>Şekil 3.10.</b>	14. Günde ipe asılı kalma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması	53
<b>Şekil 26.</b>	14.günde ipe asılı kalma puanlarının gruplar arası karşılaştırılması	54
<b>Şekil 3.12.</b>	90. gün kas gücü latans ölçüm sonuçları	55
<b>Şekil 3.13.</b>	90. gün kas gücü puanları ölçüm sonucu	55
<b>Şekil 3.14.</b>	DHEA grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi	58
<b>Şekil 3.15.</b>	DHEA grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi	58
<b>Şekil 3.16.</b>	T10 grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi	59
<b>Şekil 3.17.</b>	T10 grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi	59
<b>Şekil 3.18.</b>	T30 grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi	60
<b>Şekil 3.19.</b>	T30 grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi	60
<b>Şekil 3.20.</b>	T100 grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi	61
<b>Şekil 3.21.</b>	T100 grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi	61

<b>Şekil 3.22.</b> 90. Günde T30 grubunda Sıçan kalp dokusunda hafif derecede fokal inflamatuvar reaksiyon (x200, HE)	64
<b>Şekil 3.23.</b> 90 günde T 100 grubunda Sıçan kalp dokusunda hafif derecede fokal inflamatuvar reaksiyon (x200, HE)	64
<b>Şekil 3.24.</b> 90. günde DHEA grubunda inflamasyon ve interstisyel fibrozis (x200, HE)	65
<b>Şekil 3.25.</b> 90. Günde T100 grubunda nükleusta şekil bozukluğu (x200, HE)	65
<b>Şekil 3.26.</b> 90.günde DHEA grubunda inflamasyon (x200, HE)	66
<b>Şekil 3.27.</b> T100 grubunda torasik aortanın normal histolojisi (x200, HE)	66
<b>Şekil 3.28.</b> 90.günde DHEA grubunda torasik aortanın normal histolojisi (x200, HE)	67
<b>Şekil 3.29.</b> MDA mmol/g protein	68
<b>Şekil 3.30.</b> Süperoksit dismutaz düzeyleri	68
<b>Şekil 3.31.</b> Glutatyon peroksidaz düzeyleri	69

## Tablolar

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 3.1.</b> 14. Günde TES ve DHEA uygulamasının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi	56
<b>Tablo 3.2.</b> 90. Günde TES ve DHEA uygulamasının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi	57
<b>Tablo 3.3.</b> 14.gün patolojik inceleme sonuçları	62
<b>Tablo 3.4.</b> 90. gün patolojik inceleme sonuçları	63

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Çalışmanın Amacı

Günümüzde androjenik anabolik steroidler (AAS) sporcular tarafından kas kütlesi ve gücünü artırma amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. AAS, sportif yarışmalarda özellikle halterciler, vücut geliştirmeciler, öğrenciler, atletler ve fitness meraklılarına fayda sağlamaktadır. Ülkemizde gerçek insidans bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) halen 1 milyon kişi AAS kullanmaktadır. Bu steroidlerin alınması kardiyomyopati, koroner ateroskleroz, kardiyak hipertrofiye ve akut miyokard infarktüsüne yol açabilmektedir (Melchert ve Welder, 1995; Crook, 1996; Madea ve ark., 1998). Ancak, anabolik steroid kullanımı ve kardiyak ani ölüm bildiren yayınlarda, kardiyak toksisitenin fizyopatolojisi hakkında kesin bir mekanizma ortaya konulamamıştır (Fineschi ve ark., 2001). Bu tez çalışmasında amaç testosteron ve dehidroepiandrosteron (DHEA)'un subakut ve subkronik uygulanmasının Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda ekokardiyografik, patolojik, biyokimyasal ve oksidatif stres parametrelerine etkileri araştırılmasıdır.

## 1.2. Çalışmanın Önemi

Özetle, AAS kullanımı ve kardiyak ani ölüm arasındaki sebep-sonuç ilişkisi ve fizyopatolojik mekanizmalar bugüne kadar tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu tez çalışması ile testosteron ve DHEA'un sıçanlarda kalp dokusu üzerine toksisitesi ve oksidatif stres parametrelerine etkisi, ve etki mekanizması daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca testosteron ve DHEA'un suprafarmakolojik dozlarda etkilerinin belirlenmesi için bir deney hayvanı modeli geliştirilmesi, ayrıca yüksek çözünürlüklü ekokardiyografi probu kullanarak kardiyotoksisitenin uzun süreli çalışmalarda değerlendirilmesi ve takibi ileride yapılacak çalışmalara da katkı sağlaması açısından önemlidir.

### 1.3. Anabolik-Androjenik Steroidler

Anabolik steroidler ilk kez 1930'larda bulunmuş ve sentezlenmiştir. Vücutta testosteron veya testosteron hormonunun aktif versiyonu, güçlü metaboliti ve daha etkin formu olan dihidrotestosteronun (temel erkeklik hormonları) etkilerini taklit eden ilaçlardır (Zhang ve ark., 2000; Kuhn, 2002). Bu ilaçlar, hücrelerde protein sentezini artırarak dokuların gelişimini uyarırlar. Androjenler yapılarında 19 karbon atomu içeren steroid hormonlardır. Androjenik steroidler testislerden ve az da olsa adrenal korteks ile ovaryumlardan salgılanırlar (Dökmeçi İ., 2000). AAS ilaçlar erkeklik hormonu olan testosteronun benzer sentetik türevleridir. AAS'ler hipotalamik-hipofizer ekseninde gonadotropin salınmasını olumsuz geri besleme (negatif feedback) mekanizması yolu ile inhibe ederek luteinize edici hormon (LH) ve follikül stimule edici hormon (FSH) kan düzeylerinde düşmeye yol açarlar. Sonuçta endojen testosteron ve östradiol düzeyleri azalır. Ancak bazı parenteral kullanılan AAS'ler testosterona metabolize olurlar ve sonuçta bu hormonun kan düzeyleri artar (Pope ve Brower, 2000).

AAS ilaçlar daha az karşılaşılan tıbbi durumların tedavisi için örneğin, testosteron eksikliği (erkek hipogonadizmi), gecikmiş puberte, bazı impotans türlerinde, AIDS veya başka durumlara bağlı zayıflama, güçsüzlük, libido azalması durumlarında, herediter anjiyoödem ve bazı anemi türlerinde kullanılırlar (Rabkin ve ark., 2000). Kadınlarda ilk tercih edilen ilaçlar olmamasına rağmen bazı durumlarda, örneğin metastatik meme tümörlerinde, endometriozis ve osteoporozda menopoza semptomlarının tedavisinde kullanılabilirler. AAS ilaçlar erkek kontrasepsiyonunda ve ögonodal erkek cinsel bozukluklarının tedavisinde de denenmektedir. Bazı psikiyatrlar tarafından da deneysel olarak majör depresyonun tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılmaktadırlar (Pope ve Brower, 2000).

AAS'ler günümüzde tıbbi endikasyonlarının dışında daha çok sportif performansı artırmak (doping etkisi) ve fiziksel görünümü değiştirmek amaçları ile kullanılmaktadır. ABD'nde bir milyonun üzerinde insanın bu ilaçları tıbbi amaçlarının dışında kullandığı belirtilmektedir (Pope ve Brower, 2000).

Günümüzde 100'den fazla AAS ilaç geliştirilmiştir. AAS ilaçlar ABD'nde reçete ile satılırken, bazı ülkelerde kontrolsüz ve yasa dışı satılmaktadır. Oksimetalon (oxymethelone), oksandrolon (oxandrolone), metandrostelon (methandrostenolone), stanazolol (stanozolol) oral olarak, nandrolon fenpropionat (nandrolone phenpropionate), testosteron sipiyonat (testosterone cypionate), boldenon andesiyleneat (boldenone undecylenate) parenteral olarak en sık kötüye kullanılan AAS ilaçlardır. Bu ilaçların birçoğu marketlerde reçetesiz satılan, besin takviyesi adı altında pazarlanmaktadır (NHI raporu, 2000). Türkiye'de ise mesterolone (mesterolone), metolon enetat (metholone enethate), oksimetalon (oxymethelone), oksabolon sipiyonat (oxabolone cypionate), testosteron andekonat (testosterone undecanoate), testosterone propionat (testosterone propionate), testosterone dekonat (testosterone deconoate) gibi preparatlar eczanelerde reçetesiz olarak satılmakta ve bu ilaçların tanıtım bilgilerinde kötüye kullanımı ile ilgili uyarıcı bilgiler yer almamaktadır.

Birçok AAS ilaç kombine olarak olağan günlük dozlarınının 100 katına kadar oral ve parenteral yollardan kullanılmakta, aynı enjektörü kullanma nedeni ile AIDS bulaşma sorunları da ortaya çıkmaktadır (NHI raporu, 2000; McCreary ve ark.,2000).

Anabolik steroidlerin özellikle de uygun olmayan kullanımlarında ve suistimalleri halinde birçok yan etkileri olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı erkeklerde sentetik androjenler kas kütlesi ve egzersiz performansında artış sağlarken agresif mizaç bozukluğu, priapizm, eritrositozis, oligospermi, ve lipid profilinde bozulmaya yol açabilirler. Oral testosteron hepatik hasara yol açabilirken, yaşlılarda testosteron kullanımı da prostat hipertrofisini olumsuz etkileyebilir.

Adrenal bezler ve testisler androjen reseptörlerini stimule eden çeşitli bileşikler üretirler. Dihidrotestosteron ve testosteron en potent androjenik etkileri olmasına rağmen, prekürsörleri olan dehidroepiandrosteron ve androstenediolün de androjenik etkileri de vardır. DHEA insanlarda trombosit agregasyonunu geciktirir. DHEA'nun bu etkisi antiaterojenik ve kardiyoprotektif etkisine katkıda bulunur (Jesse ve ark.,1995).



Çoğunlukla, AAS'ler ergenlik çağı, prostatik durumlarda ve hirsütizm de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Hipogonadal erkeklerde testosteron replasman tedavisinin fiziksel performansı artırdığı, seksüel fonksiyonları ve lipid profilini düzelttiği gözlemlenmiştir. Metiltestosteron ve flukimesteron androjen replasman tedavisi olarak olmasa da vücut geliştiriciler için kötüye kullanılan ürünlerin başında gelmektedir. Diğer oral olarak kullanılan androjen steroidlerden (testolakton, oksandrolon, stanozol, oksimetholon) ve kas için kullanılan preparatlardan nandrolon androjenik etkileri çok olup klinik olarak da anabolik etkilerinden dolayı kanser ve reflakter anemi vakalarında kullanıldığı bildirilmiştir. Son zamanlarda birkaç nedenden dolayı testosteronun kalp koruyucu ve terapötik faydalı olabileceği bildirilmiştir. Anabolik/katabolik dengesizlik, ki bu katabolizma lehinedir, ileri kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ana patolojik özelliştir ve anabolik yetersizlik bu dengesizliğin önemli bir kısmını oluşturur (Jankowsa ve ark., 2006). Buna ek olarak yaşlanan erkekte anabolik sürecin farmakolojik olarak artırılması vücut kompozisyonu, seksüel fonksiyon ve psikolojik durumda faydalı değişiklikler oluşturabilir. Dahası testosteron kalp yetmezliğinde potansiyel doğal bir tonik olarak kabul edilebilir (Pugh ve ark.,2000) ve testosteron tedavisinin konjestif kalp yetmezliği tedavisinde bir ek tedavi olduğu kabul edilmekte ve testosteron kardiyak outputu akut olarak artırmaktadır (Pugh ve ark., 2000; Rauchhaus ve ark., 2006). Aslında testosteron replasman tedavisinin kalp yetmezlikli erkeklerde Newyork Kalp Derneği sınıflandırmasında (NYHA) gelişmeye yol açtığı, fonksiyonel kapasiteyi artırdığına dair klinik kanıtlar vardır (Allan ve McLachlan, 2004).

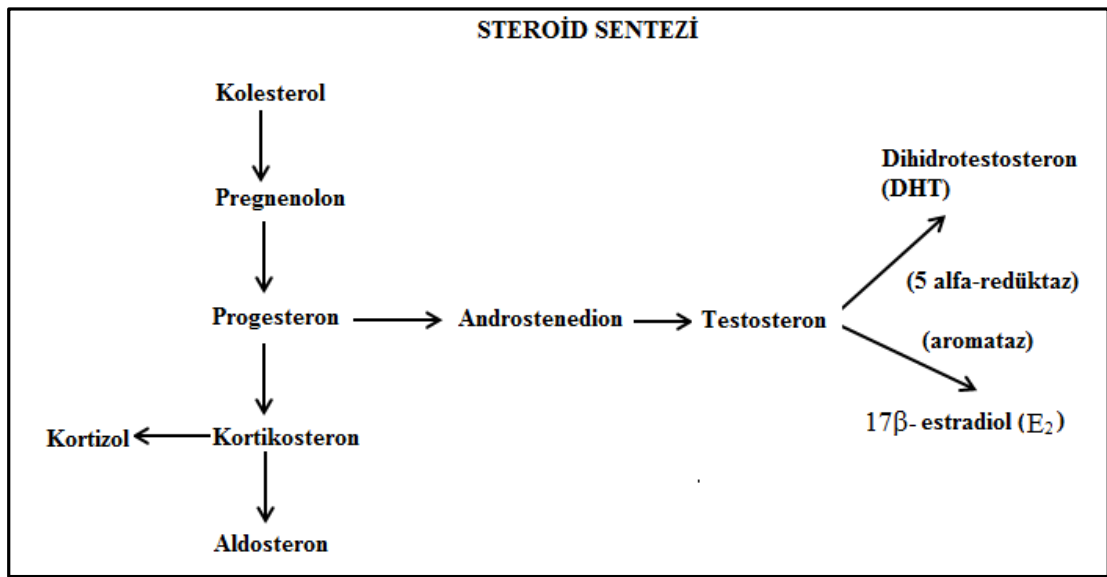
1889'da Brown-Sequard'ın testisin hormonal içeriğinin faydalı etkilerini tanımlamasından sonra insanlar testosteron kullanmaya başlamışlar ve hemen devamında 1896'da atletik performansı artırma amaçlı olarak testosteron kullanmışlardır. Modern çağda testosteronun 30 kadar doğal ve sentetik türevi, euknoid sendromlar, impotans depresyon güçsüzlük ve kriptoorşidizm tedavisinde kullanılmıştır. Bu tür ilaçların fiziksel performansı artırmak amaçlı kullanılması 1939'dan sonra başlamıştır. Nazi Almanya'sında 2. Dünya savaşı sırasında askerlere kitlesel olarak testosteron verilmiş, deney hayvanıyla çalışmalar yapılmış ve destekleyici sonuçlara varılmıştır. 1954 yılında Viyana'da yapılan dünya halter

şampiyonasında Rus Milli takımı anabolik androjenik steroidleri kullanmış ve 1964 yılı olimpiyatlarında dünyanın her tarafındaki sporcular bu tür ilaçları kullanmışlardır. 1968'de Amerikalı haltercilerde yapılan anketlerde sporcuların tamamının bu tür maddeleri kullandığı ortaya konulmuştur. 1972 Münih Olimpiyatları'nda orta ve kısa mesafe koşucularının %68'inin AAS kullandıkları bildirilmiştir. AAS'lerin uluslararası yarışmalarda kullanımı çok artmış ve 1976 olimpiyatlarında AAS'ler yasak maddeler arasına girmiştir. Daha sonra AAS'ler olimpik atletler tarafından kullanılmaya devam edilmiş ve kullanımı yüksek okullarda kolejlerde ve profesyonel sporlarda yaygınlaşmıştır. Klinik verilere göre vücut geliştiriciler ve haltercilerin kendi bildirdikleri oran %29-67 arasında değişmektedir (Curry ve Wagman, 1999; Achar ve Rostamian, 2010). Ayrıca, AAS'lerin rekreasyonel sporcular ve fiziksel olarak gelişmek isteyen kişiler tarafından yaygın bir kullanımı söz konusudur (Dhar ve ark., 2005). Dolayısıyla genel popülasyonda yan etki insidansı oldukça yüksektir. Genel olarak AAS'ler sporcular tarafından kas kütlesini ve dış görünüşü geliştirmek amacıyla kullanılır. Artmış protein sentezi kaslarda doku artışına yani anabolizmaya yol açar. AAS'lerin bir kısmı genellikle simultane olarak kullanılır ve androjen konsantrasyonlarında 10-100 kat artışa yol açar. Uygulama rejimleri genellikle 6-12 haftalık sikluslar halinde ve piramit tarzında yapılır. Düşük dozdan yüksek doza çıkılıp tekrar doz azaltılır (Payne ve ark., 2004). Suistimal edilen testosteronlar arasında 17-beta esterleri ve steroid halkadan modifiye edilmiş türevler bulunur (17 alpha türevleri).

Genellikle androjenler protein sentezlerini desteklerler ve bu dokuların gelişmesi androjen reseptörleri ile olur. Testosteronun etkileri virilizan ve anabolik başlıkları altında sınıflandırılabilir. Anabolik etkiler kas kütlesinin ve gücünün gelişmesinde kemik yoğunluğu ve kuvvetinin artmasını içermektedir. Androjenik etkiler seks organlarının maturasyonu, özellikle penis ve fetüsteki skrotumun oluşmasını ve doğumdan sonra sesin kalınlaşması, sakal ve koltuk altı kıllarının gelişmesini içermektedir. Tüm bunlar erkeklerde ikincil seks karakteristikleri olarak kategorize edilebilir.

#### 1.4. Steroid Sentezi

Testosteron, tüm steroid hormonların prekürsörü ve bir kolestrol derivesi olan pregnenolondan sentez edilir. Androjenlerin sentezi, progesteronun C-17 bağının hidrosillenmesiyle başlar ve böylece 17  $\alpha$ -hidroksiprogesteronun oluşumu sağlanır. Yan zincir bölünerek androstenedion oluşur. C-17 bağındaki keto grubu alkole indirgenerek testosteron oluşumu sağlanmış olur. Oluşan bu testosteron, dihidrotestosteron (DHT) ve estradiolun prekürsörüdür (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Steroid sentez basamakları

Androjenler, başlıca erkek seksüel farklılaşması, virilizasyon ve üreme fonksiyonlarının idamesi için gereklidirler. Ayrıca birçok fizyolojik süreçte düzenleyici etkileri vardır. Androjenlerin öneminin güçlü bir kanıtı da androjen reseptörlerinin vücudun her yerinde az veya çok eksprese ediliyor olmasıdır. Bu nedenle androjenler, kemik formasyonu, iskelet kası gelişimi, larinks büyümesi, saç uzaması, yağ bezlerinin büyümesi ve yağ hücresi üretimi gibi birçok yerde rol alırlar. Eritropoezisi, seksüel aktiviteyi, davranışı ve hipotalamo-pituiter etkileşimi stimule ederler (Griffin ve Wilson, 1998).

Normal yetişkin erkeklerde, testosteron kan konsantrasyonu 10-35 nmol/L'dir. Salınımı sirkadyen ritme bağlı olarak varyasyon gösterir. Kan dolaşımındaki testosteronun büyük kısmı proteinlere bağlıdır ve bu proteinler esas olarak seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve albumindir. Testosteronun yalnız %1-2'si kanda serbest olarak bulunur. Serbest olan veya albumine bağlı bulunan testosteronun her ikisinin de biyoyararlanımı vardır (Griffin ve Wilson, 1998).

Bu nedenle, testosteronun biyoyararlanım oranı yalnızca androjen sentezi ve salgılanma miktarına bağlı değil, aynı zamanda kandaki SHBG miktarıyla da ilişkilidir. Androjen konsantrasyonundaki artış, SHBG down-regulasyonuna yol açmakta, bu da biyolojik etkin testosteron seviyesini etkilemektedir. 30 yaşla birlikte hem testosteron hem de adrenal androjenlerin kan konsantrasyonu azalmaya başlamaktadır. Erkeklerde androjen eksikliği (testosteron kan konsantrasyonu <7 nmol/L) (Howell ve Shalet, 2001) olduğunda birçok klinik semptom ortaya çıkar. Bunların başlıcaları kemik ve kas kitlesinde azalma, yağ kitlesinde artış ve libidoda azalmadır. Kadınlarda testosteronun kan konsantrasyonu daha düşüktür (yetişkinlerde <3,5 nmol). Kadınlarda testosteron üretimi, en çok over kaynaklı veya adrenal bez ve overlerde üretilen prekürsör moleküllerin periferik dokularda testosteroon dönüşümü ile oluşmaktadır.

### **1.5. Androjen Reseptörü**

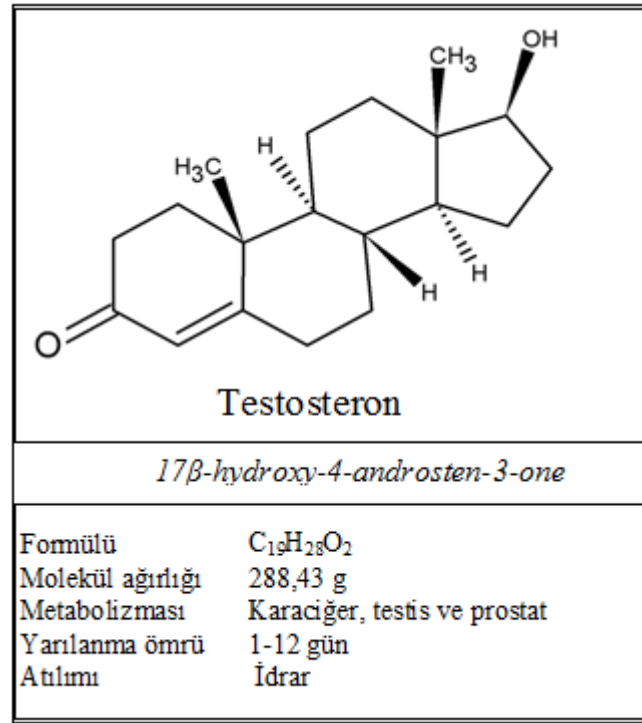
İnsanlarda ve diğer omurgalılarda testosteronun etkisi iki mekanizma üzerinden olmaktadır; birinci mekanizma testosteron ya da dihidrotestosteronla (DHT) androjen reseptörlerinin aktivasyonu, ikinci mekanizma ise testosteronun estradiola dönüşmesiyle birlikte estrogen reseptörlerinin aktivasyonudur. Serbest testosteron hedef doku hücrelerinin sitoplazmalarına girerek androjen reseptörlerine bağlanır ya da sitoplazmik bir enzim olan 5 $\alpha$ -redüktaz ile dihidrotestosterona indirgenir (Şekil 1). DHT' da aynı androjen reseptörü kullanır ve daha güçlü bağlanır, androjenik potansi testosteronun 2,5 katıdır (Wilbert ve ark., 1983). T-reseptör veya DHT-reseptör kompleksi yapısal değişikliğe uğrayarak nükleus içine girerler ve kromozomal

DNA'da direkt olarak spesifik nükleotid sekansına bağlanırlar. Bazı hedef hücrelerde ise testosteron aromataz enzimi ile estradiola dönüşmekte ve hücre içi estrogen reseptörlerine (Er $\alpha$  ve Er $\beta$ ) bağlanmaktadır. Androjen ve estrogen reseptörleri transkripsiyon faktörleri olarak görev yapmakta ve seks steroidlerinin genomik etkilerine aracılık etmektedir. Ayrıca androjenlerin dakikalar ve hatta saniyeler içinde ortaya çıkan bazı etkileri vardır ki bunlar gen ekspresyonunda herhangi bir değişikliğe bağlı kalmaksızın oluştukları için nongenomik etkiler olarak adlandırılırlar. Bu hızlı etkilerin oluşma mekanizması tam olarak henüz anlaşılmış olmamakla birlikte hücre zarında olduğu varsayılan reseptörler aracılığıyla ya da başka hücrenel komponentlerin muhtemelen devreye girmesiyle oluştuğu düşünülmektedir (Falkenstein ve ark.,2000).

## 1.6. Testosteron

Testosteron hem erkekte hem de kadında kan dolaşımında bulunan en önemli androjendir (Şekil 1.2). Testosteron androjen gruptan salgılanan memelilerde, sürüngenlerde, kuşlarda ve diğer omurgalılarda bulunan bir steroid hormondur. Memelilerde testosteron birincil olarak erkeklerin testislerinden, dişilerin yumurtalıklarından salgılanır. Aynı zamanda küçük bir miktarda adrenal bezden de salgılanmaktadır. Birincil erkek seks hormonu ve anabolik steroiddir. Adrenal bezden bol miktarda salgılanan androstendion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bunun türevi olan dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), reseptöre bağlanma ve biyolojik aktivite yönüyle son derece zayıf etkilidirler. Fakat tümü periferik dokularda hem testosteron hem de östrojen formasyonunda prekürsör olarak görev yaparlar.

### 1.6.1. Testosteronun Yapısı ve Sentezi



**Şekil 1.2.** Testosteron molekülünün kimyasal yapısı ve fizyolojik özellikleri

Testosteron insan androjen reseptörünün potent bir ligandıdır ve aynı zamanda direkt olarak transkripsiyon, translasyon, ve birçok dokuda enzimatik fonksiyonları etkiler (Sullivan ve ark.,1998). Dolayısı ile yan etkileri kalp ve damarlar da dahil olmak üzere birçok doku ile ilişkilidir. AAS kalpte androjen reseptörünü etkileyerek hipertrofiye yol açabilirler (Marsh ve ark.,1998). Androjen reseptörlerinin kardiyak miyositlerde varlığı bilinmektedir. AAS hipertansiyona, dislipidemiye, açlık kan glukoz düzenlenmesinin bozulmasına, kalp yapısında değişikliklere ve sol ventrikül hipertrofisi dahil olmak üzere kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında bozulma oluşturabilirler. Potansiyel sekel olarak da hipertansiyon, akut miyokard infarktüsü, kardiyal ani ölüm, anormal kardiyal repolarizasyon ve QT interval uzaması ve egzersizle tetiklenen ventriküler fibrillasyon, artiyal fibrillasyon, kardiyak tamponad, dilatatif kardiyomiopati ve doza bağlı kalp yetmezliğine yol açabilirler (Figueredo ve ark., 2011). 1467 atlette yapılan toplam 49 çalışmada, 643 kişide lipoproteinlerde artış, 348 kişide hipertansiyon, 561 kişide sol ventrikül genişlemesi, 102 kişide ise ani ölüm bildirilmiştir (Achar ve ark., 2010).

AAS fizyolojik dozlarda endotel aracılı nitrik oksit salıvermek veya direkt vazodilatör etkiyle faydalı etkiler oluşturabilirler (Yıldız ve Seyrek, 2007). Ancak yüksek dozlarda kardiyak dokuda büyümeye yol açtıklarından dolayı yukarıda sözedilen faydalı etkileri baskılanmakta ve hipertrofik kardiyomitopati ve apoptotik hücre ölümü ortaya çıkabilmekte, ayrıca miyokardiyal fibrozis gelişebilmektedir (Figueredo ve ark., 2011). DHEA ise doğal adrenal kaynaklı bir androjen olup kardiyak toksisite açısından oksidatif stres parametlerine etkisi ile ilgili yayınlar vardır (Jia ve ark., 2011). Ancak yüksek doz ve uzun süreli kullanımının etkileri bilinmemektedir.

### **1.7. Dehidroepiandrosteron (DHEA)**

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve esteri olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), adrenal bezler tarafından sentezlenen ve kolesterolden türeyen insanlarda en çok bulunan steroid hormonlardır. Bunlar aynı zamanda hedef dokularda aktif seks steroidlerine dönüşen inaktif prekürsörlerdir. Duygu durumu (mizaç) düzenleyici ve iyi hissetmeyi sağlayıcı etkileri vardır. DHEA ve DHEA-S aynı zamanda beyinde de sentezlenir ve nöroaktif nörosteroidler olarak etkilidirler ve immun sistemi etkileyebilirler. Deney hayvanlarında DHEA'nın diğer birçok etkisi de gösterilmiştir. Bunlar kansere karşı immun sistemi düzenleyici nörotopik ve genel yaşlanmadan koruyucu etkilerdir (Bovenberg ve ark.,2005).

DHEA replasman tedavisi son yıllarda popülarite kazanmaktadır. Özellikle adrenal yetmezliğe bağlı DHEA eksikliği olan kişilerde replasman tedavisinin belirgin yararları gösterilmiştir. Bu etkiler adrenal yetmezlikli kadınlarda kendini iyi hissetmedeki azalma, mizaç ve libido üzerine olan etkilerdir. DHEA'nun nörosteroidal özelliklere sahip olduğu ve anti-GABAerjik etkisine bağlı olarak antidepresan potansiyeli olduğu ileri sürülmektedir. DHEA replasmanının etkili olabileceği diğer bir hasta grubu ise kronik egzogen glukokortikoid tedavisi alan hastalardır. Özellikle sistemik lupus eritematozuslu hastalarda DHEA'nun faydalı etkisi gösterilmiştir. Ek olarak DHEA androjen eksikliği olan bilateral oferektomi ve prematur menopoza olan kadınlarda kullanılma alanı bulabilir (Arlt, 2004). DHEA'nun terapötik potansiyel

kullanım alanlarına işaret etmektedir. DHEA uygulanmasının periferik faydalı etkileri arasında kemik yoğunluğunun artması, immun fonksiyonların gelişmesi ve cilt hidrasyonunun artması sayılabilir. (Mo ve ark., 2006). DHEA'nun pozitif santral sinir sistemi etkileri arasında ise nöroprotektif etki, iyi olma hissinin artması, depresyondan kurtulma, şizofreninin negatif semptomlarının azalması sayılabilir. Kognitif fonksiyonların ve hafızanın üzerine de olumlu etkileri bildirilmiştir. DHEA'nun deney hayvanlarında gösterilmiş olan olumlu etkileri her zaman insanda gösterilmemiş olsa da DHEA ve DHEA-S'nin etki mekanizmaları ve potansiyel klinik kullanımı ile ilgili araştırmalar artmaktadır. (Taylor, 2013).

Erken erişkinlikten 70 yaşa kadar üretiminde azalma olur ve 70 yaşından sonra ölçülemeyecek kadar düşebilir. Dolayısıyla, yaşlanmanın DHEA ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ve DHEA replasmanının yaşa bağlı azalmanın olduğu birçok patolojide yeri olduğu bildirilmiştir. (Mo ve ark., 2006). DHEA ve DHEA-S seviyeleri hayatın çeşitli dönemlerinde farklılıklar gösterir. Artan yaşla birlikte bu iki hormonun seviyelerinde keskin bir düşüş gözlenir (Sulcova ve ark., 1997). DHEA-S seviyesi yaşamın ilk yılında minimum seviyelere inerek 6-7 yaşından sonra ise artış göstererek kadında 24 erkekte 30 yaşında maksimum seviyelere ulaşır. Daha sonra ise hızla düşme eğilimindedir. Ancak bu düşüş 50-60 yaşından sonra daha yavaştır. Yaşla ilişkili DHEA seviyeleri DHEA-S'den farklıdır. Yaşamın ilk ayından sonra DHEA yükselir. Ancak, daha yavaş bir düşüşle kız çocuklarında 5-7 yaş arasında, erkek çocuklarında 5-9 yaş arasında minimum seviyelere düşer. Daha sonra her iki cinstede artarak yaklaşık 20 yaşlarında maksimum seviyeye ulaşır. Erkeklerde 80 yaşına kadar düşüş gösterir, kadınlarda ise 36 yaşında ikinci pikini yapana kadar yaklaşık 15 yıl düşüş gösterir. İkinci pikten sonra düşüş devam eder. DHEA-S'dan farklı olarak DHEA kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Ancak, bu farklılık sadece bazı yaş gruplarında önemlidir: puberte sırasında (11-15 yaş arası), premenopozal periyotta (36-45 yaş arası) ve 60 yaşından sonra. Bu nedenlerle DHEA seviyesi DHEA-S seviyesi yerine ve karşılık olarak kullanılamaz (The Expert Committee report, 2003).

### **1.7.1. DHEA'nın Yapısı ve Sentezi**

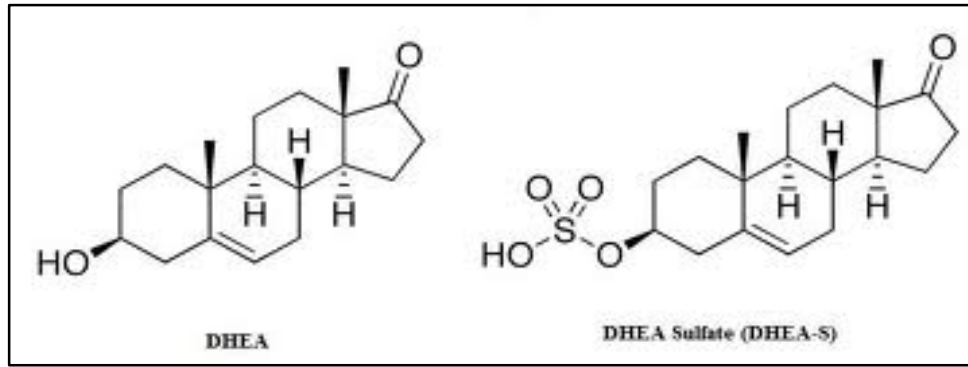


Adrenal bezden salgılanan başlıca androjen olan DHEA ve DHEA-S adrenal korteksin zona retiküler hücrelerinde sentez edilir (Williams ve Dluhy, 2001). Sentezin prekürsörü, endojen olarak sentezlenen veya diyetle alınan kolestroidür. Kolestrol, düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein; LDL) reseptörleri aracılığıyla hücre içine alındıktan sonra bir takım enzimatik basamaklarla mitokondri ve endoplazmik retikulumda sentez söz konusudur (Ercan, 1996). Kolestroiden yan zincirinin ayrılması sonucu pregnenolon oluşur ve bu hız aşamada 20,22dezmolaz enzimi katalizör etkilidir. Pregnenolondan da 17 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi aracılığıyla 17 $\alpha$ -hidroksipregnenolon oluşur. Bunu takiben 17 $\alpha$ -hidroksipregnenolondan 17,20-liyaz ve 17 $\beta$ -hidroksistroid dehidrogenaz enzimleri aracılığıyla yan zincir ayrılmak sureti ile bir keton grubuna çevrilir ve DHEA oluşur (Şekil 1.3). DHEA üçüncü pozisyonda sülfokinaz enzimi ile sülfatlanarak DHEA-S'a dönüşür (Williams ve Dluhy, 2001; Ercan, 1996). Kortizol adrenal bezde en fazla yapılan steroid hormondur. DHEA ve DHEA-S ise kortizolün yarısı kadar sentezlenir. Ancak DHEA plazma düzeyi kortizolden çok daha az iken DHEA-S plazma düzeyi kortizolden oldukça yüksektir. Bu yükseklik DHEA-S'nin daha yavaş metabolize olmasına bağlıdır (Ercan, 1996). Adrenal bezden, günlük 15-30 mg kadar salgılanan DHEA ve DHEA-S yanında bunlardan daha az miktarda androstenedion, 11 $\beta$ -hidroksiandrostenedion ve testosteron salıverilir. DHEA ve androstenedion zayıf androjenler olup etkilerini periferde testostere dönüşerek gösterirler (Williams ve Dluhy, 2001). DHEA, 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) ile androstenediona, androsteneodionaldan da 17 $\beta$ -HSD ile testostere katalizlenir (Taylor, 2013).

DHEA-S sentezinin kontrolü kortizole benzer şekilde adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile olur. DHEA gün boyunca kortizolle senkronize epizodik bir paterne sahiptir. Ancak DHEA-S kortizolle senkronizasyon göstermez. Bu durum DHEA-S'nin daha uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak seviyesinin dalgalanma göstermemesi ile ilişkilidir (Rosenfeld ve ark., 1975).

DHEA kadınlarda adrenal yetmezlikte ve yaşlılarda kullanılmaktadır. Orta yaşlı erkeklerde DHEA verilmesinin vücut kitlesi, gücü ve testosteron seviyelerine herhangi bir anlamlı etkisi gösterilmemiştir. Öte yandan DHEA uygulamasının yaşlılarda kas

gücü üzerine olumlu etkisi de ispat edilmemiştir ancak küçük ölçekteki çalışmalarda DHEA uygulamasının testosteron seviyelerini (serbest testosteron) artırdığı gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda randomize plasebo- kontrollü çalışmalarda 12 hafta boyunca DHEA verilmesinin kas gücü üzerine olumlu bir etkisi de gösterilmemiştir. DHEA uygulamasının normal, orta yaşlı veya ileri yaştaki erişkinlerde hafıza üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Alzheimier hastalığı tedavisinde DHEA'nun etkili olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Öte yandan DHEA 2000'li yılların başından beri kadın infertilitesini tedavi etmede gonadotrofinlerle kombine olarak kullanılmaktadır. Düşük serum DHEA seviyelerinin erkeklerde koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak DHEA uygulamasının koruyucu etkisine dair bir kanıt yoktur (Thijs ve ark., 2003) 1986 yılında yapılan bir çalışmada endojen DHEA seviyelerinin yüksekliğinin düşük ölüm riski ve kardiyovasküler hastalıkla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Barrett-Connor ve ark., 1986). Ancak, 2006'da yapılan bir çalışmada DHEA seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık ve ölüm arasında bir ilişki görülmemiştir (Amlöv ve ark., 2006).



**Şekil 1.3.** DHEA ve DHEA-S'in kimyasal yapıları

DHEA ve bir serum konsantrasyonu olan 3b-sulfat esteri (DHEA-S) insanlarda en fazla bulunan bir steroid hormondur ve yaklaşık olarak diğer steroid hormonlardan 20 kat fazladır. DHEA ve DHEA-S'nin yaş ile ilişkisi iyi bilinmekte ve yaşla ilerleyen hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Buna bağlı olarak insülin direnci, kanser, alzheimer, bağışıklık sisteminin azalması, depresyon ve iyi olma durumundaki bozukluk ve hatta kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Sonuç olarak DHEA genellikle "süper hormon", "hayat çeşmesi" olarak bilinir. Bu

düşünceler medikal tavsiyelerden yoksun olarak, düşen DHEA seviyelerini egzogen olarak alınmasına yol açmıştır. Kalp damar hastalıkları açısından ciddi sağlık sorunu olmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar son günlerde gelişmiş ülkelerde genel olarak koroner kalp hastalıkları, kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar (inme), ateroskleroz ve yüksek kan basıncı gibi ölüme sebebiyet veren hastalıklar adı altında ilişkilendirilir.

### **1.7.2. DHEA-S'nin Biyolojik Etkileri**

Deney hayvanlarında DHEA uygulanmasının gıda alımında, aktivitede ve ağırlıkta değişiklik olmadan LDL kolesterol seviyesini azalttığı gösterilmiştir (Haffa ve ark., 1994). Ayrıca DHEA ve DHEA-S'nin premenopozal dönemdeki kadınlarda meme kanserinden koruyucu olduğu bildirilmiştir (Zumoff ve ark., 1981). Memelilerde DHEA glukoz-6-fosfat dehidrogenazın potent nonkompetitif inhibitörüdür. DHEA farelerde spontan meme kanserini ve kimyasallarla indüklenmiş akciğer ve kolon kanserini engeller (Schwartz ve ark., 1986). Uzun süre DHEA verilen farelerde de spontan meme kanseri gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (Schwartz, 1979). DHEA tedavisinin otoimmün hastalıkların aktivitesini azalttığı ve immün sistemi güçlendirdiğini gösteren çalışmalar vardır. (Oberbeck ve ark., 2001, Van Vollenhoven ve ark., 1994). DHEA'nın sistemik inflamasyonda faydalı olabileceği ve septik durumlarda yaşamı artırdığı da bildirilmiştir (Oberbeck ve ark., 2001). DHEA'nın bu etkisinde tümör nekrozis faktör alfa salınımını ve T hücrelerinin immün aktivitesini artırmasının rol oynadığı düşünülmektedir (Oberbeck ve ark., 2001). DHEA içeren bir kremin 12 ay süre ile uygulanmasının insanlarda femur kemik mineral dansitesini artırdığı gösterilmiştir (Labrie ve ark., 1997). Başka bir çalışmada ise DHEA'nın postmenopozal kadınlarda lomber vertebra dansitesini artırdığı gösterilmiştir. (Deutsch ve ark., 1987). Düşük plazma DHEA düzeylerinin koroner ateroskleroz gelişimini kolaylaştırdığı öte yandan artmış DHEA seviyelerinin ise ateroskleroz gelişimini geciktirdiği bildirilmiştir (Gordon ve ark., 1988). Öte yandan kalp hastalığı öyküsü olan erkeklerde olmayanlara göre DHEA seviyeleri anlamlı

derecede düşüktür. (Barrett-Connor ve ark., 1986). Ayrıca kardiyovasküler nedenli ölüm ile serum ve üriner DHEA ve DHEA-S düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır.

## **1.8. Anabolik-Androjenik Steroidlerin Kardiyovasküler Toksik Etkileri**

### **1.8.1. Tarihçe**

1930'ların başında testosteron ve türevleri androjenik etkileri tanımlanmış ve eukoit sendromlarda, impotans, depresyon, açlık, kriptoorşitizm, majör cerrahi ve yanıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Testosteron ve türevlerinin fiziksel performansı artırıcı etkisi ilk kez 1939-40 yıllarında ortaya konmuştur. 2. Dünya savaşında Nazi Almanya'sında bu tür etkileri ile ilgili ilk büyük çaplı araştırmalar yapılmış ve deney hayvanlarında da yapılan deneylerle bu düşünce pekiştirilmiştir. Bunu takip eden süreçte açlık çeken ve travmaya maruz kalmış savaş esirlerinde de testosteron ve türevleri denenmiştir (Yesalis ve ark., 1989; Landry ve ark., 1990). 1954 Viyana'daki dünya halter şampiyonasında Rus milli takımı tarafından ergojenik etkilerinden dolayı AAS kullanımı bildirilmiştir. 1964 olimpiyatlarında dünyanın her yerinden sporcular bu tür ilaçlar kullanmışlardır. 1968'de ABD olimpiyat takımında yapılan bir anketin sonuçlarına göre sporcuların %100'ü bu tür maddeler kullandıklarını ifade etmişlerdir. 1972 Münih olimpiyatlarında kısa ve orta mesafe koşucuları ve diğer branş atletlerinin %68'i yarışmalara hazırlanırken AAS aldıklarını bildirmişlerdir. 1976 yılında AAS'ler, kullanımlarının uluslararası boyutlarda artışı sonucunda olimpiyat oyunlarında yasak edilmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde AAS'lerin tıbbi amaçlar dışında kullanımları ilk defa 1960'larda bildirilmiştir. Takip eden 10 yıl içerisinde bütün yarışmalı spor branşlarında AAS kullanımı yaygınlaşmıştır. 1980'lerin ortalarında en çok daha önce hiç resmi olarak yarışmamış olan sporcularda AAS suiistimali çok daha hızlı arttığı gösterilmiştir. AAS kullanım sıklığı güç sporcularında %80 iken, diğer sporcularda bu oran %50'lerdedir. 1984'te 250 halterci arasında yapılan çalışmada bunların 110'unun

AAS kullandığı ortaya konmuştur (Frankle ve ark., 1984). 1980'lerin başında profesyonel futbolcuların büyük oranının AAS kullandığı ulusal atletizm birliği tarafından bildirilmiş ve popüler basında yer almıştır (Neff, 1987). 1988 olimpiyatlarında Ben Johnson AAS kullanımından dolayı olimpiyatlardan men edilmiştir. 46 özel ve devlet yüksek okulunda yapılan çalışmada erkek öğrencilerin %7'sinde AAS kullanımı bildirilmiştir, ve bu öğrencilerin üçte ikisinden çoğu AAS kullanmaya 15 yaşından önce başladığını bildirmiştir. 1989'da Arkansas'taki yüksek okul öğrencileri arasında AAS suiistimal oranının %9-19 arasında değiştiği bildirilmiştir (Johnson ve ark., 1989). Aynı yıl yüksek okul öğrencileri arasında AAS suiistimalinin erkek öğrencilerde %7, kız öğrencilerde ise %2 olduğu hesaplanmıştır. (McLain, 1989).

Atletik performansın artırılması, AAS kullanımının arkasındaki temel etkidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda organize spor yapan erişkinlerde AAS kullanım oranı %65-84 arası değişse de, bunların %27'sinin fiziksel görünümünü artırma amacıyla AAS kullandığı ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalarda AAS kullanmayan erişkinlerin %43'ünün AAS hakkında bilgiye sahip olduğu, kullanan (%51) ve kullanmayan (%57) erişkinlerin arkadaşlarından bu maddeler hakkında bilgi aldıkları belirlenmiştir. İnternette yapılan bir taramada 3600 web sitesinde AAS kullanımı ile ilgili bilgi olduğu görülmüştür. 100'den fazla farklı AAS oral veya enjeksiyonluk preparatlar halinde piyasada mevcuttur. Bunların %20 ile %50'si internette alınmaktadır ve çoğunlukla el altından satılıp alınmaktadır. Amerikan sağlık otoritesi (FDA) kaynaklarına göre AAS satışı 300-500 milyon dolarlık ticari bir markettir. Kanuni kısıtlamalar arttıkça bu tür kaynaklardan elde edilen AAS'lere bağlı morbidite ve mortalite oranı artmaktadır. AAS toksisitesi dozaj ve uygulama tekniğine göre değişmektedir (Perry ve Littlepage., 1992). 1984 yapılan bir çalışmada AAS dozlarının normal terapötik dozun 10 ile 100 katı fazlası olduğu gösterilmiştir. Örneğin haltercilerde terapötik dozun yüzde 350'sine kadar doz artışı söz konusudur. Bazı çalışmalarda tıbbi tedavi amaçlı kullanımın dozunun 1000 katına kadar çıktığı bildirilmiştir (Perry ve Littlepage., 1992). Genellikle çok sayıda steroid simultane, beraber veya ardışık olarak alınmaktadır. "Stacking" adı verilen bu uygulamada hem

suprafarmakolojik olarak 4-48 haftalık sikluslar halinde AAS alımı söz konusudur. (Strauss, 1987).

Medikal amaç dışında kullanılan AAS endokrin, kardiyovasküler, üreme, immünolojik, geniroüriner, psikiyatrik ve gastrointestinal sistemi bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi ile sonuçları arasındaki ilişki hakkındaki patolojik kanıtlar yeterli olmasa da, AAS'lerin iskelet hastalıkları, osteroporoz, anemiler, hormonal yetersizlik, ve malignitelerde karşılaşılan yan etkileri benzer şekilde ortaya çıkmaktadır. AAS'(in direkt kardiyak komplikasyonları arasında trombotik ve nontrombotik iskemiler, aritmiler, hipertansiyon ve kardiyomiyopati yer almaktadır.

Rockhold 1988 ve 1991 yılları arasında AAS kullanımı ile ilgili 8 morbid dolaşım sal olay tespit etmiştir (Rockhold, 1993). Günümüze kadar yayınlanan olgu sunumlarıyla bu sayının 20'lere ulaştığı görülmektedir. (Fisher ve ark., 1996; Huie, 1993; Kennedy, 1993; Ferenchick ve Adelman, 1992). Testosteron ve doğal türevleri transkripsiyon, translasyon ve enzim fonksiyonlarını etkileyebilirler. Ekzojen androjenler egzersizle birlikte veya egzersiz yapılmadan verildiklerinde hücre sel patolojiyi ve organ fizyolojisini etkilerler. AAS kullanımı egzersize normal kardiyak adaptif mekanizmaları artırır ve bu değişiklikler AAS kullanımı kesildikten sonrada devam ederek morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Steroidlerin özellikle uygun olmadan alındıklarında birçok yan etkisi bildirilmiştir. Sağlıklı erkeklerde yüksek doz testosteron ve sentetik androjenler kas kitlesinde ve egzersiz performansında bir miktar artışa yol açarlar. Ancak, agresif mizaç hastalığı, priapizm, eritrositozis, oligospermi ve lipid profilinde bozulmaya yol açar. Karaciğerdeki yan etkiler arasında kanla dolu hepatik kistler, hepatik adenomlar ve kolestatik hepatik hasar bildirilmiştir. Yaşlı erkeklerde, androjen takviyesi, prostat spesifik antijenin serum konsantrasyonlarında artışa yol açıp, prostat hipertrofisini kötüleştirebilir. Testosteron kaslarda androjen reseptörün direkt bir ligandıdır ve birçok dokuda transkripsiyon, translasyon ve enzimatik fonksiyonları modüle eder (Sullivan ve ark.,1998). Dolayısıyla, AAS'lerin kullanımlarının yan etkileri yaygın olarak ortaya çıkar ve kalp ve damarları da içerecek şekilde birçok organ sistemini etkileyebilir. AAS'lerin kardiyovasküler sistemde özellikle de kalpte birçok, steroidler gibi sol ventriküler

hipertrofiye yol açar (Marsh ve ark., 1998). Bu etki DNA'ya bağlı ligandla aktive olan transkripsiyonla ilişkilidir ve mineralokortikoid ve progesteron reseptörlerine benzerlik gösterir. Androjen reseptörleri çok yaygın olarak eksprese edilirler ve sadece çizgili kas hücrelerinde değil kardiyak miyositlerde de bulunurlar. AAS hipertansiyona, dislipidemiye ve açlık kan glikozunda bozulmaya ve kalp yapısında değişikliklere yol açar ve bu değişiklikler arasında sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ve kasılma ve gevşemenin bozulması sayılabilir. Potansiyel sekeller arasında hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, QT interval uzaması ile birlikte anormal kardiyak repolarizasyon, egzersizle tetiklenen ventriküler fibrilasyon, atriyal fibrilasyon, kardiyak tamponat, dilatif kardiyomiyopati gelişimi ve doza bağlı olarak kalp yetmezliği gelişimi sayılabilir (Hausmann ve ark., 1998). Sağlıklı genç atletlerde AAS suistimaline bağlı olarak kardiyak yan etki olgusu bildirilmiştir. Total 1467 atlette 49 rapor izlenmiştir (Achar ve ark., 2010). Tümü birlikte ele alındığında 643 sporcuda lipoprotein konsantrasyonlarında artış, 348 sporcuda kan basıncında artış, 561 kişide sol ventrikülde büyüme, 102 sporcuda da ani ölüm bildirilmiştir. Sonuçlara göre normal şartlar altında sağlıklı olan sporcular AAS suistimali yaptıklarında düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonlarında artış ve yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonlarında azalma meydana gelmiştir. Karşıt sonuçlara rağmen AAS sistolik ve diastolik kan basıncında artışa ve sol ventrikül hipertrofisine yol açar ve AAS'in kesilmesiyle bu ortadan kalkar. AAS'leri suistimal edenlerde suistimal etmeyenlere göre mortalite daha yüksektir. Kardiyak yan etkilerin potansiyel patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. AAS'lerle indüklenen kardiyovasküler toksisite için 4 mekanizma öne sürülmüştür: aterojenik, trombotik, mazospastik ve direk miyokard hasara bağlı mekanizmalar. (Melchert ve Welder, 1995). Yukarıda belirtildiği AAS kalpte ve arterlerde androjenik reseptörlere bağlanırlar ve koroner arterlerde endotel aracılı nitrik oksit salıvermek ve vasküler düz kas tonüsünü azaltmak suretiyle faydalı etki oluşturabilirler (Yıldız ve Seyrek, 2007). Öte yandan hayvan çalışmalarında yüksek dozda AAS kullanımı vazodilatör cevabı tersine çevirip, kardiyak dokuda hipertrofik kardiyomiyopatide olduğu gibi apoptotik hücre ölümüyle sonuçlanan büyüme artırıcı etki oluşturabilirler. Bu etkiler artmış hücre içi kalsiyum girişine ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salıverilmesine bağlıdır. Hücre içi kalsiyumdaki bu artış kardiyak hipertrofiye ve apoptozisin

aktivasyonuna yol açabilir (Lieberherr ve Grosse, 1994). AAS suistimali yapan gençlerde kardiyak hipertrofi görülür ve bu etki doza bağlı ve geri dönüşümlüdür. (Ahlgrim ve Guglin, 2009). Buna ek olarak miyokard ve endokardiyal fibrozis, kardiyak steatoz, miyokardiyal koagülasyon nekrozu ve miyokardın artmış inotropik kapasitesi, koroner atherom ve sol ventrikülün kompliansında azalma gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır (Figueredo, 2011). Diğer çalışmalarda AAS suistimali yapanlarda fibroz dokuda artış ve miyokardda yağ kesecikleri olduğu gösterilmiştir (Nieminen ve ark., 1996).

### **1.8.2. AAS ve Hipertansiyon**

AAS kan basıncının artışına yol açabilir. Ancak, AAS ile kan basıncı arasındaki ilişki karmaşıktır. Bazı çalışmalarda AAS suistimali ile artmış kan basıncı arasında ilişki gösterilse de, diğer çalışmalarda herhangi bir ilişkili bulunamamıştır. AAS suistimali ile kan basıncı arasında doza bağlı bir ilişki söz konusudur (Achar ve Rostamian, 2010).

Aerobik egzersizin kardiyak pompa kapasitesini artırdığı bilinmektedir. AAS egzersizin oluşturduğu fonksiyonel adaptasyonları etkilediği gibi aynı zamanda sol ventrikülün rezerv kapasitesini artırır. Aktif erkek vücut geliştiricilerde yapılan çalışmalarda AAS kullananların kullanmayanlara göre kardiyak hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir ve bu artan riskin steroid kullanımı kesildikten 6 ay sonra bile %44 seviyelerinde olduğu bildirilmiştir (Kleiner ve ark., 1989). Testosteron ve türevlerini kullanan rekreasyonel erkek sporcularda kan basıncı artışının oluşmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Kişisel uygulama yapan veya dikkatli gözlem altında yüksek doz AAS kullanan güç sporcularında ilaç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında hipertansiyon gelişmediği bildirilmiştir (Thompson ve ark., 1992). Buna karşılık Lenders ve diğer araştırmacılar, güç sporcularında AAS kullanımının sistolik kan basıncını ortalama 10 mm Hg artırdığını ve hipertansiyonu şiddetlendirdiğini göstermişlerdir (Freed ve ark., 1988). Bu çalışmaların önemli bir sorunu sporcuların kullandıkları preparat türlerinin, yitiliklerinin ve alım şekil ve dozlarının bir



standartının olmamasıdır. Yüksek dozlarda çok sayıda AAS kullananlarda diastolik kan basıncının 74 mm Hg'dan 84 mm Hg'ya yükseldiği bildirilmiştir. Öte yandan nandrolone dekanoatı terapötik dozlarda kullananlarda yapılan çift kör klinik bir çalışmada kan basıncında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Kuipers ve ark., 1991). İlk kez Grollman ve arkadaşları deney hayvanlarına testosteron verildiğinde hipertansiyon geliştiğini göstermiştir. (Grollman ve ark., 1940). Bunu takip eden deneysel çalışmalarda, AAS sadece hipertansiyon değil, nefrosklerozis ve diğer kardiyak lezyonlarda yol açtığı bildirilmiştir (Skelton, 1953). Testosteron nöroaminlerin ekstra nörona geri alımını selektif olarak inhibe eder ve norepinefrin vasküler cevabı artırır (Baker ve ark., 1978). Dolayısıyla androjenler miyokard dışı dokuları stimüle ederek hipertansiyonu başlatabilir veya potansiyelize edebilir. 11-deoksikortizonun (DOC) artmış konsantrasyonları sıçanlarda hipertansiyona yol açar. Testosteron sitokrom p-450 enzimini kodlayan mRNA'nın transkripsiyonunun selektif olarak inhibe etmek suretiyle ve 11 $\beta$ -hidroksilaz aktivitesini azaltmak ve sonuçta DOC'un kortizona dönüşümünü inhibe etmek suretiyle adrenal bezlerdeki DOC konsantrasyonlarını artırır (Rockhold, 1993). Sığır adrenal glomeruloza tabakasında testosteron hemisüksinat aldostreogenezisi stimüle eder ve anjiotensinin membrana bağlanmasını artırır (Carroll ve Goodfreind, 1984). Wagner ve arkadaşları, testosteronun adrenal bez, böbrek ve beyinde renin mRNA'sının ekspresyonunun artırdığını göstermişlerdir (Katz ve Roper, 1977). Androjenler aldosteronun hepatik klerensini ve arginin vazopressin plazma seviyelerini azaltarak renal hipertansiyonu daha da stimüle ederler (Morris ve ark., 1976).

### **1.8.2. AAS ve Kardiyak Hipertrofi**

AAS suistimali sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, AAS kullanan sporcularda LVH'nin yorumlanması karmaşıktır. Çünkü, hipertrofi izometrik egzersize bağlı "afterload" artışı ile ilişkili olabilir. LVH, hipertansiyona sekonder gelişebilir veya AAS'in miyokarda direkt etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Birçok çalışmada AAS'in izole insan kardiyak miyositlerinde varlığı gösterilen androjen reseptörlerine bağlanarak renin anjiotensin sistemini upregüle

ederek direkt hipertrofiye yol açabilirler. (Marsh ve ark., 1998, Kuhn, 2002, Liu ve ark., 2003, Payne ve ark., 2004). Ultrasonik video dansitometrik bir çalışmada LVH gelişmeden önce miyokarda yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Di Bello ve ark., 1999). Bir retrospektif olgu çalışmasında ise AAS kullananların interventriküler septal duvar kalınlıklarının arttığı ekokardiyografik olarak belirlenmiştir (Krieg ve ark., 2007). Buna ek olarak diğer çalışmalarda sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septal kalınlığının da arttığı bildirilmiştir (Dickermann ve ark., 1997; Dickermann ve ark., 1998).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada AAS kullanmış ve hayatını kaybetmiş erkeklerin otopsilerinde kontrollere göre kalp kütesinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (Far ve ark., 2012). Ancak bu tür çalışmaların önemli bir sorunu kullanılan steroidlerin çok farklılık göstermesi ve kör çalışma yapılmamış olmasıdır. (Krieg, 2007; Sader ve ark., 2001; Zuliani ve ark., 1989; D'Andrea ve ark., 2006; Sachtleben ve ark., 1993). Yapılan randomize klinik çalışmalarda AAS suistimali ve LVH arasındaki ilişki gösterilmiş olsa da vaka sayısının yetersizliği ve kontrol gruplarının olmaması önemli sorundur. Bu sebeple AAS suistimali yapan sporcularda kardiyak morfolojiyi ekokardiyografik olarak uzun süreçte inceleyen gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalarda AAS kullanımı kesildikten sonra LVH'nin devam ettiği gösterilmiş olsa da, diğer çalışmalarda LVH'nin geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (De Piccoli ve ark., 1991, Urhausen ve ark., 2004). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 18-40 yaşlarında 156 erkekte 3 grup oluşturulmuş ve bu gruplar sporcu olmayan 52, dayanıklılık sporu yapan 52 ve güç soru yapan 52 kişi olarak ayrılmışlardır. AAS kullanan güç sporcularında AAS kullanmayanlara göre sol ve sağ ventrikül duvar kütlelerinde anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Buna ek olarak AAS kullanan güç sporcularında her iki ventrikülün ejeksiyon fraksiyonlarında azalma görülmüştür. Lineer regresyon modellerinde AAS kullanımının sol ventrikül diastol sonrası hacimi, sol ventrikül diastol sonrası kütle ve sistolik fonksiyonun belirgin derecede etkilediği ortaya konmuştur (Luijckx ve ark., 2013).

### 1.8.3. AAS, Lipoproteinler ve Miyokard İskemisi

AAS, özellikle oral preparatlar, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) seviyesini artırır ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) seviyesini düşürürler. Bu etki geri dönüşümlü olup, ilaç kesildiğinde lipoproteinler birkaç hafta veya ay sonra normal seviyelerine döner (Hartgens ve Kuipers, 2004). AAS kullanan haltercilerin artmış LDL kolesterol ve azalmış HDL kolesterole bağlı olarak ateroskleroz risklerinin arttığı bildirilmiştir (Hurley ve ark., 1984). Genel olarak, steroid hormonlar lipoproteinlerin lipolitik yıkımı ve apolipoprotein A-1 ve B sentezini reseptörler arası modifiye etmek yoluyla serum lipoprotein seviyelerini etkilerler. Serum LDL seviyelerinin hepatik trigliserid lipaz enziminin indüksiyonu ve çok düşük dansiteli lipoprotein katabolizması aracılığı ile arttığı bilinmektedir. Hepatik trigliserid lipazın indüksiyonu HDL'yi katabolize etmek suretiyle serum HDL seviyelerini azaltabilir. Bu tür lipid etkisi geri dönüşümlü olup ilaç kesildikten 5 ay sonra normalize olur. Çünkü bu maddelerin etkileri yarılanma ömürlerinden daha uzun sürmektedir (Lenders ve ark., 1988).

Literatürde AAS kullanımı ve miyokard enfaktüsü arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar vardır. AAS kalp hastalığını artıran bir çok patolojik mekanizmayı etkileyebilir. Yukarıda belirtildiği gibi AAS kullanan haltercilerde ateroskleroz riski daha yüksektir. Kardiyak risk artışı koroner damarlarda kolesterol plaklarının oluşması ve bunu takiben plak rüptürü oluşan yerlerde trombüs oluşumuna bağlıdır. AAS trombosit agregasyonunu ve koagülasyonun spesifik enzimlerinin aktivitesini artırarak trombüs oluşumunu kolaylaştırır (Davies ve Thomas, 1992). Trombotik ve aterosklerotik kalp hastalığı birbirinden bağımsız koroner vazospazm riskini artırıcı etkilidir. AAS lipid profilini etkileyici etkisi dışında endotelden kaynaklanan gevşetici faktör salıverilmesini bozmak sureti ile anormal endotel disfonksiyonun gelişmesine yol açabilir (Thompson ve ark., 1989). LDL konsantrasyonundaki artışta endoteryal hasara ve yağ hücresi oluşumuna yol açar. Dolayısıyla AAS indirekt olarak endoteryal hasara yol açarak ve direkt olarak trombosit agregasyonu stimule ederek trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörü serum konsantrasyonunu artırır.

Sonuç olarak AAS endotelde hücresel proliferasyonu artırmak suretiyle aterosklerotik hasara yol açabilir.

AAS kullanımı, ateroskleroz ve trombozdan ayrı olarak da koroner arter spazmı ve miyokard infarktüse yol açabilir (Kennedy ve Lawrence, 1993, Luke ve ark, 1990; Godon ve ark., 2000). Koroner arterlerde nitrik oksit endotelden kaynaklanan gevşetici faktör olarak fonksiyon gösterir ve guanilil sitratı stimule eder. Guanilil siklaz, guanozin trifosfatı guanozin mono fosfata (cGMP) dönüştürür, cGMP ise düz kasları gevşetir. Egzojen androjenler serum LDL konsantrasyonu artırmak ve ateroskleroza yol açmak suretiyle koroner arter spazmına yol açabilirler. Artmış LDL arteriyel endotelde oksidize olmak suretiyle ve nitrik oksit oluşumunu inhibe ederek endotel aracılı arteriyel gevşemenin azalmasına yol açabilir. Grenn ve arkadaşları, nandrolon kullanan erkeklerde metakolin ve sodyum nitroprussid ile oluşturulan brakial arter gevşemesinin azaldığını bildirmişlerdir. (Green ve ark., 1993). Bu araştırmacılar AAS'ın hiperaktif vasküler reaktivite durumu oluşturarak koroner arter tıkanıklığını artırdığı sonucuna varmışlardır. AAS'ın vazospazmı artırmasında başka mekanizmalarda rol oynayabilir. Ferrer ve arkadaşları kronik nandrolon tedavisinden sonra torasik aorta gevşemelerinin azaldığını ve bu azalmanın arteriel endoteryal cGMP azalması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Ferrer ve ark., 1994). Dolayısıyla androjenler, guanilil siklazı direkt olarak inhibe edebilirler. Greenberg ve arkadaşları ve diğer araştırmacılar, AAS kullanımından sonra vasküler endoteryal prostasiklin azalmasının arteriyel spazma yol açtığını ileri sürmüşlerdir (Greenberg ve ark., 1974; Ferenchick, 1991). Alternatif olarak diastolik disfonksiyona sekonder olarak uzun süreli koroner arter basısı ve hipertrofiye bağlı azalmış kapiller dansite vazospazm eşliğini düşürebilir (Luke ve ark., 1990).

#### **1.8.4. AAS ve Kardiyomiyopati**

AAS kullanımı ile kardiyomiyopati arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. (Ferenchick, 1991; Herscman, 1990; Touchette, 1990). Kariyeri boyunca AAS kullanan eski bir profesyonel futbolcunun kalp nakli gerektirecek düzeyde kardiyomiyopatisi olduğu bildirilmiştir (Touchette, 1990). Ancak arada direkt bir kanıt ile ortaya konmuş bir bağlantı yoktur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar kardiyomiyopati gelişimini destekler yöndedir (Belhani ve ark.,2009). Uzun süreli testosteron uygulamasının intersisyel ödem, hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize miyokardite yol açtığı bildirilmiştir (Imai ve ark., 1978). İlginç olarak kardiyak doku testosteronun kardiyotoksik etkisinden şelasyon yapıcı ajan dexrazoxan ile korunmaktadır. Bu bulgu oksidatif stresin testosteronun kardiyotoksik etkisinde katkısı olduğunu gösterir. (Belhani ve ark., 2009).

### **1.9. AAS ile İndüklenen Kardiyak Hasarın Fizyopatolojik Mekanizmaları**

AAS'ın kardiyak yan etkilerinin fizyopatolojik mekanizmaları tam olarak belirlenmemiştir. Ancak kardiyovasküler toksisiteyi açıklamaya yönelik 4 adet mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar, aterojenik, trombotik, vazospastik ve diğer miyokard hasarı gibi mekanizmalardır.

Birçok araştırmada AAS'ın plazma LDL ve HDL konsantrasyonlarına ve aterogenezis oluşumuna etkisi araştırılmıştır. AAS suistimali ile hepatik trigliserid lipaz (HTGL), ki bu enzim HDL katabolizmasını artırır, artışı arasında ilişki kurulmuştur (Friedi ve ark., 1990; Thompson ve ark., 1989). Plazma HDL konsantrasyonlarındaki azalma mevcut aterosklerotik plakların regresyonundaki azalmayı engeller (Badimon, 1990). Ancak AAS ile indüklenen plazma LDL konsantrasyonlarındaki artış hakkında daha az bilgi vardır. AAS'nin HTGL aktivitesini artırıcı etkisinin LDL artışına yol açabileceği ileri sürülmüştür. Lipoprotein konsantrasyonlarındaki değişiklikler ateroskleroz ile ilişkilidir. Çünkü AAS koroner endotelde yağ hücresi oluşumuna ve endotel hücre hasarına yol açabilir. Endotel hücre hasarı da AAS tarafından artırılan trombosit agregasyonuna bağlı olarak artar (Steinberg ve ark., 1990).

Diğer bir olası mekanizma ise; AAS kullanımı ile tromboz arasındaki pozitif bağlantıdır. Danazol (17- $\alpha$  alkillenmiş AAS) hemofilik hastalarda faktör IX artışına yol açar ve aynı zamanda ekstrinsik kan pıhtılaşma yolağı aracılığıyla faktör VII artışı oluşturur (Ferenchick ve Adelman, 1992). Ancak AAS kullanan vücut geliştiricilerde faktör VII'de benzer değişiklikler görülmemiştir. AAS tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunu artırırken, prostaglandin I<sub>2</sub> oluşumunu azaltır. Ateroskleroz hipotezi ile tromboz modelinin ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (Ferenchick ve Adelman, 1992).

AAS ile indüklenen miyokard enfaktüsü ile ilgili ilginç bir hipotezde koroner arter vazospazmıdır. Tavşanlara kronik olarak nandrolone uygulanması torasik aort gevşemesinde muhtemelen guanilil siklazı (endotelden kaynaklanan gevşetici faktör nitrik oksitin ikincil ulağı guanozin mono fosfatın oluşumunu stimule eden enzim) inhibe ederek azalmaya yol açar (Ferrer ve ark., 1994). Nandrolone kullanımı insanlarda brakial arterde metakolin ve sodyum nitroprussid ile oluşan vazodilatör cevabı azaltır (Green ve ark., 1993). Buna ek olarak, AAS kan akımının miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılayamayacak derecede yol açan hızlı miyokardiyal büyüme oluşturabilir (Luke ve ark., 1990). Miyokard kas kütlesindeki artış kapiller yoğunluktaki rölatif azalma ile birlikte sistol sırasında koroner arter kompresyonu oluşturan miyokard hipertrofisine yol açabilir. Bunun sonucunda akut miyokard enfaktüsü tetiklenebilir.

Birçok çalışmada da AAS'ın miyokard hücrelerinde direkt etkileri gösterilmiştir. Kalpte androjen reseptörlerinin varlığı dolayısıyla AAS direkt olarak kalbi etkileyebilir. AAS androjen reseptörü dışı mekanizmalarla da hasara yol açabilir. Miyokard hücrelerinde mitokondri AAS'ın önemli bir hedefidir. Buna paralel olarak, AAS kullanımı ile normal mitokondri morfolojisinin bozulduğu in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (Behrendt ve Boffin, 1977; Behrendt, 1977; Melchert ve ark., 1992). Sonuçta, skar dokusu ve ölü hücrelerin normal dokunun yerini alması ölümcül ventrikül aritmilerine yol açabilir. (Zaim ve Walter, 1992)

AAS ile indüklenen kardiyotoksisiteyi açıklamaya yönelik başka hipotezlerde ileri sürülmüştür. Örneğin, AAS renal eritropoetin oluşumunu artırmak suretiyle eritrosit sentezini artırabilir. Buna ek olarak, AAS aldosterona yapısal benzerliği dolayısıyla sodyum ve su retansiyonuna yol açarak kan hacmini artırır. Dolayısıyla hipertansiyona yol açarak kardiyovasküler olayları başlatabilir (Al-Habet ve ark, 1989; Kopera, 1985).

## **1.10. AAS ve Oksidatif Stres**

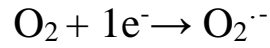
### **1.10.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Savunma Sistemi**

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri/metabolitleri olarak bilinen bu moleküller lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir.

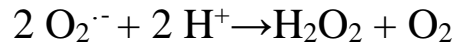
Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir.

Serbest radikaller, doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikaller dış

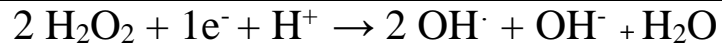
yörüngesinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçalarıdır ve bu yapılarıyla bir açık bağ ya da yarım bağ içeren kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Bu tanımlama hidrojen atomunu, birçok geçiş metaliyonlarını ve oksijen molekülünü kapsar. Bu eşleşmemiş elektron serbest radikale önemli derecede kimyasal reaktivite kazandırır. Oksijen molekülüne dışarıdan bir elektron verildiğinde dış yörüngesinde bir fazla elektron içeren süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) meydana gelir.



Süperoksit radikalının serbest radikal olmasının yanı sıra kendinden daha reaktif radikallerin oluşumunda bir başlangıç molekülü olarak da önemi vardır. Süperoksit radikalleri SOD ile inaktive edilirler. Süperoksit radikali sulu ortamda SOD enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturur ki bunun bakterisidal özellikleri vardır.



Hidrojen peroksitin dış yörüngesindeki elektronlar eşleşmiş olduğu için radikal kabul edilmez. Ancak kuvvetli bir oksidandır ve hidroksil radikalini oluşturur.



Hücrelerde oksidatif hasar riskini azaltmaya yönelik savunma sistemleri bulunmaktadır. ROS'ne karşı savunma sistemleri, enzimler ve düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları olmak üzere iki grupta toplanır. Savunmada öncelikli etkili olan enzim sistemleridir. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını  $O_2^{\cdot-}$  ve  $H_2O_2$  temizleyen özel enzimler oluşturur. Bunlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon



peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleridir (Sinclair ve ark.,1990; Gutteridge, 1990).

CuZn-SOD enzimi süperoksit detoksifikasyonunda anahtar bir enzimdir ve  $O_2^{\cdot-}$  ni  $H_2O_2$ 'e dönüştürür. Bu detoksifikasyon iki tarafı keskin kılıç gibidir, bir taraftan  $O_2^{\cdot-}$  i yıkarak detoksifiye etmekte öbür taraftan yine güçlü bir oksidan olan  $H_2O_2$  üretmektedir. Vücuttaki tüm sistemler ahenk içerisinde işlediği zaman  $H_2O_2$  'de daha sonra katalaz enzimi aracılığıyla detoksifiye edilir. CuZn-SOD enziminin çoğunluğu hücre sitozolünde bulunmakta, aynı zamanda lizozomlarda, mitokondrinin iç ve dış membranları arasında ve nükleusta bulunmaktadır.  $H_2O_2$ , biyolojik sistemler için zararlıdır ve  $HO\cdot$  oluşumunu artırır. Bu yüzden oluşan  $H_2O_2$ 'in uzaklaştırılması hücreler için avantajdır. Bu amaçla hücre içerisinde  $H_2O_2$ 'yi yıkan enzimlerden birisi katalazdır. Katalaz (hidrojen peroksit oksidoredüktaz), hidrojen peroksidin suya redüksiyonunu sağlar. Birçok aerobik hücreler katalaz içerirler. Katalaz, hayvanlarda tüm vücut organlarında bulunur. Ancak, özellikle karaciğer ve eritrositlerde yoğunlaşmıştır. Beyin, kalp ve iskelet kasında az miktarda bulunmaktadır. Kaslar arasında da farklı aktivitede olmaktadır. GSHPx enziminin substratı küçük molekül ağırlıklı bir tiyol bileşiği olan GSH'dir. Serbest glutatyonun büyük çoğunluğu GSH şeklinde bulunur, az bir kısmı ise okside glutatyon (GSSG) halindedir ve normalde GSH/GSSG oranı yüksektir. Membranlara bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman membranın peroksidasyona karşı korumasını sağlar. En önemli enzimsel savunma dışında düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucularını; lipitte eriyebilir özellikte olanlar ve sitoplazmada bulunanlar olmak üzere iki grupta toplayabiliriz. E vitamini ve  $\beta$  karoten lipitte eriyebilir antioksidan özellikli vitaminlerdir. Glutatyon, ürik asit, bilirubin ve askorbik asit sitoplazmada etkinliğini gösteren antioksidan maddelerdir (Oussama ve ark., 2007).

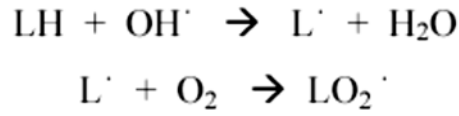
### 1.10.2. Oksidatif Stresin İndeksi: Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu

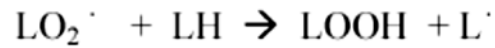
olay bir kez başladıktan sonra oto katalitik zincir reaksiyonları şeklinde yürümektedir (Sinclair ve ark.,1990; Dalle-Donne ve ark.,2003).

Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonunu hipoksi, hiperoksi, bakır ve demir toksisitesi ve antioksidan yetersizlikleri stimüle eder. Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan doymamış uzun zincirli yağ asitleri, araşidonik asit ve dokosaheksoenoik asittir.

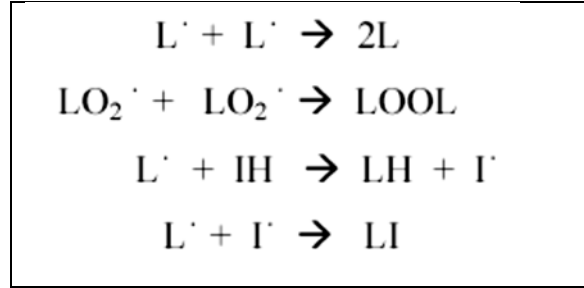
Lipid peroksidasyonu üç aşamada oluşur (Gutteridge, 1995). Birinci aşama başlangıç aşamasıdır. Primer bir serbest radikalın, özellikle OH $\cdot$  ve O $_2^{\cdot-}$  'nin doymamış yağ asidinin yan zincirindeki metilen karbonundan bir hidrojen atomu çıkarması ile başlar ve lipid radikalleri (L $\cdot$ ) oluşur. Lipid radikalleri O $_2$  ile reaksiyona girerek lipid peroksit radikallerini (LO $_2^{\cdot}$ ) oluşturur.



İkinci aşama ilerleme aşamasıdır. LO $_2^{\cdot}$  çevredeki bir doymamış yağ asidi molekülünden bir hidrojen atomu alarak başka bir lipid radikali tepkimesi gerçekleşir ve kendisi lipid hidroperokside indirgenir.



Üçüncü aşama ise sonlanma aşamasıdır. Bu aşamada ise ya iki L $\cdot$ 'nin birbiriyle tepkimeye girerek tahrip olması ile ya da L $\cdot$ 'nin bir antioksidan ile tepkimeye girmesi ile gerçekleşir.

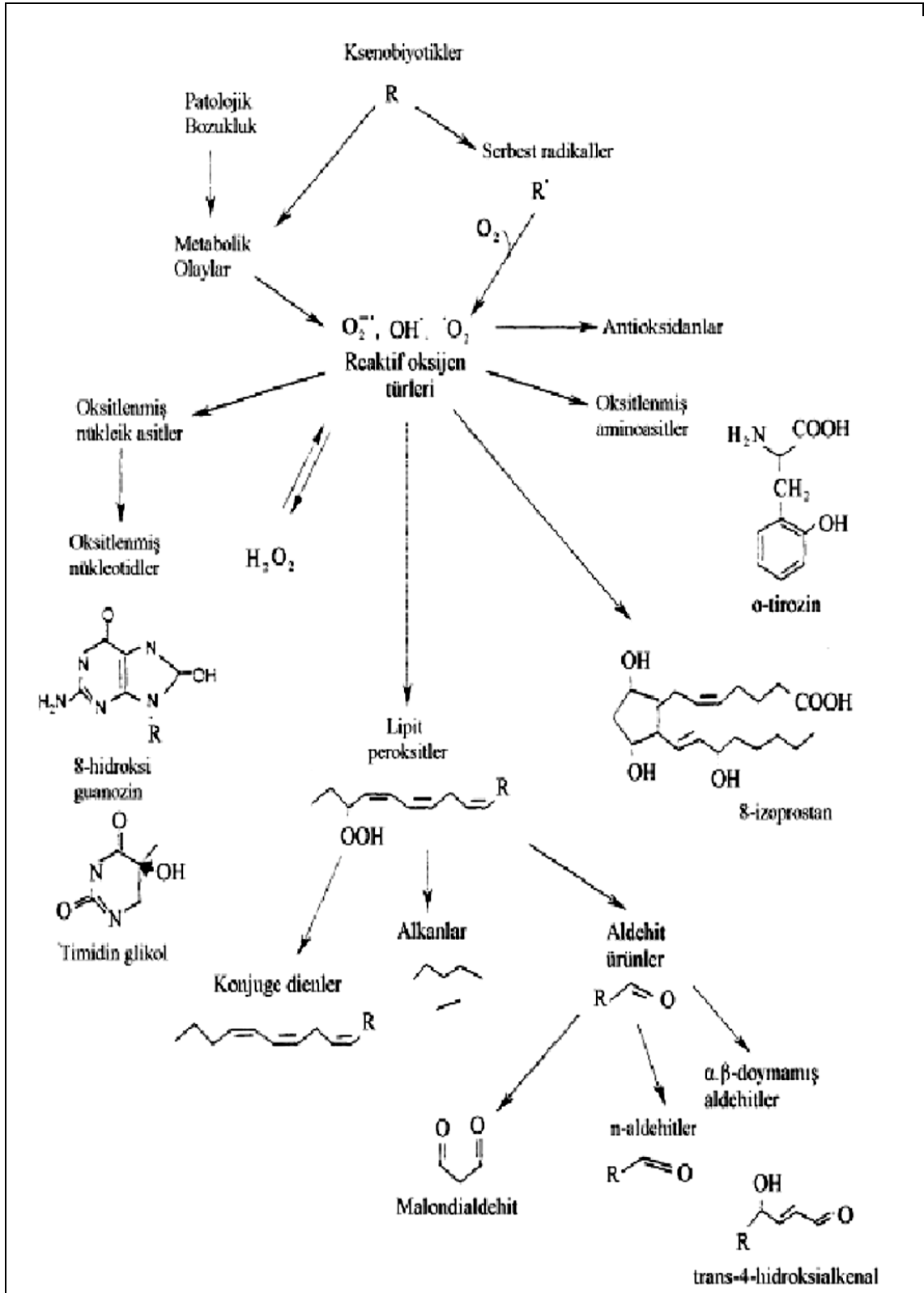


Lipid peroksidasyonu; lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehitleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır (Şekil 1.4).

Lipid peroksidasyonuna bağlı doku yıkımını ölçmek için kullanılan yöntemler,

lipid hidroperoksitlerin konjuge dienler ve peroksi radikaller gibi öncüllerin ölçümü ve 1,3 dihidroperoksitlerdir. Lipid hidroperoksitlerin ölçümü, alkanlar ve aldehitler gibi yıkım ürünlerinin ölçümü, floresan schiff-base bileşikleri gibi ikincil ürünlerin ölçümü olabilir (Sinclair ve ark., 1990, Kılıç ve ark., 1988).

Malondialdehit (MDA) bu yıkım ürünlerinden biridir. MDA biyolojik materyallerdeserbest formda ya da doku içerikleriyle kompleks oluşturmuş olarak bulunur. MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep olur. MDA aynı zamanda karsinojenik ve mutajenik olarakda bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunu MDA tayini ile izlemek mümkündür. MDA, üç karbonlu bir dialdehittir. En önemli öncülleri beş üyeli hidroperoksi epidioksitler (endoperoksitler) ve 1,3 dihidroperoksitlerdir.



Şekil 1.4. Serbest radikal hasarı sonucu MDA oluşumu

Dolaşımdaki MDA'nın sadece endojen lipid peroksitlerden değil, PGH2'den Tx sentetaz enzimi etkisi ile TxA2 oluşumu sırasında da ortaya çıktığı bilinir. (Gutteridge, 1995; Cederberg ve ark., 2001).

### 1.10.3. AAS ve Oksidatif Stress

Yüksek testosteron seviyeleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiye dair ilk hipotez 1999 yılında von Schantz ve ark tarafından ileri sürülmüştür (Von Schantz ve ark., 1999). Bu hipotez, memeli dokularında testosteronun oksidatif stesi artırdığına dair bulgulara dayanmaktadır. Örneğin Chainy ve ark., sıçan testisinde testosteronun lipid peroksidasyonunu artırdığını, öte yandan SOD, CAT ve GSHPx seviyelerini azalttığını göstermiştir (Chainy ve ark., 1997). Zhu ve arkadaşları ise testosteronun plasenta trofoblast ve makrofaj kültürlerinde lipoprotein oksidasyonunu ve sitotoksiteyi artırdığını göstermişlerdir. (Zhu ve ark., 1997). Daha sonra Royle ve ark., Gil ve ark. ve Rutkowska ve arkadaşları çeşitli hayvanlarda yumurtalarda yüksek testosteron seviyelerinin prooksidan etkilerinden dolayı yumurta verimliliğini etkilediğini göstermişlerdir. (Royle ve ark.,2001, Gil ve ark., 2007, Rutkowska ve ark., 2005). Yüksek testosteron seviyeleri tavşan ve sıçan testisinde, sıçan kaslarında ve insan plasentasında oksidasyon oluşturmaktadır (Aydilek ve ark., 2004; Peltola ve ark.,1996; Pansarasa ve ark., 2002). Öte yandan testosteronun insan prostatında oksidan özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (Tam ve ark., 2003). Benzer şekilde sıçan sinir sisteminde de testosteronun oksidan etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Ahlbom ve ark.,2001; Guzman ve ark., 2005). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada dört aylık genç tavşanlara kısa süreli (1 ay) turinabol ve methanabol verilerek bir aylık bir aradan sonra aynı şekilde uygulama yapılmış ve anabolik steroidlerin doza bağlı olarak ekokardiyografik incelemelerde sistolik, diyastolik ve global miyokard fonksiyonlarını bozduğu ve oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (Germanakis ve ark.,2013).

Bu doktora tezi çalışmasında sıçanlarda subkronik ve subakut testosteron ve DHEA'nun ekokardiyografik parametrelere, kalpte oluşturdukları morfolojik

değişikliklere ve oksidatif stress parametlerine etkisinin kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereçler

#### 2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Sustanon® (testosterone propionate, testosterone phenylpropionate, testosterone isocaproate ve testosterone deconate içermektedir) SCHERING PLOUGH
- DHEA (dehidroepiandrosteron)
- Ketamin (Alfamine %10)
- Ksilazin (Alfazyne %2)
- Formaldehit %10'luk tampon
- Hematoksilen Eozin

#### 2.1.2. Kullanılan Aletler

- Ekokardiyografi cihazı (Vivid S, Vivid Q) General Electric
- Pediatrik ekokardiyografi probu 10 Hz General Electric
- Spektrofotometre Helios, Epsilon, USA
- CCD kamera Safer,SF-2222
- Ethovision v3.1.16, Noldus Information Technology,Wageningen,Hollanda
- 5 mm çapında naylon ip
- Işık mikroskopu Nikon, E-600, Tokyo, Japonya
- Örnek tüpü 5 ml Vial Pothtech Elkay
- Santrifüj cihazı Hettich
- Elektrikli hassas terazi Shimadzu Libror
- Vorteks karıştırıcı Biosan
- Ependorf steril tüpler Axygen Genuine(0,2 ve 1,5ml'lik)
- Pirojen free filtreli pipet uçları Finntip(10µl,100µl,1000µl)

- Otomatik mikropipet Ependorf,Thermo,Tipor-V
- Polipropilen, Kapaklı Tüpler (50 ml'lik)
- Cam Malzemeler
- Parafilm, PM - 996 Bemis, ABD

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Hayvanların Alınması ve Barınması

Deney hayvanları, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Geliştirme Merkez Başkanlığı Hayvan Laboratuvarından alınmış ve çalışma protokolü GATA Araştırma Geliştirme Merkez Başkanlığı 08.03.2013 tarihli ve Etik-2013/14 numaralı etik kurul kararıyla onaylanmıştır. Deney hayvanı olarak 50 adet Spraque- Dawley albino cinsi 6 aylık erkek sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanlarının ortama uyum sağlamaları amacıyla ilk dozlamadan 10 gün önce temin edilerek 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde her grup ayrı pleksiglas kafeslerde ad libitum olarak yem ve su alacak şekilde barındırılmıştır.

### 2.2.2. Deney Hayvanlarının Gruplara Ayrılması, TES ve DHEA Uygulanması

Çalışma; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Farmakoloji bölümünde yürütüldü. 50 adet Spraque- Dawley albino cinsi sıçanlar 10'ardan 5 adet gruba ayrıldı. TES ve DHEA sıçanlara subakut (14 gün) ve subkronik (90 gün) olarak suprafarmakolojik dozajlarda uygulandı. TES grubu sıçanlara (n=30) haftada bir kez olmak üzere 3 farklı dozda (100 mg/100 g (vücut ağırlığı başına), T-100 grubu (n=10); 30 mg/100 g (vücut ağırlığı başına), T-30 grubu (n=10); ve 10 mg/100 g (vücut ağırlığı başına), T-10 grubu (n=10) intramuskular olarak enjekte edildi. Intramuskular enjeksiyonlar lokal irritasyona yol açmamak amacıyla sağ veya sol gluteus kasına değişimli olarak aynı kişi tarafından yapıldı. (Şekil 2.1). DHEA grubu sıçanlara (n=10) hergün oral gavaj yoluyla 10 mg/100g (vücut ağırlığı başına) olacak şekilde aynı kişi



tarafından DHEA verildi. Gavaj öncesi, 10g tablet formunda olan DHEA (dihidroepiandrosteron) (Biosteron, Polonya) seramik havana alındı ve havan eli yardımı ile toz haline getirildi. Daha sonra hassas terazide tam olarak tartımı alındıktan sonra, 50 cc'lik falkon tüplerine alındı. Kafi miktar distile su ile istenilen hacme tamamlandı. Her bir sıçan tartılarak, ağırlığı başına gereken DHEA miktarı hesaplandı ve 14 gün ve 3 ay boyunca düzenli olarak hergün aynı saatlerde (12.00-13.00) oral gavajla sıçanlara verildi (Şekil 2.2). Kontrol gruplarındaki (n=10) sıçanlara ise haftada bir salin randomize olarak intramuskuler olarak veya oral gavaj şeklinde uygulandı. Çalışmanın 14. gününde, her gruptan 5'er adet sıçan çalışmanın ilk etabı olan subakut uygulama sonuçlarını değerlendirmek üzere ayrıldı. Sıçanlarda, 400mg/kg ketamin (Alfamine %10) ve 32mg/kg ksilazin (Alfazyne %2) intraperitoneal yolla uygulanarak anestezi yapıldı. Daha sonra ekokardiyografik inceleme için sıçanlar hazırlandı. Ekokardiyografik inceleme sonrasında, bu hayvanlardan intrakardiyak yolla kan alındı. Bu işlemin sonrasında, hayvanlar tüm kanını boşaltmak suretiyle öldürüldü ve doku örnekleri alındı (n=25). Geri kalan sıçanlarda ise çalışmanın subkronik uygulama etabını (90 gün) oluşturmak üzere çalışmaya devam edildi. Bu hayvanlarda ise 90. günde, yukarıda açıklandığı gibi anestezi uygulandıktan sonra ekokardiyografik inceleme yapıldı. Daha sonra intrakardiyak yolla kan alındı. En son olarak, hayvanlar tüm kanını boşaltmak suretiyle öldürüldü ve doku örnekleri alındı (n=25).



Şekil 2.1. Sıçanlara kas içi testosteron uygulaması



Şekil 2.2. Sıçanlara oral gavaj ile DHEA uygulaması

### 2.2.3. Ağırlık Ölçümü

AAS uygulamasının sıçanlarda ağırlık artışına etkisini belirlemek amacıyla haftada bir hassas terazi kullanılarak vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedildi (Şekil 2.3).



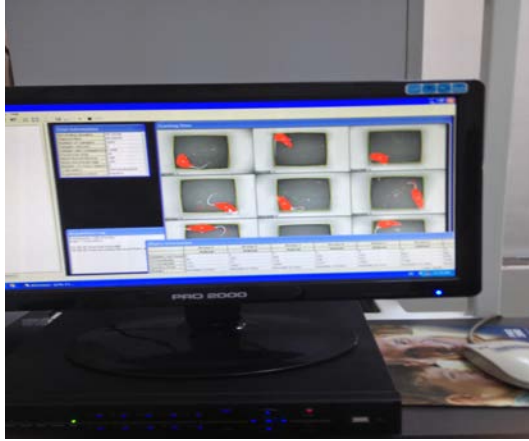
**Şekil 2.3.** Hassas terazide vücut ağırlığı ölçümü

#### **2.2.4. Lökomotor Aktivite Ölçümü**

AAS verilmesinin sıçanlarda kas gücü ve atletik performansı artırma derecesini belirlemek amacıyla başlangıçta, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite ölçümü yapıldı. Lökomotor aktivite sıçanların belirli bir sürede yürüdükleri toplam mesafe olarak tanımlanıp, her biri kendi aydınlatma ve havalandırma sistemine sahip dolaplar (Şekil 2.4) içerisine yerleştirilmiş 40 cm\*40 cm ebatlarında mat siyah renkli zemine sahip alanlarda 30 dk süre ile ölçüldü. Sıçanların hareketleri her bir lökomotor aktivite alanının 57 cm üzerine yerleştirilmiş bir CCD kamera (Safer,SF-2222) ile bilgisayara aktarıldı. Bu sistem bir video birleştirici aracılığı ile aynı anda sekiz kameradan gelen görüntüyü işleyecek şekilde tasarlandı. (Şekil 2.5). Görüntüler eş zamanlı olarak bir video takip yazılımı (Ethovision v3.1.16, Noldus Information Technology,Wageningen,Hollanda) sayesinde sayısallaştırıldı. Bu yazılımda beyaz sıçanların siyah zemine göre tanınması için kontrast farkı seçeneği kullanıldı. Sıçanların hareket verilerindeki gürültüyü azaltmak için 29 fps olan video hızı entegre filtre yardımıyla 6 fps'ye indirilecek ve en düşük lökomotor aktivite değişimi 1 cm olarak belirlendi.



Şekil 2.4. Lökomotor aktivite kafesleri



Şekil 2.5. Lökomotor aktivite takip ve video kayıt sistemi

#### 2.2.4. Kasgücü Ölçümü

AAS verilmesinin en bilinen özelliği olan kas gücü artışına etkisini araştırmak amacıyla başlangıçta 14. ve 90. günlerde kas gücü (muscle strength) ölçümü yapıldı. Zemine poliüretan köpük yerleştirilerek yumuşak zemin oluşturuldu (Şekil 2.6). Sıçanlar yerden 70 cm yüksekliğe gerilen 0.5 cm çapındaki naylon ipe ön ekstremite pençeleriyle tutunduruldu (Şekil 2.7). Sıçanların düşene kadar ipe asılı kalma süreleri (0-2 sn= 0 puan, 3-4 sn=1 puan, üçüncü pençe ile tutunamadan 5 sn asılı kalma = 2 puan, asılı üçüncü pençe ile tutunarak 5 sn asılı kalma = 3 puan) şeklinde değerlendirildi.



**Şekil 2.6.** Kas gücü ölçümü sırasında zemine yerleştirilen poliüretan köpük



**Şekil 2.7.** Sıçanların ipe asılı kalma süresinin ölçülmesi

### **2.2.5. Ekokardiyografik Çalışma**

14.gün ve 90.gün sonlarında sıçanlara sedasyonlarının sağlanması amacıyla ketamin/ksilazin uygulandı ve sıçanlar dorsal recumbency pozisyonunda sabitlendi (Şekil 2.8). Vivid Q ve Vivid S (10 MHz frequency transducer, 10x13 mm footprint,

General Electric) kullanılarak MHz Sol parasternal ve sol apical ekokardiyografik inceleme yapıldı (Şekil 2.9).



Şekil 2.8. Anestezi altındaki sıçanların recumbency pozisyonunda sabitlenmesi



Şekil 2.9. Sıçanlarda ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik incelemede sol ventrikülün aşağıda adı geçen M-mod ölçümleri yapıldı. İncelenen parametreler şunlardır: IVSD (intraventricular septum in diastole, diastolde intraventriküler septum), IVSS (intraventricular septum in sistole,



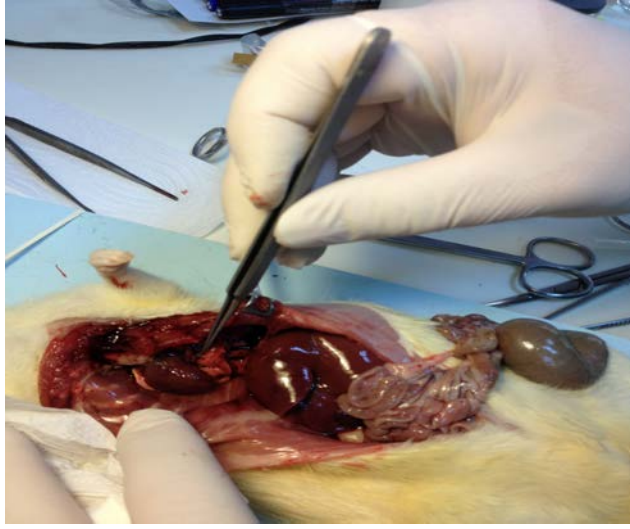
sistolde intraventriküler septum), LVIDS (left ventricular internal diameter in sistole, sol ventrikülün sistoldeki internal çapı), LVIDD (left ventricular internal diameter in diastole, sol ventrikülün diyastoldeki internal çapı), LVPWD (left ventricular posterior wall thickness in diastole, sol ventrikülün diyastoldeki arka duvar kalınlığı), LVPWS (left ventricular posterior wall thickness in sistole, sol ventrikülün sistoldeki arka duvar kalınlığı), EF (ejection fraction, ejeksiyon fraksiyonu), FS (fractional shortening, fraksiyonel kısalma), AO (aorta diameter, aort çapı), LA (left atrium, sol atrium)

### 2.2.6. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması ve Patolojik İnceleme

Ekokardiyografik inceleme sonrasında anestezi altındaki sıçanlardan 5 ml toraksa ince uçlu iğne ile girilerek intrakardiyak kan örnekleri alındı (Şekil 2.10). Daha sonra dokuların alınması için ilk önce anestezi altındaki sıçanlara tüm kanı boşaltma yöntemiyle ötenazi yapıldı ve sırasıyla tüm kalp ve torasik aortaları alınarak %10'luk formaldehit içeren tüplere fikse edildi (Şekil 2.11). Patolojik değerlendirme amacıyla fiksasyon için kalp ve aorta örnekleri en az 24 saat olacak şekilde, %10'luk tamponlu formaldehit içinde bekletildi. Fiksasyonun ardından, rutin "overnight" işlemi ile dokular parafinize edildi. Parafinize dokulardan, 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen eozin ile boyandı. Değerlendirme deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobu (Nikon, E-600, Tokyo, Japonya) altında yapıldı.



**Şekil 2.10.** İntrakardiyak kan alımı



**Şekil 2.11.** Doku örnekleri alımı

## **2.2.7. Kan Örneklerinde Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçülmesi**

### **2.2.7.1. Örneklerin Hazırlanması**

İntrakardiyak olarak alınan kan numuneleri 1500g'da 10 dakika boyunca santrifüje 4ml lik sitartlı tüplerde +4 °C plazma ve eritrositlerine ayrıldı. Eritrosit örnekleri 3 kez soğuk serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 4 kat hacimde distile su eklemek suretiyle hemolize edildi. Hemolize edilmiş eritrositler ölçüm için -80 °C'de saklandı.

### **2.2.7.2. Biyokimyasal Analiz**

Öncelikle hemolizat protein içeriği sığır serum albümini standart olarak kullanılmak suretiyle lowry yöntemi ile ölçüldü (Lowry ve ark., 1951).



Lipid peroksidasyon düzeyleri tiyobarbitürik asit ile (TBA) reaksiyonu ile Ohkawa metodu kullanılarak ölçüldü (Ohkawa ve ark.,1979, Aydın ve ark., 2001, Buege ve Aust, 1978). Bu metod TBA'in malondialdehit (MDA) 535 nm'de reaksiyonu sonucu oluşan rengin spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır. Bu amaçla, her santrifüj tüpünde 0.5 ml hemolizata 2.5 ml of 100 g/l triklorasetik asit solüsyonu eklenerek 15 dakika süre ile kaynar su içerisinde bekletildi. Karışım soğutulularak 10 dakika boyunca 1000 g'de santrifüje edildi. Solüsyon soğutulularak absorbansı spektrofotometrede ölçüldü (Helios, Epsilon, USA). MDA düzeyleri MDA mmol/g protein şeklinde ifade edildi.

Süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesi Sun'ın nitroblue tetrazolium methoduyla ölçüldü (Sun ve ark., 1988, Marklund S ve Marklund Y., 1988). 10 ml izotonik salin içerisinde çözülmüş 10 mg sığır karaciğeri Cu,Zn-SOD'ı içeren stock solüsyonu 600 mg/l distile su içerisinde dilue edilerek ölçümde kullanıldı. SOD ölçüm kiti içerisinde şu maddeleri içermektedir: 80 ml 0.3 mmol/l ksantin solüsyonu, 40 ml 0.6 mmol/l etilendiamintetraasetik asit (EDTA) solüsyonu, 40 ml 150 mmol/l NBT solüsyonu, 24 ml of 400 mmol/l Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solüsyonu ve 12 ml sığır serum albumin. Örneklerle enzim aktivite ölçümünden önce etanol-kloroform (62.5/37.5%) ekstraksiyonu uygulandı. Kısaca, 400 ml soğuk etanol-kloroform karışımı 250 ml'lik örnekle karıştırıldı. 30 saniye vorteksleme ve 5 dakikalık 4°C'de 3000 g santrifüj sonrası üstte kalan sıvı katman alındı. Alınan hemolizat 100 kez dilue edildi ve 0.5 ml'si alınarak 2.5 ml SOD ölçüm kiti eklemek suretiyle ölçüm yapıldı. NBT, O<sub>2</sub>- kullanılarak blue formazana 560 nm'de güçlü absorbansa redüklendi. NBT redüksiyonunu %50 oranda inhibe eden SOD miktarı bir ünite (U) olarak kabul edildi. Hesaplanan SOD aktivitesi U/g protein şeklinde ifade edildi.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi Paglia&Valentine tarafından tanımlanan yöntemle ölçüldü (Paglia ve Valentine.,1967). Bu yöntemde GSH-Px aktivitesi nikotinadeninükleotidfosfatın (NADPH) glutasyon redüktaz ile oksitlenmesine kenetlidir. NADPH'nin oksidasyonu spektrofotometrik olarak 37°C'de 340 nm de takip edildi. Reaksiyon karışımında 50 mmol potasyum fosfat tamponu (pH 7). 1 mmol EDTA, 1 mmol NaN<sub>3</sub>, 0.2 mmol NADPH, 1 mmol

glutasyonve 1 U/ml of glutasyon redüktaz bulunmaktaydı. 340 nm'deki absorban 5 dakikada ölçüldü. Aktivite dakikada oksidize mmol NADPH konsantrasyonun eğimi olarak hesaplandı. GSH-Px aktivitesi U/g protein seklinde ifade edildi.

### **2.2.8. İstatistiksel Değerlendirme Kriterleri**

Ölçülen vücut ağırlıkları, lökomotor aktivite değerleri, kas gücü ölçümleri (latans ve skor), ekokardiyografik parametreler (IVSD, IVSS, LVIDS, LVIDD, LVPWD, LVPWS, EF, FS, AO ve LA) ve oksidatif stres parametreleri (MDA, SOD, GSHPx) ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak ifade edilmişlerdir. Gruplar arası karşılaştırma tek yönlü ANOVA testini takiben post hoc çoklu karşılaştırma testlerinden olan Scheffe testi ile yapılmıştır.  $P<0.05$  aradaki farkın anlamlılığı için yeterli kabul edilmiştir.

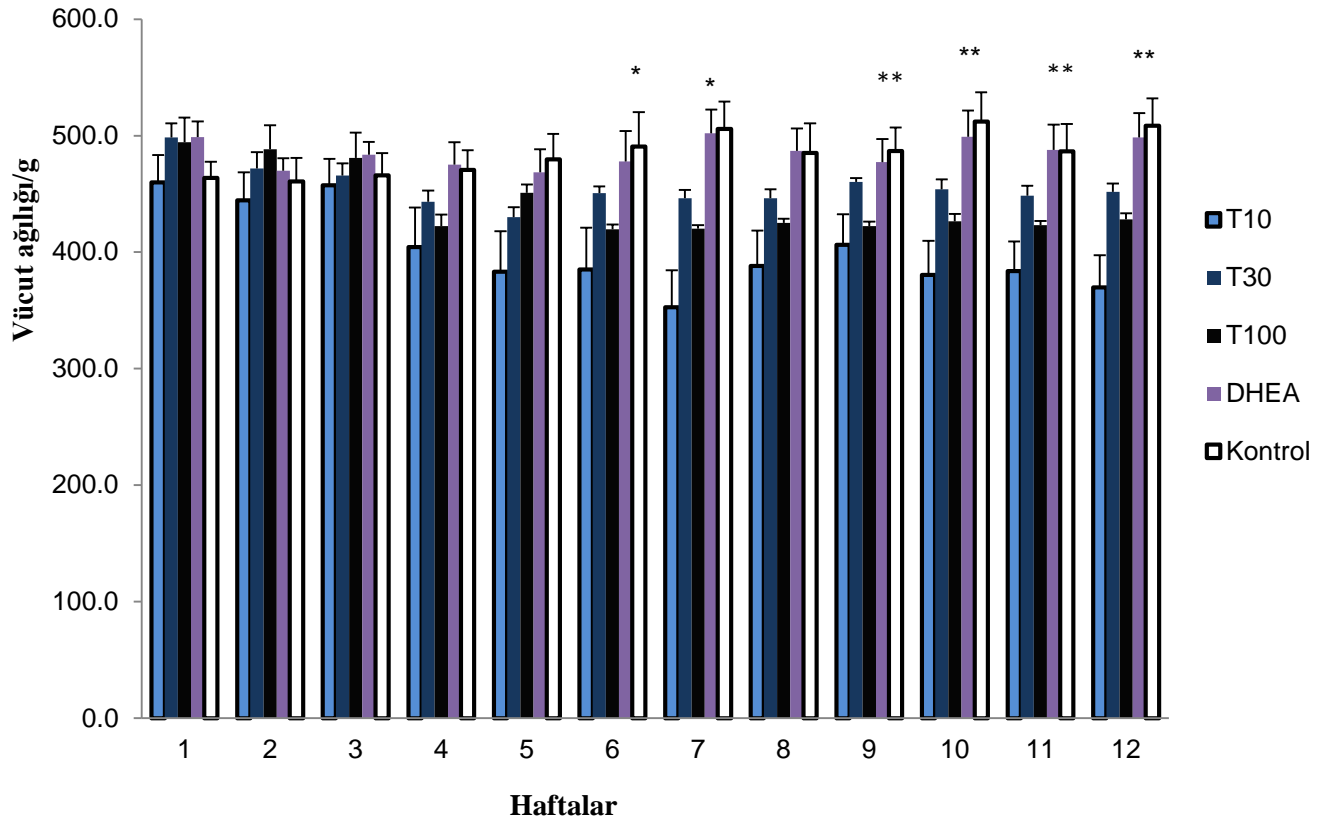
### 3. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 50 adet sıçanda haftalık olarak ağırlık ölçümleri yapılmış, başlangıçta (0.gün), 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite ve kas güçleri ölçülmüştür. Ayrıca 14. ve 90. günlerde ekokardiyografik inceleme yapıldıktan sonra patolojik inceleme için dokular alınmıştır. Çalışmanın sonunda oksidatif stres parametrelerini ölçmek amacıyla intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır. Çalışma boyunca, DHEA ve T100 grubundan ve bir hayvan çalışmanın 14. gününde anestezi maddelerin enjeksiyonu sırasında ex olmuştur. T100 ve T10 grubundan birer hayvan ise çalışmanın birinci haftasının sonunda kafeslerinde ölü bulunmuşlardır.

#### 3.1. Sıçanlarda Vücut Ağırlığı Artışının Değerlendirilmesi

Deney gruplarında çalışma boyunca ölçülen vücut ağırlıklarının zamana göre değişimi Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

Başlangıç ve takiben her hafta yapılan ağırlık ölçümlerine göre başlangıçta deney grupları arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi. Ancak, 6. hafta sonunda T10 grubunun (testosteron 10mg/kg) ortalama vücut ağırlığının kontrol ve DHEA grupları ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). 7.hafta sonunda da T10 grubunun ortalama vücut ağırlığı DHEA grubuna göre daha düşüktü ( $p<0.05$ ). 8.haftada deney gruplarının vücut ağırlıkları arasında herhangi bir fark gözlenmezken, 9., 10.,11. ve 12. haftalarda T10 ortalama vücut ağırlığı kontrol ve DHEA grubuna göre daha düşüktü ( $p<0.05$ ).



**Şekil 3.1.** Sıçanlarda vücut ağırlığı artışlarının haftalık ölçümlere göre değişimi

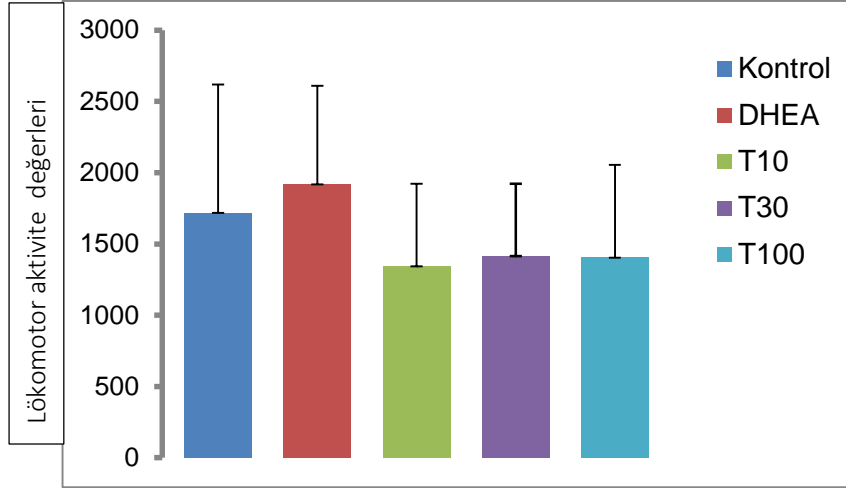
\*  $p < 0.05$  T10 grubu ile karşılaştırıldığında

### 3.2. Sıçanlarda Lökomotor Aktivite Ölçümü

Deney grupları arasında başlangıç, 14. ve 90. günlerde ölçülen lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırması yapılmıştır.

#### 3.2.1. Başlangıç Günü Lökomotor Ölçüm Sonuçları

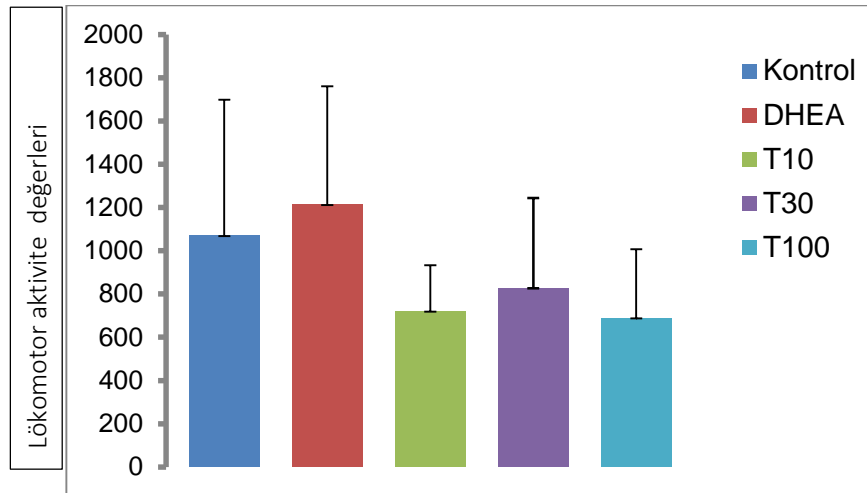
Deney grupları arasında başlangıç lökomotor aktivite değerleri açısından herhangi bir fark gözlenmedi (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

### 3.2.2. 14. Gün Lökomotor Ölçüm Sonuçları

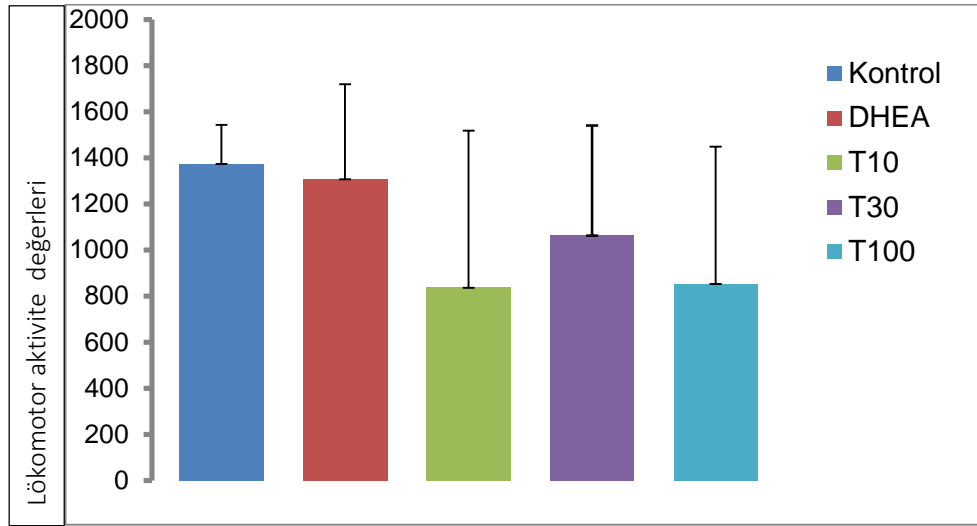
14. gün sonunda yapılan lökomotor aktivite ölçümleri açısından gruplar arasında bir fark bulunamadı (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Çalışmanın 14. gününde gruplar arasında lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

### 3.2.3. 90. Gün Lökomotor Ölçüm Sonuçları

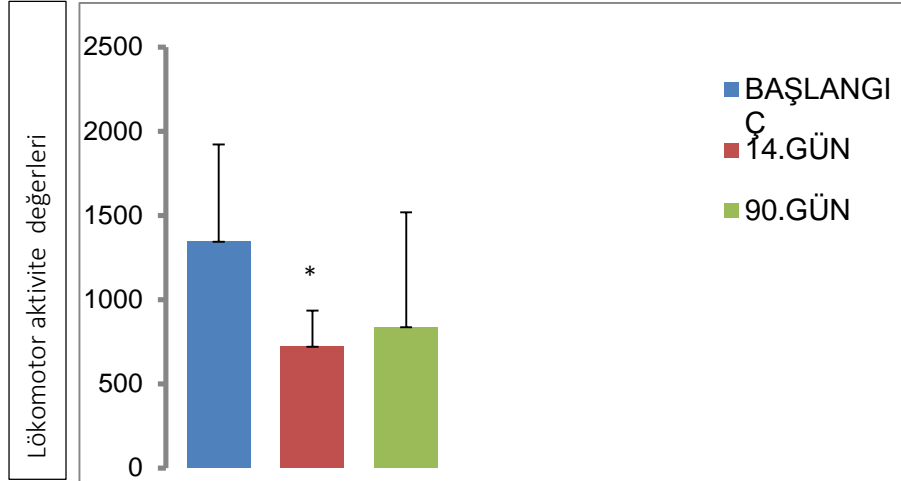
90.gün sonunda yapılan lökomotor aktivite ölçümleri açısından gruplar arasında bir fark bulunamadı (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4.** Çalışmanın 90. gününde gruplar arasında lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

### 3.2.4. T10 grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması

T10 grubunun başlangıç lökomotor aktivite değerleri 14. ve 90. günler ile karşılaştırıldığında 14. günde anlamlı olmak üzere ( $p < 0.05$ ) lökomotor aktivitelerinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 3.5).

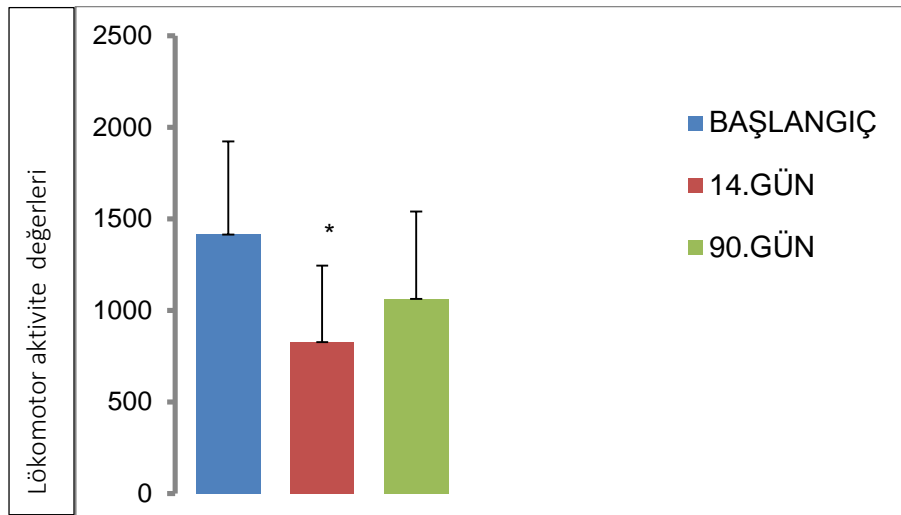


**Şekil 3.5.** T10 grubunda başlangıç, 14. ve 90.günlerde lokomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

\*  $p < 0.05$  başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

### 3.2.5. T30 Grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lokomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması

Testosteron 30mg/ kg (T30) grubunun başlangıç lokomotor aktivite değerleri 14. ve 90. günler ile karşılaştırıldığında 14. günde anlamlı olmak üzere ( $p < 0.05$ ) lokomotor aktivitelerinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 3.6).

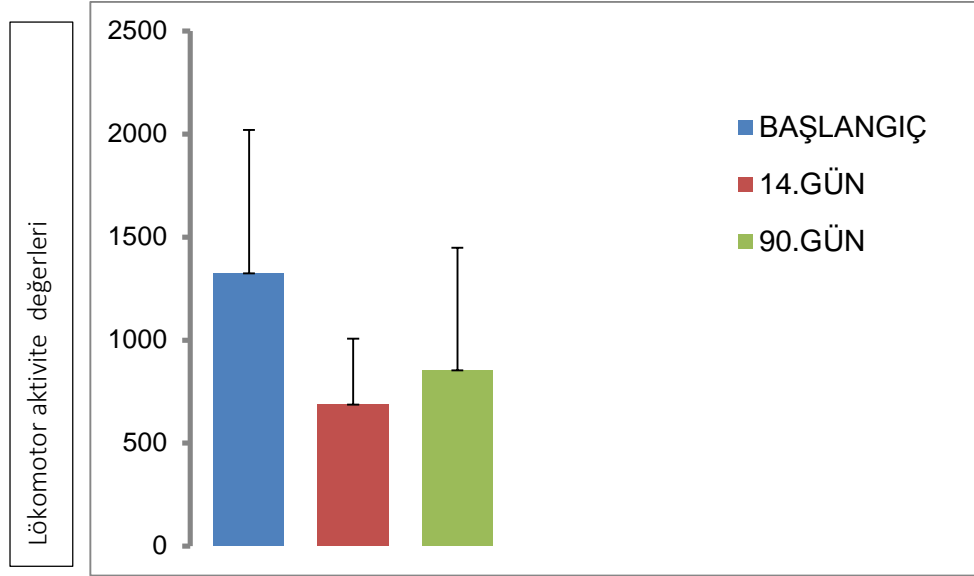


**Şekil 3.6.** T30 grubunda başlangıç, 14. ve 90. günlerde lokomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

\*  $p < 0.05$  başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında.

### 3.2.6. T100 Grubunun Başlangıç, 14. ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması

T100 grubunun başlangıç lökomotor aktivite değerleri 14. ve 90. günler ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.7).

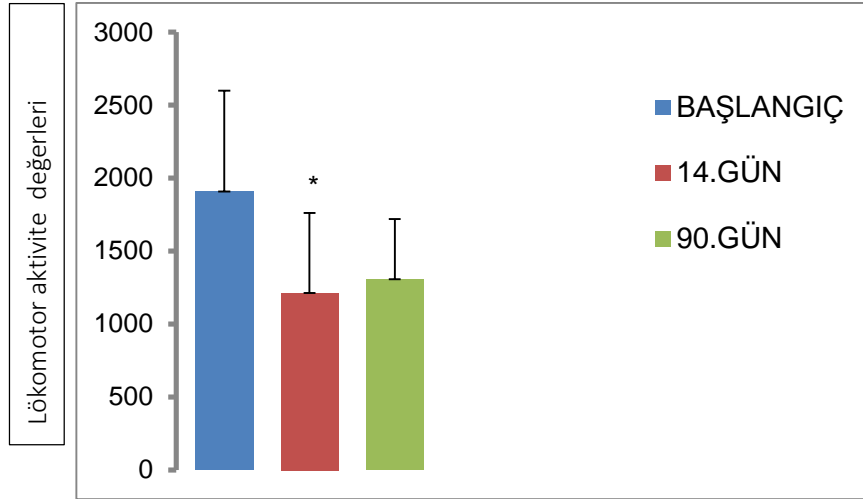


Şekil 3.7. T100 grubunda başlangıç, 14. ve 90. Günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

### 3.2.7. DHEA Grubunun Başlangıç, 14. ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması

DHEA grubunun başlangıç lökomotor aktivite değerleri 14. ve 90. günler ile karşılaştırıldığında 14. günde anlamlı olmak üzere ( $p < 0.05$ ) lökomotor aktivitelerinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 3.8).



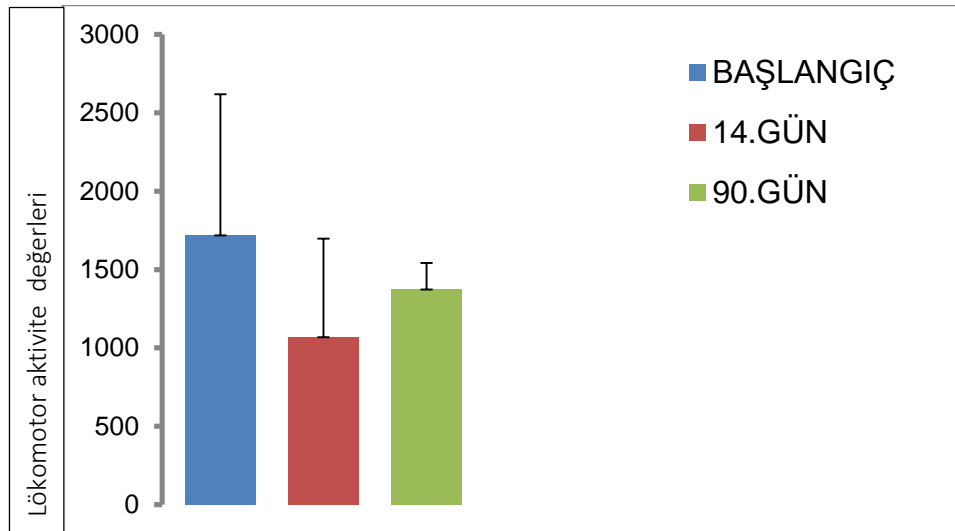


**Şekil 3.8.** DHEA grubunda başlangıç, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

\*  $p < 0.05$  başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında.

### 3.2.8. Kontrol Grubunun Başlangıç, 14 ve 90. Gün Lökomotor Aktivite Değerlerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunun başlangıç lökomotor aktivite değerleri 14. ve 90. günler ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 3.9).



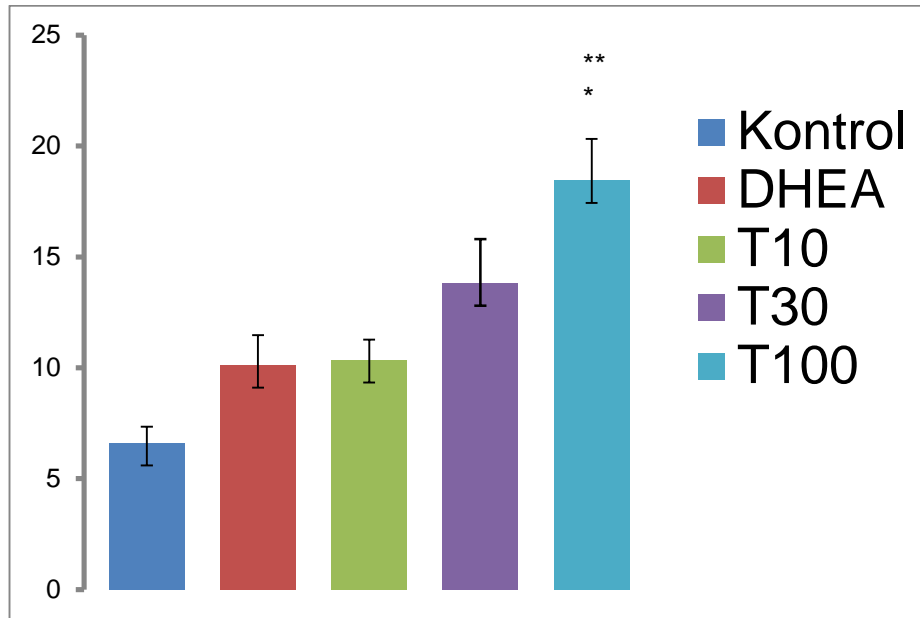
**Şekil 3.9.** Kontrol grubunda başlangıç, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite değerlerinin karşılaştırılması

### 3.3. Sıçanlarda Kas Gücü Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Deney grupları arasında başlangıç, 14. ve 90.günlerde ölçülen kas gücü değerlerinin ip üzerinde durma süresi ve skor olarak karşılaştırması yapılmıştır.

#### 3.3.1. 14. Gün Kas Gücü Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

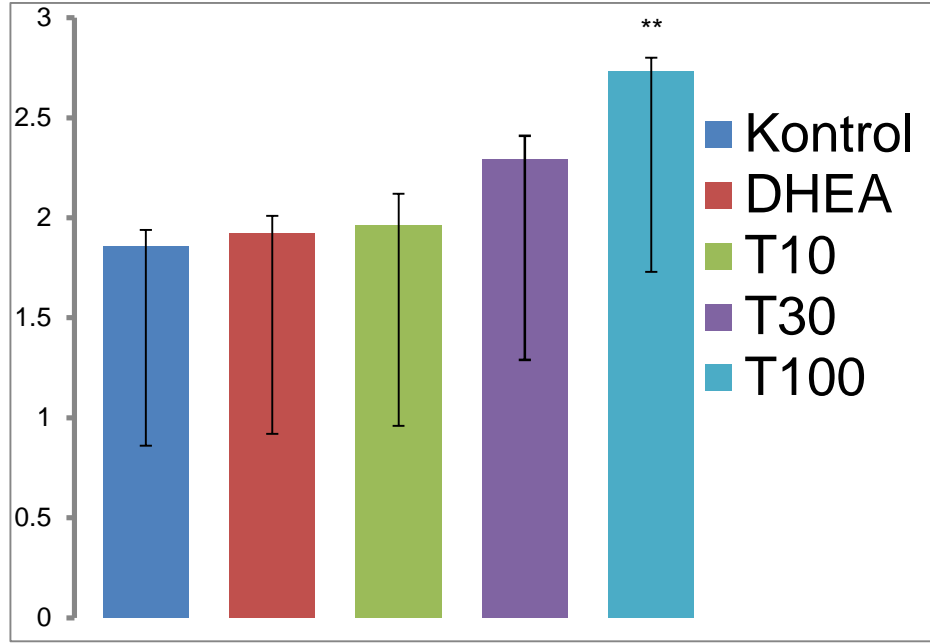
14.günde deney grupları arasında kasgücü ölçümlerinin karşılaştırılması sonucunda T100 grubunun ipe asılı kalma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğu gözlemlendi ( $p<0.01$ ). T100 grubunun ipe asılı kalma süresi DHEA ve T10 grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzundu ( $p<0.05$ , Şekil 3.10). Ayrıca deney grupları arasında ipe asılı kalma süresi ve üçüncü ekstremiteler ile ipe tutunma durumu puanlandırıldığında, T100 grubunun puanının kontrole göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.01$ ). Buna ilaveten, T100 grubunun puanı DHEA ve T10 grubundan da anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0.01$ , Şekil 3.11).



**Şekil 3.10.** 14. Günde ipe asılı kalma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması

\*  $p<0.05$ , DHEA ve T10 grubu ile karşılaştırıldığında,

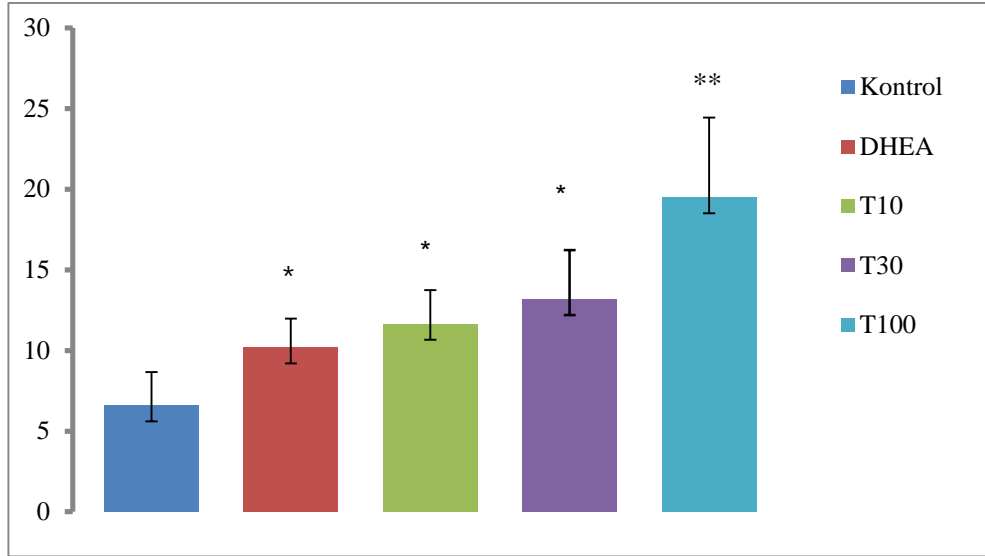
\*\*  $p<0.01$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.



**Şekil 3.11.** 14.günde ipe asılı kalma puanlarının gruplar arası karşılaştırılması  
 \*\*  $p < 0.01$  kontrol, DHEA ve T10 grupları ile karşılaştırıldığında.

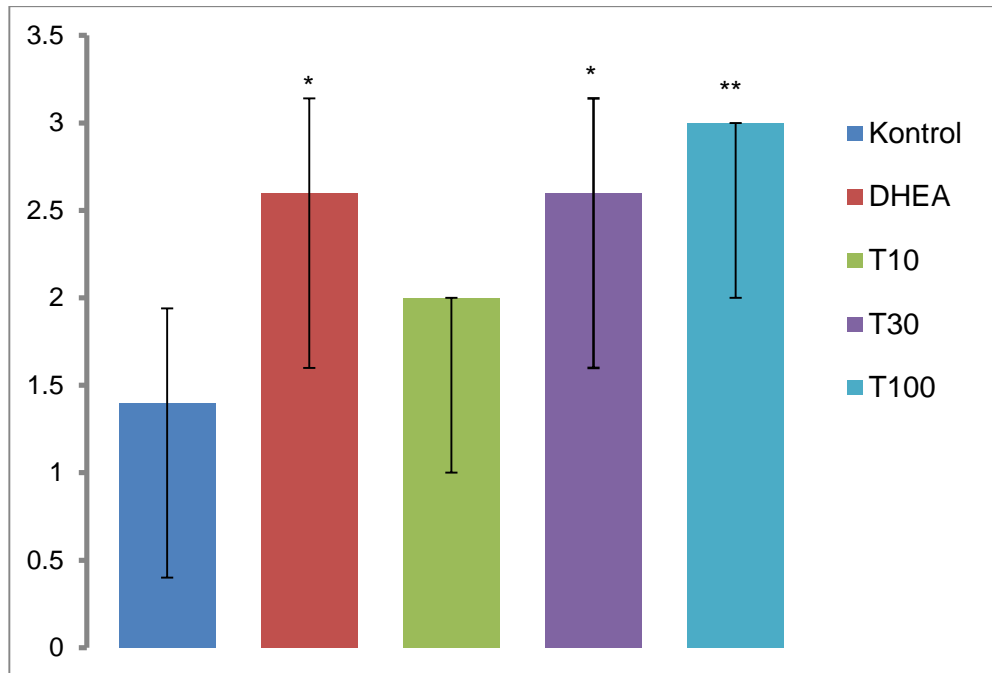
### 3.3.2. 90. Gün Kasgücü Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

90. günde deney grupları arasında kasgücü ölçümlerinin karşılaştırılması sonucunda T100 grubunun ipe asılı kalma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğu gözlemlendi ( $p < 0.01$ ). Buna ek olarak, T30 ve DHEA gruplarının da ipe asılı kalma süresinin de kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ , Şekil 3.12). Ayrıca deney grupları arasında ipe asılı kalma süresi ve üçüncü ekstremite ile ipe tutunma durumu puanlandığında, T100 grubunun puanının kontrole göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0.01$ ). Buna ilaveten, DHEA ve T30 gruplarının puanları kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.05$ , Şekil 3.13).



**Şekil 3.12.** 90. gün kas gücü latans ölçüm sonuçları

\*  $p < 0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ,  
 \*\* $p < 0.01$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.



**Şekil 3.13.** 90. gün kas gücü puanları ölçüm sonucu

\*  $p < 0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,  
 \*\*  $p < 0.01$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

### 3.4. Sıçanlarda 14. Gün ve 90. Günlerde Yapılan Ekokardiyografik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

#### 3.4.1. 14. Gün Ekokardiyografik Değerlendirme Sonuçları

TES 30 mg/100 g ve 100 mg/100 g dozları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventriküler posterior duvar kalınlığını anlamlı derecede artırdı ( $p<0.01$ ). TES, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmayı hafif ve istatistiksel olarak anlamsız derecede artırdı. DHEA ise sol ventriküler posterior duvar kalınlığını, ejeksiyon fraksiyonunu ve fraksiyonel kısalmayı hafifçe ve istatistiksel olarak anlamsız derecede artırdı (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** 14. Günde TES ve DHEA uygulamasının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
<b>Parametre</b>	<i>TES 100mg/100g</i>	<i>TES 30mg/100g</i>	<i>TES 10mg/100g</i>	<i>DHEA</i>	<i>KONTROL</i>
<b>Ejeksiyon fraksiyonu</b>	75.25±2.51	71.90±2.49	73.33±2.76	65.66±1.50	68.20±1.52
<b>Fraksiyonel kısalma(%)</b>	39.75±2.49	37.20±2.12	38.77±2.05	32.44±0.98	33.80±1.88
<b>LVIDd (mm)</b>	6.85±0.28	6.50±0.15	7.05±0.41	6.64±0.04	6.58±0.22
<b>LVPWd(mm)</b>	2.57±0.13**	2.43±0.06**	2.22±0.10	2.25±0.10	1.91±0.05
<b>AO (mm)</b>	3.34±0.05	3.34±0.03	3.41±0.05*	3.31±0.02	3.17±0.03

Değerler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. \* $p<0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, \*\* $p<0.01$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. LVIDD (left ventricular internal diameter in diastole, sol ventrikülün diyastoldeki internal çapı), LVPWD (left ventricular posterior wall thickness in diastole, sol ventrikülün diyastoldeki arka duvar kalınlığı), AO (aorta diameter, aort çapı).

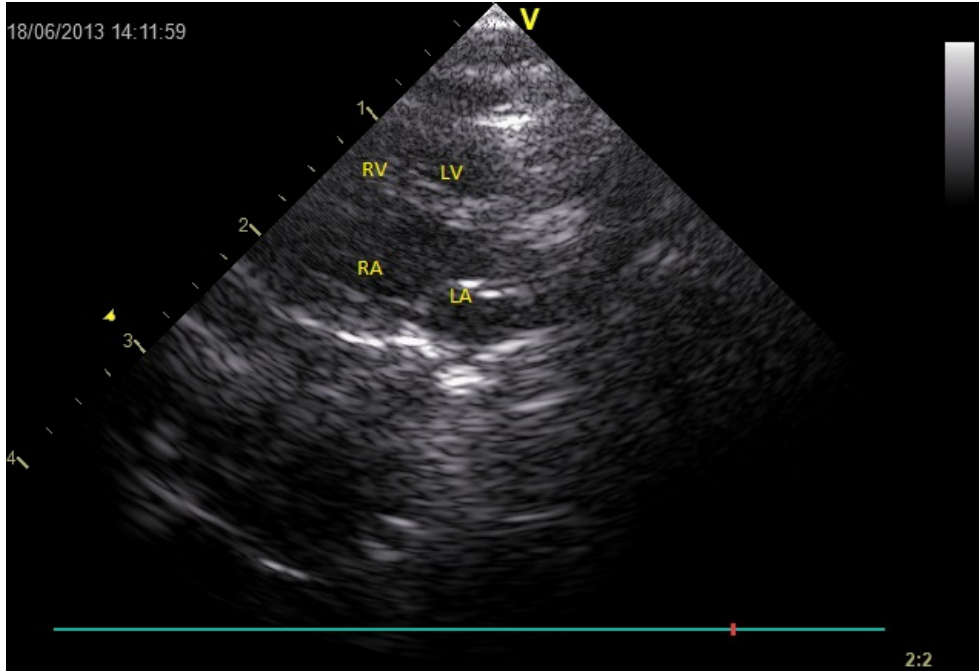
#### 3.4.2. 90. Gün Ekokardiyografik Değerlendirme Sonuçları

TES 30 mg/100g ve 100 mg/100g dozları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventriküler posterior duvar kalınlığını anlamlı derecede artırdı ( $p<0.05$ ). TES, (30mg/100g ve 100mg/100g) dozlarında ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmayı hafif ve istatistiksel olarak anlamsız derecede artırırken TES 10mg /100g grubunda fraksiyonel kısalma kontrol grubuna göre anlamlı derecede ( $p<0.01$ ) artmıştır (Tablo 3.2). DHEA ise sol ventriküler posterior duvar kalınlığını, ejeksiyon fraksiyonunu ve fraksiyonel kısalmayı hafifçe ve istatistiksel olarak anlamsız derecede artırdı. Çalışma gruplarında ölçülen ekokardiyografik parametreler (apikal dört oda görüntüleri ve M- mod ölçümleri) Şekil 29-36'da gösterilmiştir.

**Tablo 3.2.** 90. Günde TES ve DHEA uygulamasının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

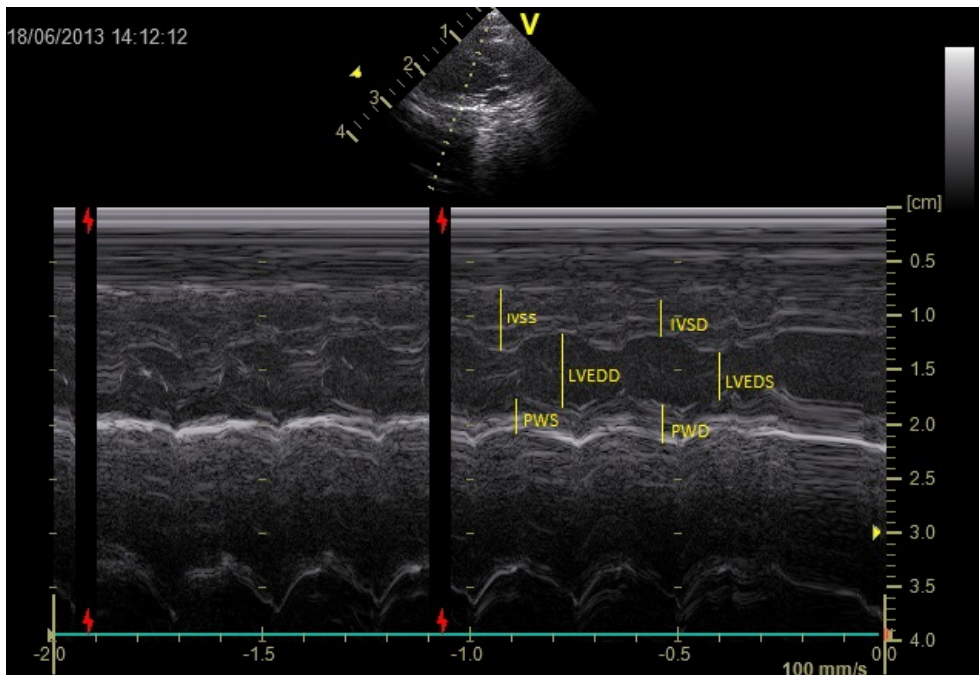
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>	<b>Grup 5</b>
<b>Parametre</b>	<i>TES</i> <i>100mg/100g</i>	<i>TES</i> <i>30mg/100g</i>	<i>TES 10mg/100g</i>	<i>DHEA</i>	<i>KONTROL</i>
<b>Ejeksiyon fraksiyonu</b>	72.25±1.43	70.60±1.88	76.33±4.33 #	64.00±1.89	67.80±1.68
<b>Fraksiyonel kısalma(%)</b>	36.00±0.81	36.20±1.15	42.00±3.05## **	32.40±0.81	33.00±0.70
<b>LVIDd (mm)</b>	6.78±0.37	6.56±0.09	6.39±0.63	6.66±0.05	6.60±0.21
<b>LVIDs(mm)</b>	4.28±0.14#	4.48±0.19	3.65±0.10##	5.11±0.19	4.46±0.11
<b>LVPWd(mm)</b>	2.50±0.12*	2.41±0.56*	2.00±0.11	2.34±0.10	1.93±0.07
<b>AO (mm)</b>	3.43±0.05*	3.39±0.03*	3.43±0.05*	3.31±0.03	3.23±0.02

Değerler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. \* $p<0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, #  $p<0.05$  DHEA grubu ile karşılaştırıldığında, \*\* $p<0.01$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ##  $p<0.01$  DHEA grubu ile karşılaştırıldığında. LVIDD (left ventricular internal diameter in diastole, sol ventrikülün diyastoldeki internal çapı), LVPWD (left ventricular posterior wall thickness in diastole, sol ventrikülün diyastoldeki arka duvar kalınlığı), AO (aorta diameter, aort çapı).



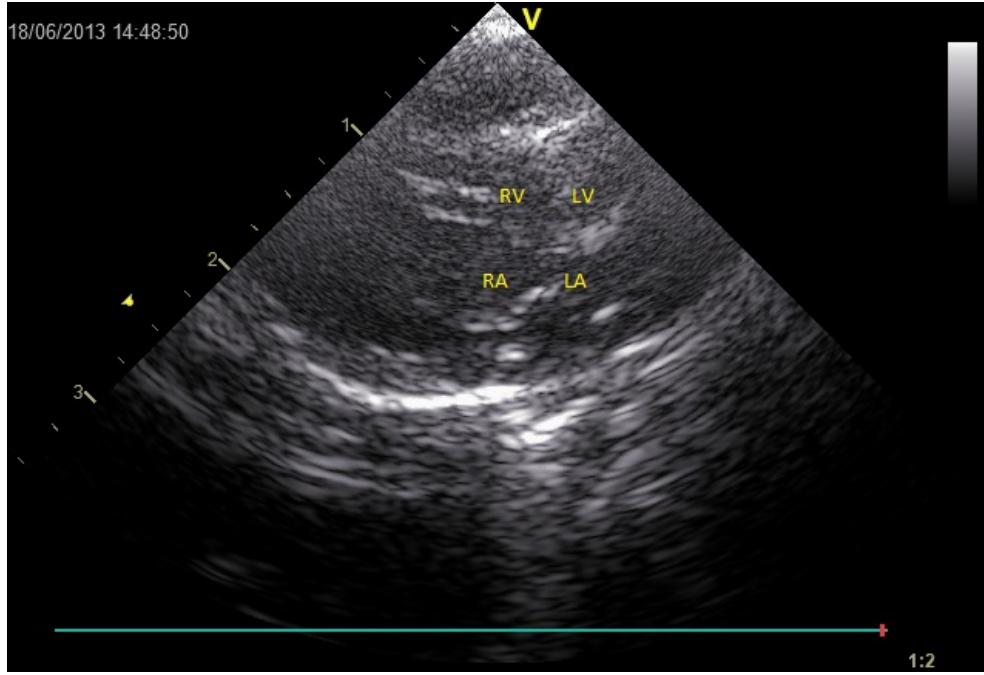
**Şekil 3.14.** DHEA grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi

(LA, sol atrium; LV, sol ventrikül; RA, sağ atrium, RV, sağ ventrikül).



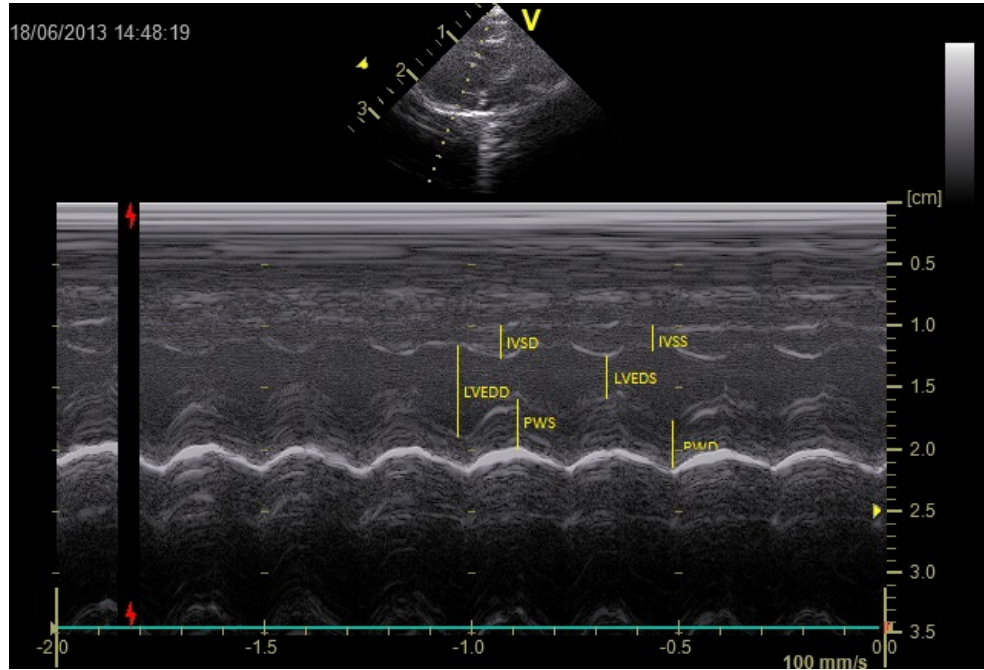
**Şekil 3.15.** DHEA grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi

(IVSD; interventricular septum in diastole(diastolde interventriküler septum); IVSS, interventricular septum in systole (sistolde interventriküler septum); LVEDD, left ventricular end diastolic diameter (sol ventrikülün diastole sonrası çapı); LVEDS, left ventricular end systolic diameter (sol ventrikülün sistol sonrası çapı); PWD, posterior wall in diastole (diastolde arka duvar kalınlığı); PWS, posterior wall in systole (sistolde arka duvar kalınlığı).



**Şekil 3.16.** T10 grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi

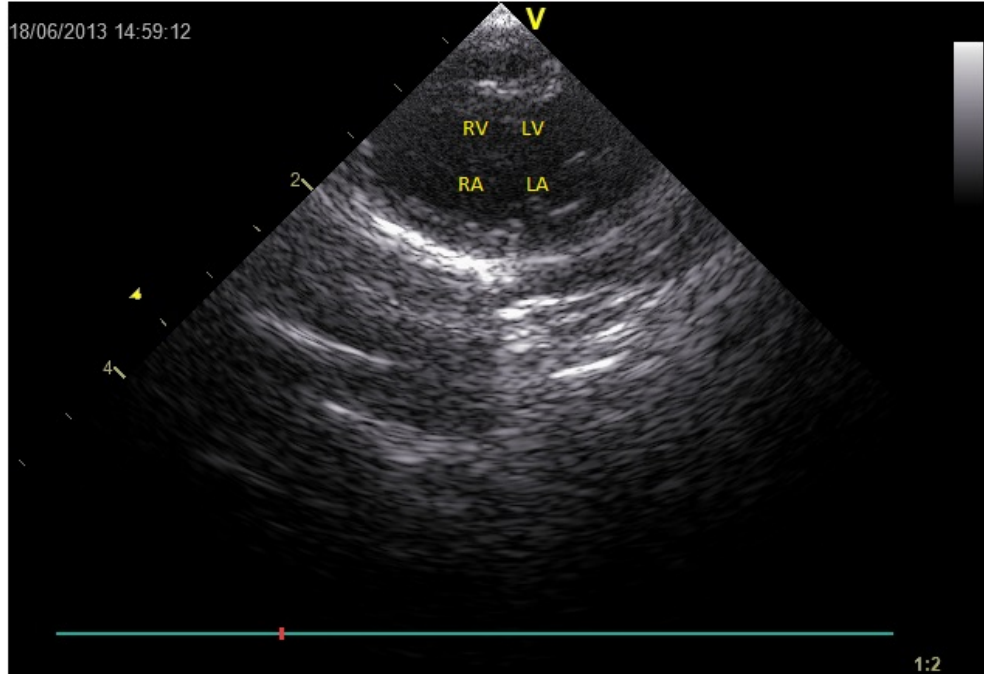
(LA, sol atrium; LV, sol ventrikül; RA, sağ atrium, RV, sağ ventrikül).



**Şekil 3.17.** T10 grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi

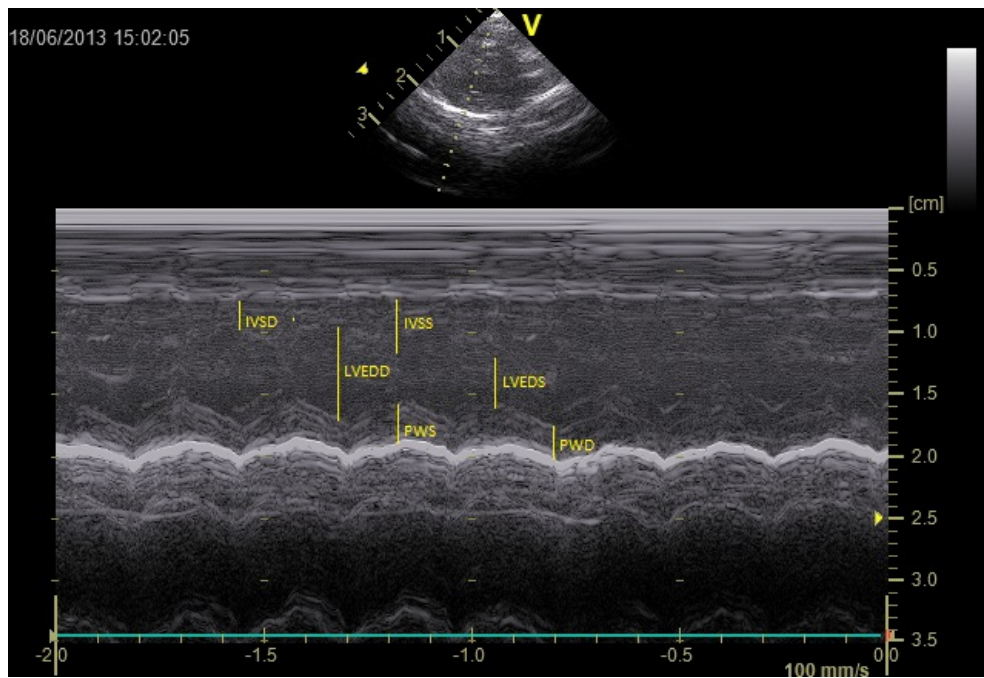
(IVSD; interventricular septum in diastole(diastolde interventriküler septum); IVSS, interventricular septum in systole (sistolde interventriküler septum); LVEDD, left ventricular end diastolic diameter (sol ventrikülün diastole sonrası çapı); LVEDS, left ventricular end systolic diameter (sol ventrikülün sistol sonrası çapı); PWD, posterior wall in diastole (diastolde arka duvar kalınlığı); PWS, posterior wall in systole (sistolde arka duvar kalınlığı)).





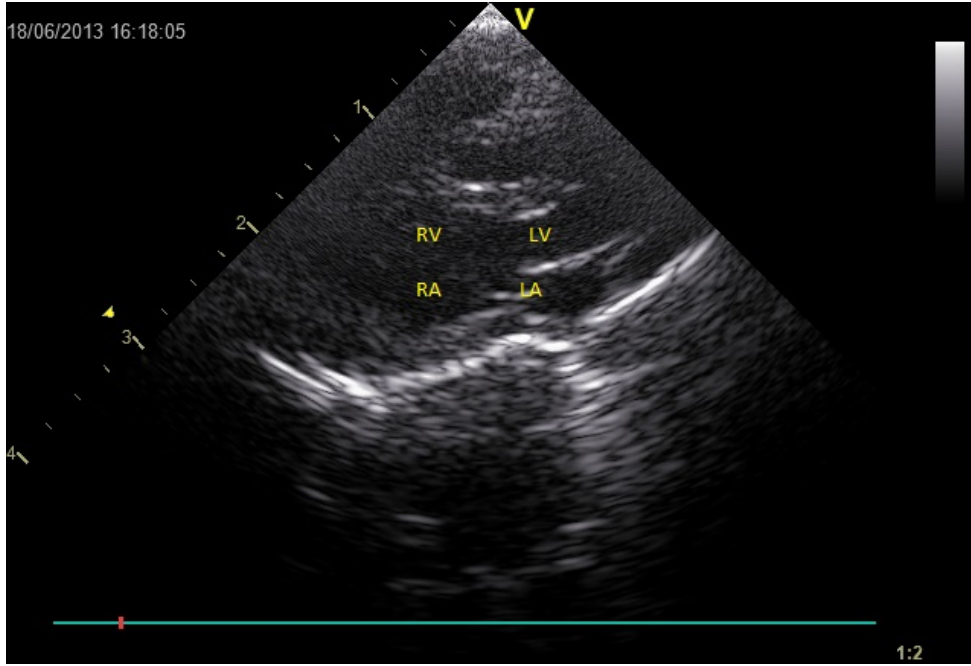
**Şekil 3.18.** T30 grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi

(LA, sol atrium; LV, sol ventrikül; RA, sağ atrium, RV, sağ ventrikül).



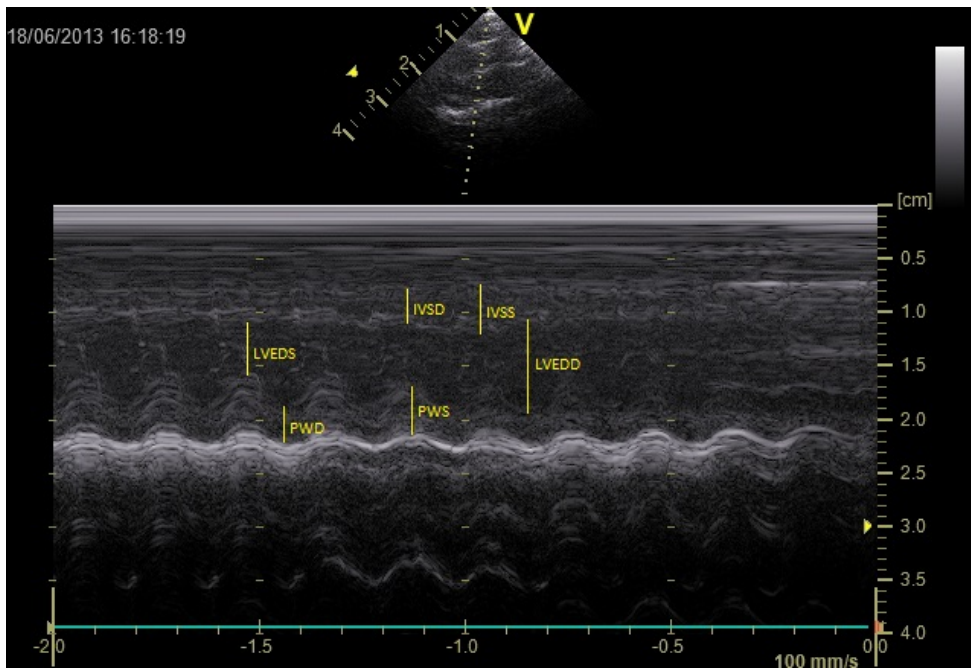
**Şekil 3.19.** T30 grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi

(IVSD; interventricular septum in diastole (diastolde interventriküler septum); IVSS, interventricular septum in systole (sistolde interventriküler septum); LVEDD, left ventricular end diastolic diameter (sol ventrikülün diastole sonrası çapı); LVEDS, left ventricular end systolic diameter (sol ventrikülün sistol sonrası çapı); PWD, posterior wall in diastole (diastolde arka duvar kalınlığı); PWS, posterior wall in systole (sistolde arka duvar kalınlığı)).



**Şekil 3.20.** T100 grubunda apikal dört oda görünümünde normal kalp yapılarının görüntülenmesi

(LA, sol atrium; LV, sol ventrikül; RA, sağ atrium, RV, sağ ventrikül).



**Şekil 3.21.** T100 grubunda ekokardiyografik parametrelerinin ölçülmesi: ardışık sikluslar boyunca sol ventrikül yapılarının hareketlerinin M-mode ölçülmesi

(IVSD; interventricular septum in diastole (diastolde interventriküler septum); IVSS, interventricular septum in systole (sistolde interventriküler septum); LVEDD, left ventricular end diastolic diameter (sol ventrikülün diastole sonrası çapı); LVEDS, left ventricular end systolic diameter (sol ventrikülün sistol sonrası çapı); PWD, posterior wall in diastole (diastolde arka duvar kalınlığı); PWS, posterior wall in systole (sistolde arka duvar kalınlığı)).

### 3.5. Sıçanlarda 14. Gün ve 90. Günlerde Yapılan Patolojik İncelemelerin Değerlendirilmesi

#### 3.5.1. Sıçanlarda 14. Günde Yapılan Patolojik İnceleme Sonuçları

Kontrol grubu sıçanlarda herhangi bir kardiyak lezyon gözlenmedi. Buna karşılık TES (100mg/100g) uygulanan sıçanlarda hücre nükleusunda şekil bozuklukları ve miyokard liflerinde disorganizasyonlar gözlemlendi. Ayrıca TES (100mg/100g) uygulanan sıçanlarda lökositik infiltrasyonlar olduğu görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T30 ve T10 gruplarında kardiyak lezyon gözlenmedi. DHEA uygulanan grupta da herhangi bir histolojik değişiklik saptanmadı. İncelenen torasik aort preparatlarında da herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmedi (Tablo 3.3).

**Tablo 3.3.** 14.gün patolojik inceleme sonuçları

Gruplar	Hayvan sayısı	Bozuk şekilli hücre çekirdeği	Dezorganize miyokardiyal lifler	Vasküler displazi	İnterstisyel fibroz	Endokardiyal fibroz	Lökositik infiltrasyon
Kontrol	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
TSA10	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
TSA30	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
TSA100	1	0	0	0	0	0	0
	2	X	0	0	0	0	X
	3	X	X	0	0	0	X
	4	0	X	0	0	0	0
DHEA	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

Değişikliklerin şiddeti semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. (0) değişiklik yok., (x) hafif değişiklik, (xx) orta değişiklik var.

### 3.5.2. Sıçanlarda 90. Günde Yapılan Patolojik İnceleme Sonuçları

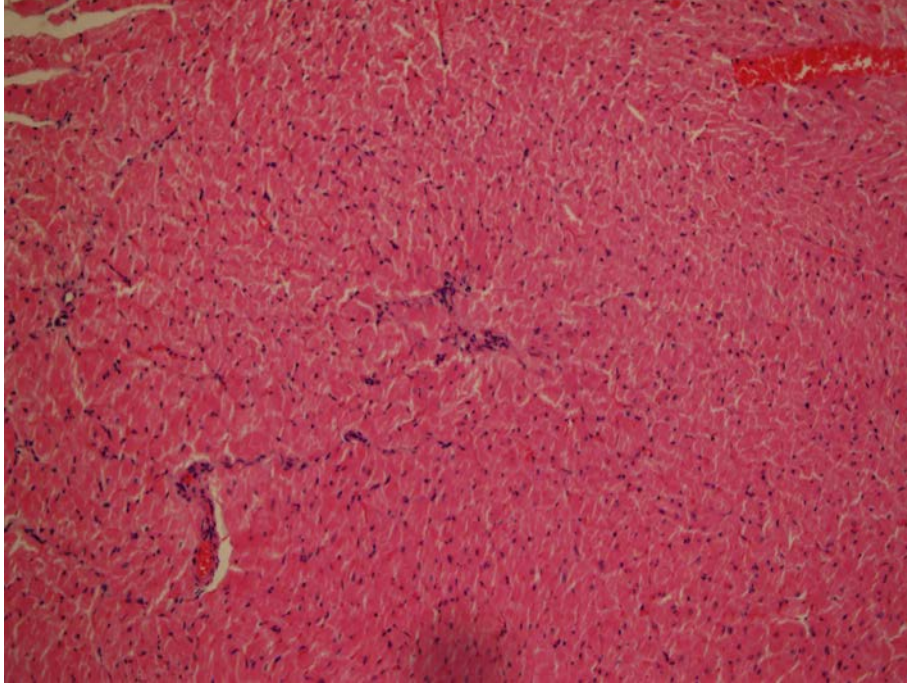
Subkronik uygulamalarda testosteronun tüm dozlarında ve DHEA'da orta derecede miyokardiyal lezyonlar (interstisiyel fibrozis, lökositik infiltrasyon, bozuk şekilli nükleus, disorganize miyokardiyal lifler) gözlemlendi (Tablo 3.4 ve Şekil 3.22-3.26). Torasik aorta preparatlarında ise testosteron ve DHEA'nun uygulamalarında herhangi bir histopatolojik değişiklik gözlenmedi (Şekil 3.27-3.28).

**Tablo 3.4.** 90. gün patolojik inceleme sonuçları

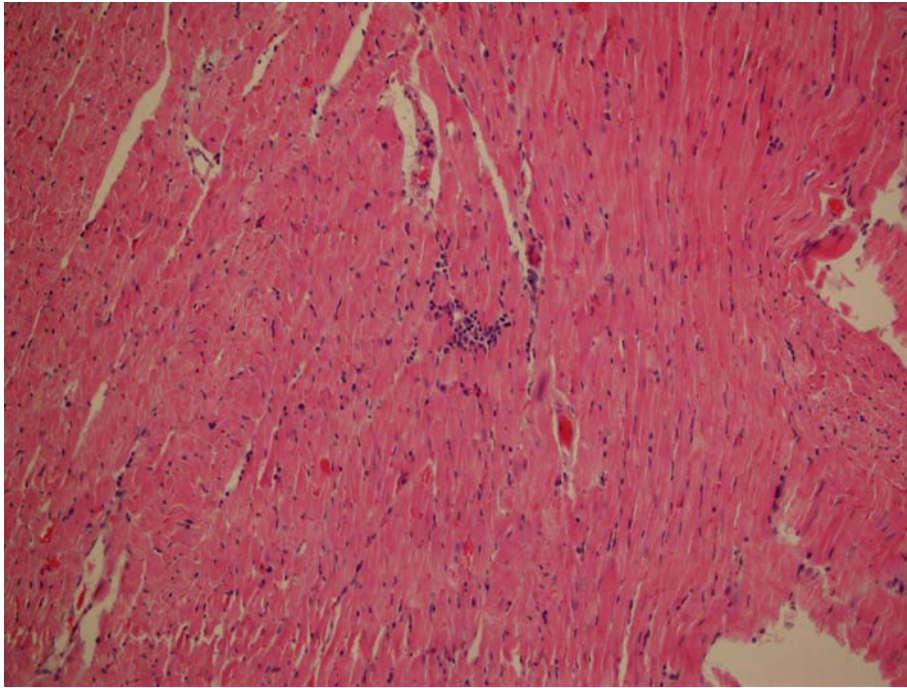
Gruplar	Hayvan sayısı	Bozuk şekilli hücre çekirdeği	Dezorganize miyokardiyal lifler	Vasküler displazi	İnterstisiyel fibroz	Endokardiyal fibroz	Lökositik infiltrasyon
Kontrol	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	X
	3	0	0	0	0	0	0
	4	X	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
TSA10	1	0	X	0	0	0	X
	2	X	0	0	0	0	X
	4	0	0	0	0	0	0
TSA30	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	X
	3	0	0	0	0	0	X
	4	0	0	0	0	0	X
	5	0	X	0	0	0	X
TSA100	1	0	0	0	0	0	0
	2	X	0	0	0	0	X
	3	X	X	0	0	0	X
	4	0	X	0	0	0	0
DHEA	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	XX
	5	0	0	0	0	0	0

Değişikliklerin şiddeti semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. (0) değişiklik yok., (x) hafif değişiklik, (xx) orta değişiklik var.

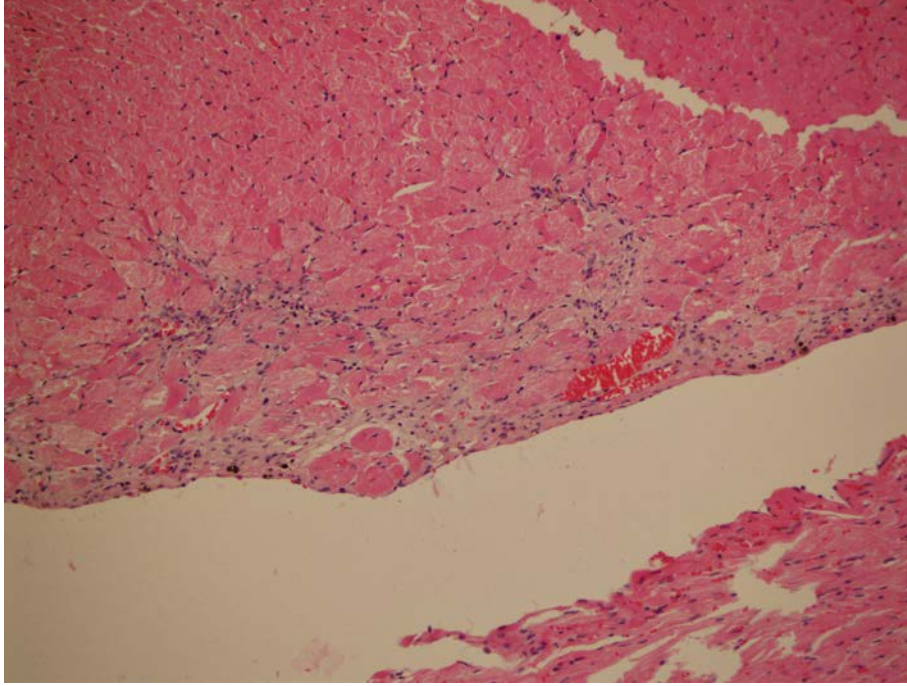




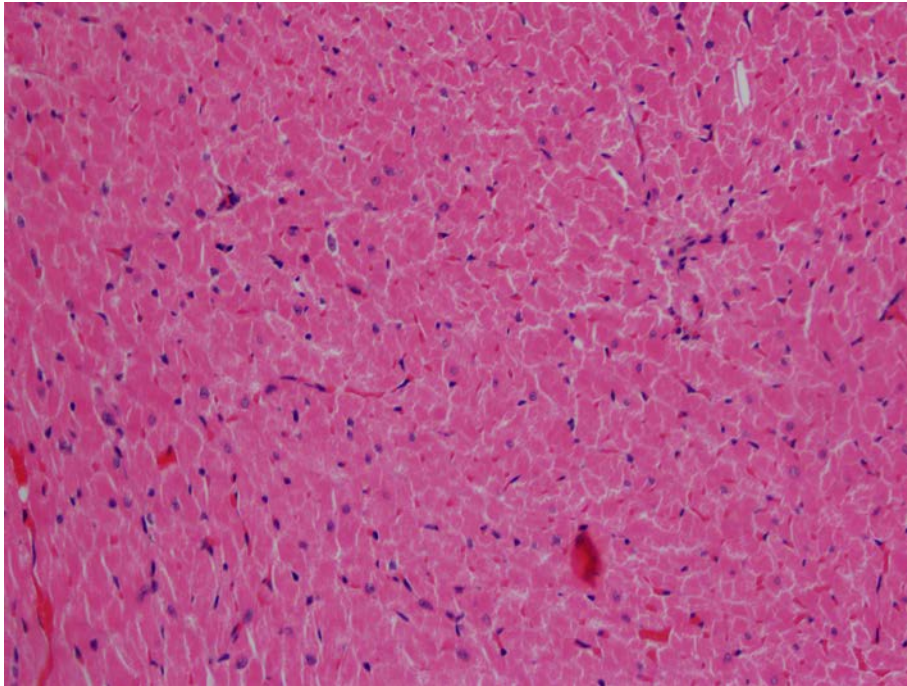
**Şekil 3.22.** 90. Günde T30 grubunda Sıçan kalp dokusunda hafif derecede fokal inflamatuvar reaksiyon (x200, HE)



**Şekil 3.23.** 90 günde T 100 grubunda Sıçan kalp dokusunda hafif derecede fokal inflamatuvar reaksiyon (x200, HE)

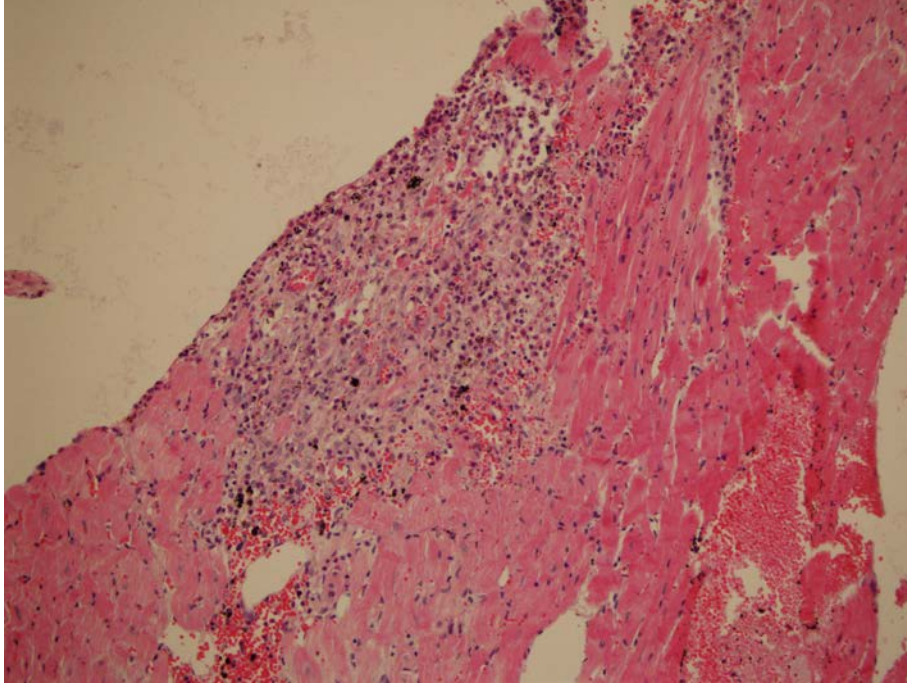


Şekil 3.24. 90. günde DHEA grubunda inflamasyon ve interstisyel fibrozis (x200, HE)

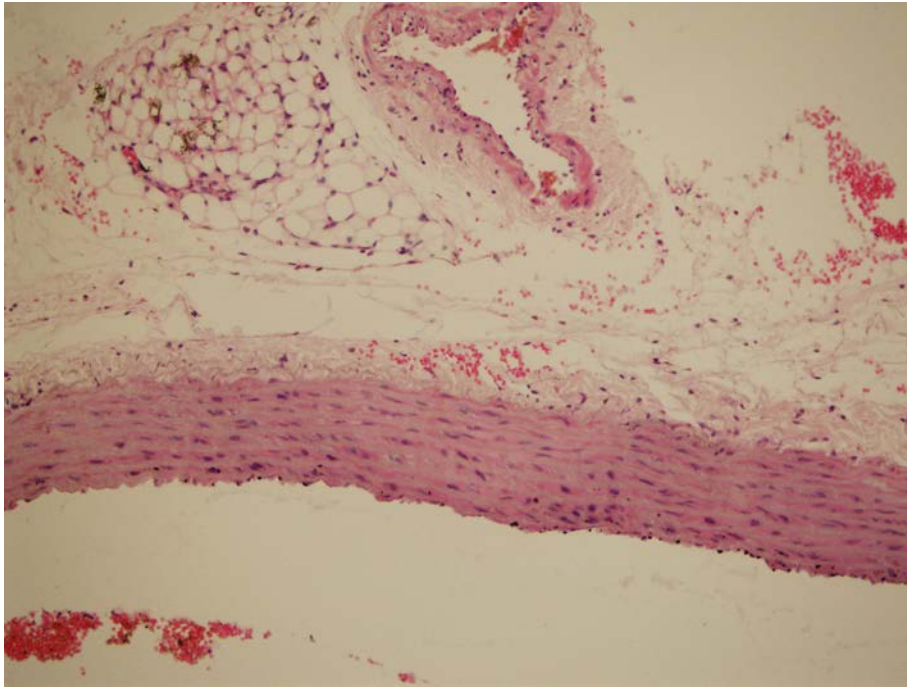


Şekil 3.25. 90. Günde T100 grubunda nükleusta şekil bozukluğu (x200, HE)

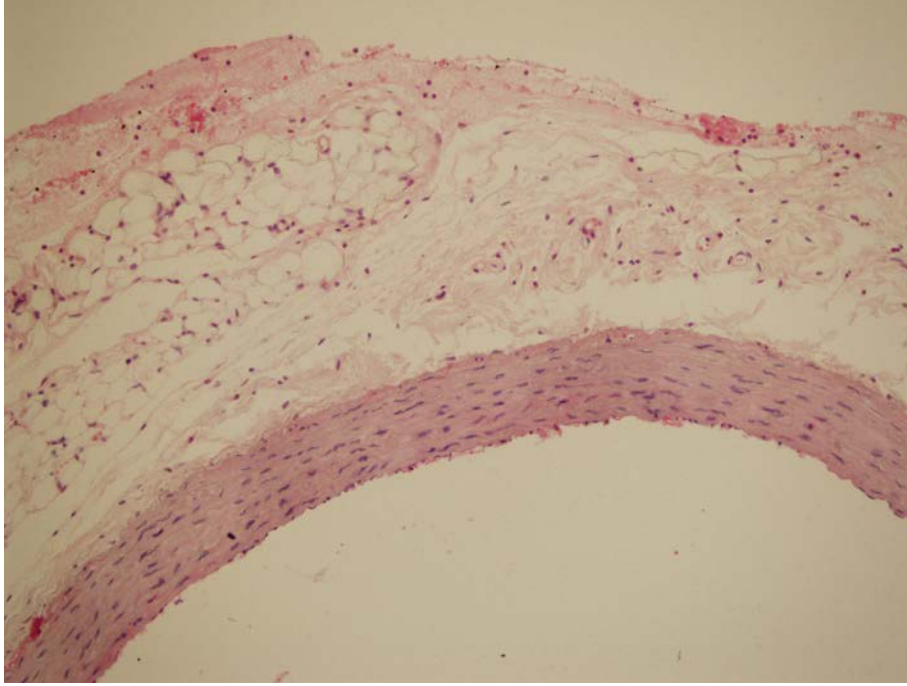




Şekil 3.26. 90.günde DHEA grubunda inflamasyon (x200, HE)



Şekil 3.27. T100 grubunda torasik aortanın normal histolojisi (x200, HE)



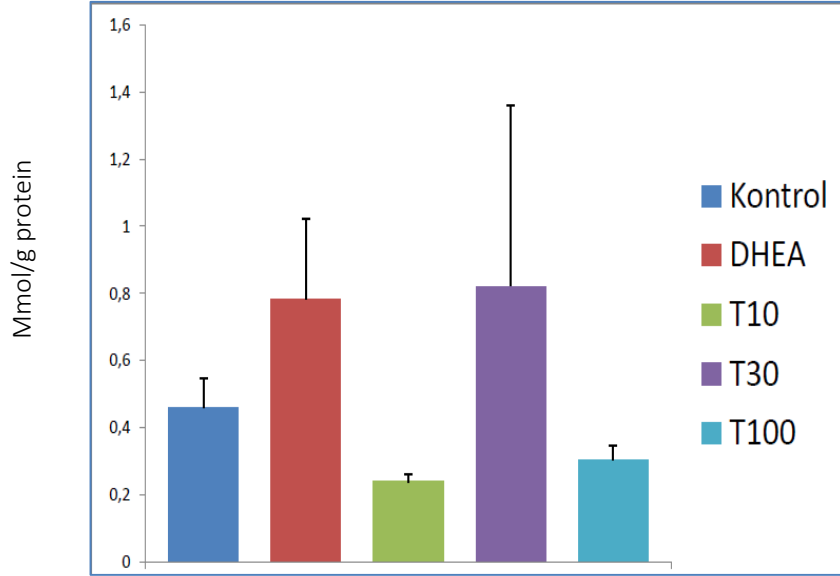
**Şekil 3.28.** 90.günde DHEA grubunda torasik aortanın normal histolojisi (x200, HE)

### **3.6. Sıçanlarda 90. Günde Ölçülen Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

#### **3.6.1. Malondialdehit Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DHEA uygulanan grupta MDA düzeylerinde artış gözlemlendi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TES 10mg/100g grubunda kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde hafif ve istatistiksel olarak anlamsız derecede azalma saptandı. T30 grubunda ise kontrole göre artış görüldü ancak bu artış anlamlı bulunamadı. T100 grubunda ise kontrol grubuna göre hafif istatistiksel olarak anlamsız derecede azalma olduğu görüldü (Şekil 3.29).

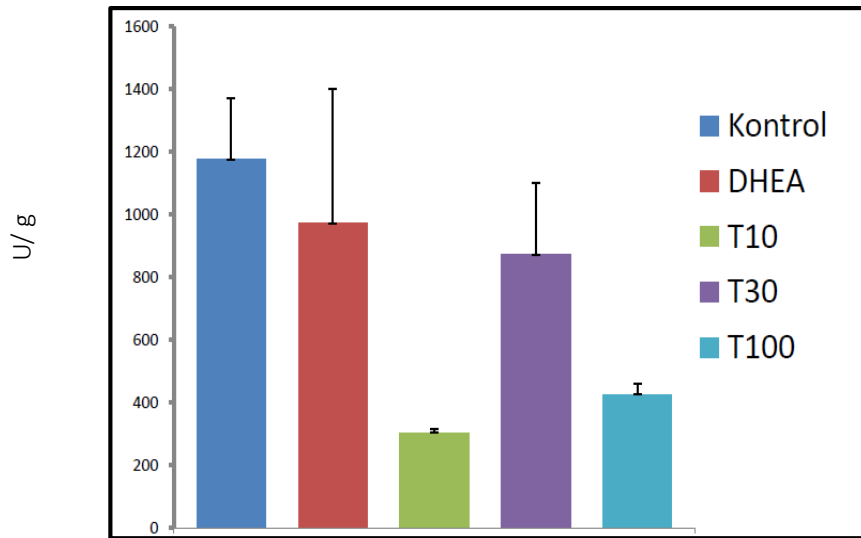




Şekil 3.29. MDA mmol/g protein

### 3.6.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) Düzeylerinin Karşılaştırılması

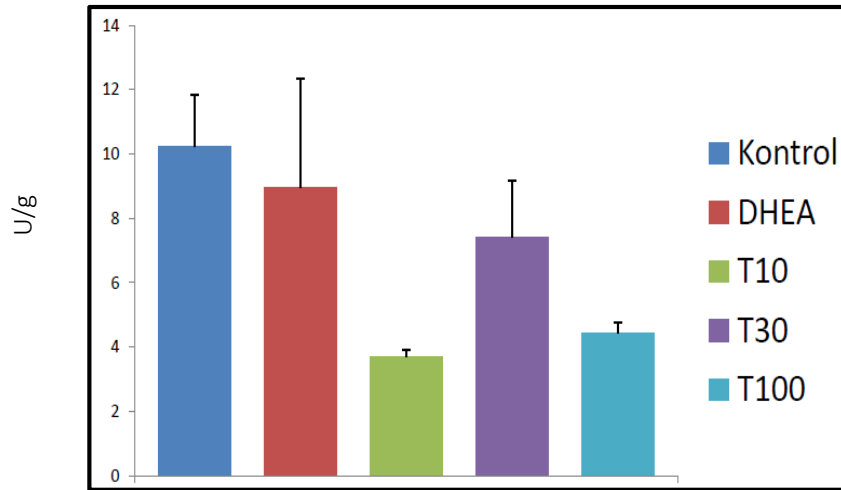
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DHEA, TES 10 mg/100g, TES 30mg /100g ve TES 100mg/100g gruplarında SOD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız derecede azalma olduğu gözlemlendi. Bu azalma derecesi en belirgin olarak TES 10 mg/100g ve TES 100 mg/100g dozlarında gözlemlendi (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. Süperoksit dismutaz düzeyleri

### 3.6.2. Glutasyon Peroksidaz (GSHPx) Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DHEA, T10, T30 ve T100 gruplarında GSHPx düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız derecede azalma olduğu gözlemlendi. Bu azalma derecesi en belirgin olarak T10 ve T100 gruplarında gözlemlendi (Şekil 3.31).



Şekil 3.31. Glutasyon peroksidaz düzeyleri

## 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda son yıllarda önem kazanan özellikle rekreasyonel ve profesyonel sporcuların sportif performanslarını artırmak amacıyla sürekli başvurdukları steroidlerden testosteron ve bir prekürsörü olan DHEA'nun sıçanlarda subakut ve subkronik sürelerde kullanımlarının kardiyotoksik etkilerinin ve oksidatif stres parametrelerine etkilerini araştırılması amaçlandı. Bu konu ile ilgili literatürde 1980'lerden itibaren yapılmış ve halen süregelen bir çok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, özellikle sporcularda testosteron alımından sonra ani kardiyak ölüm olguları bildirilmiştir. Bu olguların önemli bir kısmında miyokard infarktüsü insidansı yüksek iken ventrikül hipertrofisi, serebrovasküler patolojiler, atriyal fibrillasyon, arteriyal tromboz, pulmoner embolizm ve kalp kapak hastalıkları gözlenmiştir. Bu kardiyotoksik etkinin mekanizmasını ortaya koymak amacıyla birçok deneysel çalışma da mevcuttur. Ancak mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmada sıçanlarda subakut ve subkronik TES ve DHEA uygulamasının vücut ağırlığı artışı, kas gücü, lökomotor aktivite, ekokardiyografik parametreler ve oksidatif stres belirteçleri açısından değerlendirilmesi amaçlandırılmıştır.

Bu doktora tezi çalışmasında kullanılan ekokardiyografik parametrelerin incelenmesi sıçanlarda TES ve DHEA kullanımı sonrası ilk kez yapılmıştır. Ayrıca literatürde kardiyotoksik etki mekanizmasını açıklamaya yönelik olarak oksidatif stres parametrelerinin ölçüldüğü sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Dolayısıyla bu tez çalışması AAS'in kardiyotoksik etkisinde oksidatif stres belirteçlerinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

### 4.1. Lökomotor Aktivite

Bu çalışmanın sonuçlarına göre suprafarmakolojik dozlarda uygulanan TES ve DHEA Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda lökomotor aktivite değerlerinde azalmaya yol açmaktadır. Bu azalma 14. ve 90. günlerde T10, T30 ve DHEA gruplarının lökomotor aktivite değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunmuştur. Daha

önce yapılan çalışmalarda plazma testosteron seviyelerinin deney hayvanlarında ve doğadan yakalanmış vahşi tarla sıçanlarında lökomotor aktivite ile ilişkisi araştırılmıştır. Perrot-Sinal ve arkadaşları vahşi tarla sıçanlarında plazma testosteron seviyelerinin artışının lökomotor aktivite ile paralellik gösterdiğini yani testosteron seviyesi yüksek hayvanların lökomotor aktivitelerinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir (Perrot-Sinal ve ark., 1998). Benzer şekilde, laboratuarda üretilen tarla sıçanlarında da plazma testosteron seviyeleri ile lökomotor aktivite artışı arasında paralellik olduğu gösterilmiştir (Mead ve ark., 1995). Yine sıçanlarda yapılan çalışmalarda, kastrasyon ve bunu takiben yapılan testosteron replasmanı ile paralel olarak lökomotor aktivite değerlerinin arttığı bildirilmiştir (Rowsemitt, 1989). Öte yandan Swiss-Webster cinsi farelerde yapılan çalışmalarda testosteron propiyonat enjeksiyonunu takiben 24 saat sonra korku davranışlarının arttığı ancak lökomotor aktivite değerlerinin değişmediği gösterilmiştir (Agis-Balboa ve ark.,2009). Clark ve Barber ise Long-Evans cinsi erkek sıçanlarda kastrasyon sonrasında 3 hafta boyunca testosteron propiyonat ve stanozolol enjeksiyonu yaparak deney sonrasında lökomotor aktivite ve agresyon değerlendirmesi yapmışlardır. Sonuç olarak kullanılan AAS'in agresyonu artırırken, lökomotor aktiviteyi etkilemediğini bulmuşlardır (Clark ve ark., 1994). Yukarıda özetlenen yayınlarda kastrasyon ve sonrası fizyolojik dozlarda AAS uygulamasının lökomotor aktiviteyi etkilemediği görülmektedir. Bu çalışmada 14. ve 90. günlerde gözlenen lökomotor aktivite azalması, uzun süre suprafarmakolojik dozlarda uygulanan testosteron esterleri ve DHEA'nun ekokardiyografik data ve patolojik değerlendirme sonuçlarında görüldüğü gibi kardiyotoksik etki oluşturması ve bu etki sonucunda oluşan kardiyomiopatiye bağlı olarak sıçanların hareketlerinde azalma ile ilişkili olabilir.

#### **4.2. Vücut Ağırlığı Artışı**

Bu çalışmada 6 aylık erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Başlangıçtaki vücut ağırlığı ölçümlerine göre deney grupları arasında fark yoktur. Yani deney grupları ayrılırken randomize olarak ve vücut ağırlığı açısından benzer ortalama değerlere sahip gruplar oluşturulmuştur. Deneyin ilk 6 haftası boyunca gruplar arasında vücut

ağırlığı ortalamaları açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. Deneyin 7. haftasında T10 grubunda anlamlı olmak üzere testosteron uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre ortalama vücut ağırlıkları daha düşük bulunmuştur. Testosteron uygulanan gruplarda ortalama vücut ağırlıkları 7.haftadan itibaren deneyin sonuna kadar hem başlangıç ortalama değerlerinden hem de kontrol ve DHEA grubundan daha düşük bir seyir izlemiştir. Bu sonuçlara göre testosteron uygulamasının vücut ağırlığında azalmaya yol açtığı görülmektedir. Androjenlerin erişkin erkek sıçanlarda beslenme ve vücut ağırlığını düzenlediğini gösteren çok sayıda yayın vardır (Gentry ve ark., 1976, Gray ve ark., 1979, Kakolewski ve ark., 1968, Siegel ve ark., 1981).

Birçok çalışmada kastrasyonun kalıcı hipofaji (yemedeki azalma) oluşturduğu ve vücut ağırlığı artışında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Gentry ve ark., 1976, Kakolewski ve ark., 1968, Wang ve ark., 1925). Düşük doz ekzojen testosteron verilmesinin kastrasyonun etkisini geri çevirdiği bildirilmiştir. Ancak testosteron propiyonat 1 mg/gün dozunun üzerinde ve uzun süre uygulandığında yiyecek alımını, vücut ağırlığını ve vücut yağ içeriğini azaltmaktadır. (Gray ve ark., 1979, Siegel ve ark., 1981). Nunez ve ark, sıçanlarda ventromedial hipotalamusa testosteron implantları yerleştirerek, testosteron propiyonatin anoreksik etkisinin ventromedial hipotalamusun hormonal stimülasyonu ile de ortaya çıktığını göstermişlerdir (Nunez ve ark., 1980). Prepubertal periyotta testiküler androjenlerin gıda alımı ve vücut ağırlığına etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yoktur. Bir çalışmada 21 günlük erkek sıçanlarda kastrasyon yapıldığında vücut ağırlığı ve vücut uzunluğunun azaldığı ve bu değişikliklerin puberteden sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (Slob ve ark., 1975). Diğer bir çalışmada 21 günlük erkek sıçanlara kastrasyon uygulanmasını takiben testosteron propiyonat (1, 0.2 ve 0.1 mg dozlarda) verilmiş ve dozdan bağımsız olarak testosteron propiyonatin vücut ağırlığı artışı ve gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. (Nunez ve Grundman, 1982).

Bu çalışmada testosteron uygulanan gruplardaki vücut ağırlığı azalması hipofaji ve vücut yağ oranı azalması ile ilişkili olabilir. Buna ilaveten, DHEA grubunda ise oral gavajın oluşturduğu irritasyon ve hayvanlarda gelişen ajitasyon gıda alımını etkilemiş ve kilo kaybına yol açmış olabilir.

### 4.3. Kas Gücü

Bu çalışmada testosteron uygulamasının 14.günde doza bağlı olarak kas gücünü artırdığı 90.günde ise hem testosteron uygulanan gruplarda hem de DHEA grubunda kas gücünün kontrole göre arttığı gözlemlendi. Plazma testosteron seviyeleri ile vücut kompozisyonu, kas gücü, enerji seviyesi, fiziksel ve seksüel aktivite arasında paralellik olduğu iyi bilinmektedir (Zirkin ve Tenover, 2012). Sıçanlarda yüksek doz testosteron uygulamasının etkilerinin kas gücü testi yapılarak araştırıldığı çok sayıda yayına rastlanılmamıştır. Selektif androjen reseptör modülatörü kullanılarak yapılan bir çalışmada dişi sıçanlarda ovariectomi sonrasında bu tür uygulamanın biyomekanik güç testinde kas gücü artışına yol açtığı gösterilmiştir (Kearbey ve ark., 2007). Zang ve ark. 24 aylık yaşlı erkek sıçanlarda kronik testosteron uygulama sonrasında hareketli plaka (tilting-plane) ve tele asılma (hanging wire) testlerinin sonuçlarına göre denge ve kas gücünün arttığını göstermişlerdir (Zhang ve ark., 2013). AAS uygulamasının kas gücü ve kitesini artırma mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmalar da mevcuttur. Wu ve ark. testosteron uygulamasının androjen reseptörü bulunmayan sıçan miyoblast hücre dizisinde hipertrofi oluşturmadığını, androjen reseptörü bulunan miyoblast hücre dizilerinde ise hipertrofi geliştiğini ve androjen reseptör antagonisti uygulaması ile hipertrofinin engellendiğini göstermişlerdir (Wu ve ark., 2010).

### 4.4. Oksidatif Stres Parametreleri

Bu çalışmada bir oksidatif stres belirteci olan MDA düzeylerinin T10 (TES 10 mg/ 100 g) ve DHEA uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre hafif derecede, T30 (TES 30 mg/100 g) ve T100 (100 mg/100 g) gruplarında ise kontrol grubuna göre daha belirgin arttığı görüldü. Antioksidan enzimler SOD ve GSHPx düzeylerinde ise tüm testosteron ve DHEA gruplarında kontrol grubuna göre azalma gözlemlendi. Bu değişikliklerin anlamlı derecelere ulaşmaması standart hataların büyük oluşu ile ilgili olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda testosteron uygulamasının sıçanların kalbinde SOD, GSHPx, glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerini azaltırken katalaz aktivitesinin değişmediği bildirilmiştir.(Sadowska-Krepa ve ark.,2011). Öte yandan, egzersiz yapan

hayvanlarda SOD ve GSHPx aktiviteleri daha da düşmüştür. Dolayısıyla egzersizden bağımsız ve bağımlı mekanizmaların olduğu ileri sürülmüştür. Sedarer sıçanlarda GSHPx ve GR aktivitelerinin AAS uygulamasından sonra azaldığı ancak SOD, katalaz ve total tiyol seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir (Chaves E ve ark.,2013). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada dört aylık genç tavşanlara kısa süreli (1 ay) turinabol ve metanabol verilerek bir aylık bir aradan sonra aynı şekilde uygulama yapılmış ve kullanılan anabolik steroidlerin doza bağlı olarak oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (Germanakis ve ark.,2013). Germanakis ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, her iki anabolik steroid düşük dozlarda ölçülen oksidatif stres parametrelerini (katalaz, MDA, glutatyon, total antioksidan kapasite) anlamlı derecede değiştirmemişlerdir. Ancak, yüksek dozda turinabol katalaz aktivitesini %11, MDA seviyelerini %46 oranında artırmıştır. Öte yandan yüksek doz metanabol total antioksidan kapasiteyi yüzde 46 azaltmış ve glutatyon seviyelerini %198 artırmıştır (Germanakis ve ark., 2013). Bu doktora tez çalışmasında, TES ve DHEA uygulanan gruplarda MDA seviyeleri artmış, SOD ve GSHPx düzeylerinde ise azalma olduğu gözlenmiştir.

AAS ile indüklenen redoks dengesizliğin söz konusu olduğunu destekleyen başka çalışmalar da vardır. Steroidlerin sedanter hayvanların kalp dışındaki dokularında da sitokinler ve transkripsiyon faktörleri tarafından tetiklenen anahtar sinyalleme yollarını düzenleyerek antioksidan cevabı düzenlediği ileri sürülmüştür. (Iwasaki ve ark., 2004; Antras-Ferry ve ark., 1997; Pansarasa ve ark., 2002). İnsan hepatositlerinde steroid tedavisinin reaktif oksijen türevlerine bağlı bir mekanizmayla tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve nükleer faktör-  $\kappa$ B (NF-  $\kappa$ B)'nin transkripsiyonun artırdığı bildirilmiştir. (Iwasaki ve ark., 2004). İlginç olarak deksametazon hepatositlerde TNF  $\alpha$ 'ya bağlı Mn-SOD transkripsiyonu azaltırken GSHPx ve Cu-Zn SOD ekspresyonunu etkilemez (Antras-Ferry ve ark., 1997). Uzun süreli yüksek doz testosteron iskelet kasında egzersize bağlı Mn-SOD aktivitesindeki artışı ve oksidatif stresin azaltılmasını tamamen bozar. (Pansarasa ve ark., 2002). SOD aktivitesinin redoks dengesizlik ve hiperoksi gibi stres şartlarında arttığı bilinmektedir. (Pansarasa ve ark., 2002). Suprafizyolojik AAS uygulamasının egzersize bağlı oluşan NF-  $\kappa$ B aktivitesindeki artışı bozarak kalpte SOD aktivitesini engellediği ve hücrel redoks dengesizliğine yol açtığı ileri sürülmektedir. (Chaves ve ark., 2013). AAS'in biyolojik

etkilerinde rol oynayan moleküler mediatörler araştırılan hayvan modeli, yaş cinsiyet, AAS dozu, metabolizması ve tedavi rejimine göre değişkenlik gösterebilir.

Fizyolojik konsantrasyonlarda testosteronun (10 nM-10 µM) insan nötrofillerinde antioksidan özelliklerinin olduğu ve süperoksid anyonu oluşumunu, lipid peroksidasyonunu azalttığı ve nitrik oksid oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (Marin ve ark., 2010). Öte yandan, testosteron ile oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Yüksek doz testosteron tavşan ve sıçan testiküler dokularında (Chainy ve ark., 1997; Aydılek ve ark.,2004), sıçan kas dokusunda (Peltola ve ark., 1996) ve insan plasentasında (Zhu ve ark., 1997) oksidasyonu artırmaktadır. Fakat testosteronun, insan prostatı (Tam ve ark., 2003) ve sıçan sinir sisteminde (Ahlbom ve ark., 2001; Guzman ve ark., 2005) antioksidan özellikleri vardır. Dolayısı ile testosteronun prooksidan veya antioksidan etkileri cinsiyet ve türe bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu çalışma, testosteron ve DHEA'un subakut ve subkronik oksidatif stres parametrelerine etkilerinin kardiyotoksisite açısından değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Oksidatif stres reaktif oksijen türevleri ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Hücrelerde düşük moleküler antioksidanlar (askorbik asit, E vitamini ve glutatyon) ve tiyoro deksinler, SOD, katalaz ve GSHPx gibi antioksidan enzimler bulunur (Finkel ve Holbrook, 2000). Reaktif oksijen türevleri normal metabolizmanın stabil olmayan ve çok reaktif ürünleridirler ve birçok ana biyomoleküle zararlı etkiler oluştururlar (Finkel ve Holbrook, 2000). Bu aktivitelerin sonucu olarak reaktif oksijen türevlerinin fizyolojik seviyeleri oldukça düşüktür. Ancak reaktif oksijen türev seviyeleri aşırı yükselerek savunma sistemlerinden daha baskın hale geldiğinde hücrel hasar oluşur. Özellikle bazal metabolizma hızının arttığı durumlarda reaktif oksijen türevleri ve antioksidanlar arasında bu tür dengesizlik oluşabilir. AAS'in bazal metabolizma hızını artırdığı birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (Feuerbacher ve Prinzing, 1981; Fryburg ve ark., 1997; Buchanan ve ark., 2001).



Reaktif oksijen türevleri kardiyotoksik etkiye yol açan apoptotik yollardan birisidir. Oksidatif strese bağlı kardiyak disfonksiyon mitokondrial disfonksiyon, oksidatif fosforilasyonun kenetsizlenmesine ve mitokondrial permeabilite artışı ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla reaktif oksijen türevleri mitokondrial biyoenerji sistemini ve kalsiyum dengesini bozarken aynı zamanda membran lipid peroksidasyonuna, mitokondrial DNA hasarına, mitojen veya stresle aktive olan protein kinaz (MAPK, SAPK) aktivasyonuna ve oksidatif fosforilasyonun kenetsizlenmesine yol açabilir. (Aydilek ve ark., 2004). Kısaca, reaktif oksijen türevlerinin primer ana hedeflerinden birisi DNA'dır. DNA oksidasyonu, baz oksidasyonu, baz içermeyen kısımların oluşması, DNA'da tek veya çift sarmal yapı kırıklarına yol açabilir. DNA hasarının aşırı artışı hücresel onarım kapasitesine baskın olduğunda apoptozisi tetikleyen mutasyonlar oluşturabilir. Oksidatif stres hücresel biyomembranlarda radikallere bağlı hasar ve dolayısıyla lipid peroksidasyonu oluşumuna yolaçabilir. Lipid peroksidasyonu doymamış yağların polar lipid hidroperoksitlere dönüşümüdür ve reaktif elektrofiller olan epoksit ve aldehitler gibi birtakım oksidize ürünlerin oluşumuna yol açabilir. Bu elektrofiller DNA, protein ve diğer makromolekülleri modifiye edebilir. Bunların örnekleri arasında MDA, akrolein ve izoprostonlar sayılabilir. Bu maddeler oksidatif stresin indirek bir indeksi olarak ölçülebilir. Fosfatazlar, kinazlar, transkripsiyon faktörleri ve metabolik enzimler gibi oksidasyona duyarlı proteinler hücresel homeostazide etkilidir ve hücre sel sinyalleme, hücre yapısını ve metabolizma gibi enzimatik olayları etkilerler. (Deavall ve ark., 2012). Oksidatif stres sarkolemmal  $Ca^{2+}$  pompa ATPaz ve  $Na^+-K^+$  ATPaz aktivitelerini baskılayarak hücre sel değişikliklere yol açar. Bu değişikliklerin sonucunda dışarı  $Ca^{2+}$  çıkışı azalır ve hücre içersine  $Ca^{2+}$  girişi artar. Oksidatif stres aynı zamanda sarkoplazmik retikulum, sarkolemmal  $Ca^{2+}$  pompa ATPazı inhibe ederek kardiyomiyositlerde sitoplazmada  $Ca^{2+}$  birikimini inhibe eder. (Dhalla ve ark., 2000; Cerretani ve ark., 2008). Reaktif oksijen türevleri seviyesindeki artış lipid hücre membran peroksidasyonunu artırarak ve buna bağlı olarak miyosit hücre membran disfonksiyonu ve/veya hasarına yol açarak hücrelere zararlı olur (Sen, 2001; Ji, 2001). Kalp oksidatif stres aracılığıyla peroksidatif hasara uğrar. Çünkü oldukça aerobiktir ve metabolik olaylar sırasında reaktif oksijen türevleri hem istirahat hem de egzersizde oluşabilir ve kalpteki anitoksidan enzim aktivitesi diğer organlarla karşılaştırıldığında

daha düşüktür (Kakarla ve ark., 2005; Chance ve ark., 1979). Birçok çalışmada uzun süreli ve ağır egzersizin oksidatif stresi artırdığı ve AAS kullanımı ile oksidatif stresin ilave olarak daha da arttığı gösterilmiştir (Du Toit ve ark., 2005, Lunz ve ark., 2006, Chaves ve ark., 2006). AAS'in etkisinde birçok enzim sistemleri rol oynayabilir. Bu enzim sistemleri arasında pürivatkinaz, ornitindekarboksilaz gibi enzimlerin aktivitelerinin AAS tarafından artırıldığı gösterilmiştir. (Chainy ve Kanungo, 1978, Koenig ve ark., 1989). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada kronik hipoksik ve bir pulmoner hipertansiyon modeli olan monokrotalin enjekte edilen sıçanlara DHEA'nun pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara hipoksi oluşturulduktan sonra yemleri içerisinde %1 oranında DHEA beş hafta boyunca uygulanarak ekokardiyografik ve hemodinamik ölçümler yapılmıştır. Kronik (5 hafta) DHEA uygulanmasının sağ ventrikül sistolik basıncını artırdığı, bozulmuş kardiyak indeksi normal seviyelere getirdiği ve kardiyak fonksiyonu düzelttiği ekokardiyografik olarak gösterilmiştir. Dahası DHEA tedavisi sağ ventrikülde apoptozis, fibrozis ve oksidatif stresi inhibe etmiştir. Ancak Alzoubi ve ark.nın yaptığı bu çalışmada kullanılan DHEA dozu yem içerisinde %1 oranındadır ve günlük doz yaklaşık olarak 300 mg a karşılık gelmektedir. (30 g günlük yem tüketimi/100). Bu doktora tez çalışmasında kullanılan DHEA dozu ise (10 mg/ 100 g vücut ağırlığı başına) Alzoubi ve ark.nın kullandığı doza göre daha düşük olup oral gavaj yoluyla verildiği için hesaplanan doz verilmiş olmaktadır. Oysa ki, yem içerisinde verilen DHEA'nın ne oranda tüketildiği kesin olarak hesaplanamaz.

Alzoubi ve arkadaşları DHEA'nın pulmoner arteriyer hipertansiyonlu sıçanlarda sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarına olumlu etkisinin sağ ventrikülde NADPH seviyelerini azaltarak oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (Alzoubi ve ark., 2013). Kalpte reaktif oksijen türevlerinin potansiyel kaynakları arasında NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve sitokrom P450 bulunmaktadır. NADPH oksidazın sitokinler, mekanik stres ve nörohormonlar gibi bazı patolojik stimuluslarla artması söz konusu olabileceği ve oluşan oksidatif stresin kardiyak hipertrofi, apoptozis ve fibrozise yol açabileceği bildirilmiştir (Giordano, 2005; Seshiah ve ark., 2002). Glukoz-6-fosfat dehidrogenazın, NADPH oksidaz tarafından süperoksit oluşumuna önemli katkısı olduğu bilinmektedir. DHEA, glukoz-6-fosfat dehidrogenazın potent bir inhibitörüdür.

Dolayısıyla DHEA, NADPH oluşumunu azaltmak suretiyle hücrede antioksidan etki oluşturur (Gupte ve Levine, 2006; Gupte ve Li, 2002). DHEA'nun sağ ventrikülde Rho kinaz (ROCK) ekspresyonu ve aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Dong ve ark., 2012; McMurtry ve ark., 2010). ROCK sinyalleme yolağının kalp yetmezliği ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda aktive olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla DHEA'nun sağ ventriküldeki antioksidan etkisinin ROCK yolağıyla da ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Alzoubi ve ark., 2013). DHEA'nın kardiyak fonksiyonlara faydalı etkilerinin olası mekanizmaları arasında kardiyak iyon kanallarını düzenleyen sigma 1 reseptörlerinin olduğu da ileri sürülmüştür (Bhuiyan ve ark., 2011). DHEA'nun periferal olarak östrojen ve androgenlere dönüşümünün de kardiyoprotektif etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Ancak seks hormonlarının özellikle de östrojenin potansiyel faydalı etkileri tartışmalıdır. Bu potansiyel etkilerin doza bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Patolojik Değerlendirme: Kardiyak lezyonlar**

Bu çalışmada 14. gün sonunda kontrol grubu sıçanlarda herhangi bir kardiyak lezyon gözlenmezken, özellikle yüksek doz (100 mg/100 g) TES uygulanan sıçanlarda hücre nükleusunda şekil bozuklukları, miyokard liflerinde disorganizasyonlar ve lökositik infiltrasyonlar gözlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T30 mg ve T10 gruplarında kardiyak lezyon gözlenmemiştir. Ayrıca, DHEA uygulanan grupta da herhangi bir histolojik değişiklik saptanmamıştır. İncelenen torasik aort preparatlarında da herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmemiştir.

Subkronik (90 gün) uygulamalarda ise testosteronun tüm dozlarında ve DHEA'da orta derecede miyokardiyal lezyonlar (interstisyel fibrozis, lökositik infiltrasyon, bozuk şekilli nükleus, disorganize miyokardiyal lifler) gözlenmiştir. Torasik aorta preparatlarında ise testosteron ve DHEA'nun uygulamalarında herhangi bir histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir.

Son zamanlarda Lyon Adli Tıp Enstitüsünde yapılan bir çalışmada AAS suiistimali hikayesi olan sporcularda postmortem inceleme sırasında kardiyak lezyonlar gözlenmiştir (Fantom ve ark., 2008). Benzer şekilde noretandrolon uygulanan tavşanlarda fokalize ve yaygın kardiyak lezyonlar olduğu saptanmıştır. Bu lezyonların antrasiklinlerle oluşan toksik miyokardite benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. Gözlenen lezyonlar arasında miyoliz, fibrozis, miyokardial liflerde organizasyon bozukluğu, hücre çekirdeğindeki şekil bozukluğu ve lenfositik infiltrasyon sayılabilir (Belhani ve ark., 2009). Belhani ve arkadaşları tavşanlara 3 ay boyunca testosteron oenatat uygulamışlar ve çalışmanın sonunda histolojik kardiyak lezyonları incelemişlerdir. Testosteron oenatat uygulanan grupta nekroz, interstisyel fibrozis, hücre çekirdeğinde şekil bozukluğu, lenfositik odaklar, endokardiyal fibrozis ve vasküler displazi saptanmıştır. Bu doktora tez çalışmasında testosteron uygulanan gruplarda saptanan miyokardiyal lezyonlar (interstisyel fibrozis, lökositik infiltrasyon, bozuk şekilli nükleus, disorganize miyokardiyal lifler) Belhani ve ark.nın bulgularıyla uyumludur. Testosteronun proinflamatuvar etkilerinin olduğu ve TNF- $\alpha$  ve interleükin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) salıvermek suretiyle kardiyak hücrelerde apoptozise yol açtığı ileri sürülmüştür (Inoue ve ark., 2007). Kastrasyon uygulanan sıçanlarda, kastrasyon uygulanmayanlarla karşılaştırıldığında, sitokin salıverilmesinin ve apoptozis cevabının azaldığı gözlenmiştir. (Inoue ve ark., 2007). Bu doktora tez çalışmasında ve Belhani ve ark.nın bulgularında testosteron uygulamasına bağlı herhangi bir apoptotik lezyon gözlenmemiştir. (Belhani ve ark., 2009). Bunun sebebi uygulanan metodun duyarlılığı ve deneysel şartlar ile ilgili olabilir (subkronik ve akut gibi). Aynı şekilde, bu doktora tez çalışmasında ve Belhani ve ark.nın bulgularında testosteron uygulamasına bağlı kardiyak hipertrofi gözlenmemiştir. Bunun sebebi çalışma sürelerinin kısa oluşu (3 ay) olabilir.

#### **4.6. Ekokardiyografik sonuçların değerlendirilmesi**

##### **4.6.1. 14. Gün Ekokardiyografik Sonuçların Değerlendirilmesi**

14. günde testosteronun yüksek dozlarında (30 mg/100 g ve 100 mg/100 g) sol ventriküler posterior duvar kalınlığındaki artış miyokardiyal kas kitlesi artışına bağlı ortaya çıkmıştır. Bu kas kitlesi artışına bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunda da özellikle testosteronun en yüksek dozunda (100 mg /100g) artış gözlenmiştir. 14.günde aort çaplarında TES ve DHEA gruplarında hafif bir artış gözlenirse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlara göre, sıçanlarda subakut yüksek doz testosteron doza bağlı olarak kardiyak hipertrofi ve dilatasyon oluşturmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonundaki artış, kardiyak hipertrofiye bağlıdır.

#### **4.6.2. 90. Gün Ekokardiyografik Sonuçların Değerlendirilmesi**

90. günde testosteronun yüksek dozlarında (30 mg/100 g ve 100 mg/100 g) dozlarında sol ventriküler posterior duvar kalınlığındaki artış miyokardiyal kas kitlesi artışına bağlı ortaya çıkmıştır. Bu artış 14. gündeki artışa göre çok daha belirgindir. ( $p<0.01$ ). Bunun sebebi 14.güne göre daha uzun süre TES uygulamasıdır. (Belhani ve ark., 2009). Bu kas kitlesi artışına bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunda da artış gözlenmiştir. 90.günde aort çaplarında TES gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Bunun sebebi afterload (art yük) artışına bağlı olarak aort çaplarının genişlemesiyle ilgilidir. Ayrıca DHEA grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında diastolik hacimde (LVIDd) artış olmaksızın sistolik hacimde (LVIDs) daha belirgin artış gözlenmiştir. Buna bağlı olarak stroke hacimde (diastolik hacim-sistolik hacim) azalma ve kardiyak output azalması söz konusu olabilir. Brown ve arkadaşları sıçanlarda ekokardiyografik değerlendirme yaptıkları çalışmalarında, bizim çalışmamızdaki parametreleri incelemişler ve benzer şekilde sol ventrikül posterior duvar kalınlığı artışının hipertrofi belirteci olarak değerlendirmişlerdir (Brown ve ark., 2002).

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, toplam 50 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanın çeşitli gruplara ayrılarak TES ve DHEA'nun suprafarmakolojik dozlarının subakut ve subkronik uygulamasıyla ekokardiyografik, patolojik ve oksidatif stres parametrelerinin nasıl etkilendiği araştırılmıştır.

Bu çalışmada TES ve DHEA gruplarında, 14. ve 90. günlerde lökomotor aktivite düzeyleri azalmıştır. Bu sonuçlar, uzun süre suprafarmakolojik dozlarda uygulanan testosteron esterleri ve DHEA'nun kardiyotoksik etki oluşturması ve bu etki sonucunda oluşan kardiyomiyopatiye bağlı olarak sıçanların hareketlerinde azalması ile ilişkili olabilir. Vücut ağırlığı artışları değerlendirildiğinde, testosteron uygulanan gruplardaki vücut ağırlığı azalması hipofaji ve vücut yağ oranı azalması ile ilgili olabilir. Buna ilaveten, DHEA grubunda ise oral gavajın oluşturduğu irritasyon ve hayvanlarda gelişen ajitasyon gıda alımını etkilemiş ve kilo kaybına yol açmış olabilir. Bu çalışmada testosteron uygulamasının 14. günde doza bağlı olarak kas gücünü artırdığı, 90.günde ise hem testosteron uygulanan gruplarda hem de DHEA grubunda kas gücünün kontrole göre arttığı gözlemlendi. Testosteron ve DHEA gruplarında gözlenen bu kas gücü artışı, AAS'in bilinen kas gücü ve dengeyi artırıcı etkileriyle paraleldir.

Bu çalışmada oksidatif stres belirteci MDA düzeylerinin testosteron ve DHEA uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede arttığı, antioksidan enzimlerin ise (SOD ve GSH-Px) azaldığı gözlenmiştir. Bu değişikliklerin anlamlı dereceye ulaşmaması sebebi ölçüm sonuçlarındaki değişkenlik (standart hataların büyük oluşu) ile ilgili olabilir.

Patolojik değerlendirme sonuçlarına göre, özellikle 14. günde yüksek doz (100 mg/100g) TES uygulanan sıçanlarda hücre nükleusunda şekil bozuklukları, miyokard liflerinde disorganizasyonlar ve lökositik infiltrasyonlar gözlenmiştir. Subkronik (90 gün) uygulamalarda ise testosteronun tüm dozlarında ve DHEA'da orta derecede

miyokardiyal lezyonlar (interstisiyel fibrozis, lökositik infiltrasyon, bozuk şekilli nükleus, disorganize miyokardiyal lifler) gözlenmiştir. Torasik aorta preparatlarında ise testosteron ve DHEA'un uygulamalarında herhangi bir histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada testosteron uygulamasına bağlı morfolojik incelemelerde kardiyak hipertrofi gözlenmemiştir. Bunun sebebi çalışma sürelerinin kısa oluşu (3 ay) olabilir.

Ekokardiyografi sonuçlarına göre 14. günde testosteronun yüksek dozlarında miyokardiyal kas kitlesi artışına bağlı olarak sol ventriküler posterior duvar kalınlığında artış gözlenmiştir. Buna bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunda da özellikle testosteronun en yüksek dozunda artış gözlenmiştir. 14.günde aort çaplarında TES ve DHEA gruplarında hafif bir artış gözlenmiştir. 90. günde de testosteronun yüksek dozlarında sol ventriküler posterior duvar kalınlığında artış ortaya çıkmıştır. Bu artış 14.gündeki artışa göre çok daha belirgindir. Bunun sebebi 14.güne göre daha uzun süre TES uygulamasıdır. Buna bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunda da artış gözlenmiştir. 90.günde aort çaplarında TES gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Bunun sebebi afterload (art yük) artışına bağlı olarak aort çaplarının genişlemesiyle ilgilidir. Ayrıca DHEA grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında diastolik hacimde (LVIDd) artış olmaksızın sistolik hacimde (LVIDs) daha belirgin artış gözlenmiştir. Buna bağlı olarak stroke hacimde (diastolik hacim-sistolik hacim) azalma ve kardiyak output azalması söz konusu olabilir.

Sporcular arasında, ciddi yan etkilerinin bilinmesine ve spor kuruluşlarınca yapılan kısıtlamalara karşın doping amaçlı olarak performans ve başarı artırıcı maddelerin kullanımı oldukça yaygındır. Bu maddelerden önemli bir grup ta AAS'dir. Bu grupta 30'dan fazla testosteron türevi ilaç yer almaktadır. AAS, jinekomasti, yağ profilinde değişiklikler, hepatotoksisite (karaciğerde birikerek dokuda bozulma), kısırlık, gonadal hipertrofi, bağışıklık sisteminin baskılanması ve psikososyal bozukluklar (kullanıp kesildikten sonra çekilme belirtileri, depresyon ve intihar eğilimi vb.) gibi yan etkilerinin dışında çok önemli kardiyovasküler etkiler de oluşturabilirler. AAS'in kardiyak kas hipertrofisi ve miyokard fibrozisi gibi indirek etkileri yanında miyokard enfarktüsü, serum lipoprotein düzeylerinde değişiklik,

kardiyak hipertrofi ve ani kardiyak ölüm gibi direk etkileri de söz konusudur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar insandaki bulgularla benzerlik gösterse de, AAS'ın suistimalinin kardiyovasküler etkileri tam olarak ortaya konamamıştır. İnsanlardaki olgu sunumlarında ve karşılaştırmalı gözlem çalışmalarında kontrol gruplarının olmaması eksiklidir. Dolayısıyla yüksek doz AAS uygulamasının deney hayvanlarında oluşturduğu kardiyotoksik etkiler önem kazanmaktadır. Bu tez çalışması yüksek doz testosteron ve DHEA'nun kardiyotoksik etkilerini ve bu etkilerin oksidatif stresle ilişkisini göstermesi açısından önem taşımaktadır. AAS suistimali yapan sporcularda AAS kullanmayanlara göre ani kardiyak ölüm riskinin arttığı kesinleşmiştir. Dünyada ve ülkemizde bu tarz ürünlere erişim çok kolaydır. Günümüzde düzgün fiziksel yapı ve dış görünüm çok önem kazanmakta, bu tarz ürünlerle birlikte özellikle zayıflama ürünlerine de ilgi oldukça artmaktadır. Dolayısıyla, popülasyonda AAS ve zayıflama ilaçlarını aynı anda alma eğilimi de oldukça yaygındır. Bununla birlikte aynı anda bilinçsiz bir şekilde diyet te yapılmakta ve bu üçlü kombinasyon olumsuz tıbbi sonuçlara yol açabilmektedir. AAS'ın dozu bireysel olmalı, bir spor hekiminin uygun gördüğü yitilik ve tam olarak ihtiyaca yönelik ve sürede kullanılmalıdır. Özellikle son yıllarda bu tarz ölüm raporları, doping test sonuçları adli tıbbın da ilgi ve sorumluluk alanı haline gelmiştir. Bu hususta yapılan otopsi sayısı her geçen gün artmaktadır. Yaşları 20-25 olan özellikle erkek rekreasyonel veya profesyonel sporcular arasında bu ürünleri almak bir prestij haline gelmiştir. Bu madde kullanımlarıyla ilgili spor federasyonları son zamanlarda çok ilerleme kaydetmiş ve özellikle müsabaka öncesi yaptıkları ileri doping testleriyle haksız kazanca ve sporcu sağlığına verdikleri önemi kanıtlamış olmaktadır. Profesyonel sporcular bu kısıtlamalara boyun eğmek zorunda kalmış, fakat amatör olarak spor yapanlar için hala tehlike devam etmektedir. Bu endüstri her geçen gün kontrolsüz bir biçimde büyümekte ve kontrolü daha da zorlaşmaktadır. Sağlık bakanlığından onaylı olmak zorunda olmadıkları için ürünler hızlı bir şekilde izin alıp, içeriği ve kalitesi tam olarak sorgulanmadan piyasa çıkıp kullanıcıya sunulmaktadır.

Günümüzde bu tarz ürünlerin gelişen teknoloji, kalite standartlarının gelişmesi, içerikleri, birkaç esterine kombine kullanımı böylelikle vücut tarafından biyoyararlanımının ve etki süresinin daha uzun olduğu göz önünde bulundurulursa, bu



ürünlerin bir hekim gözetiminde düşük dozlarda kullanılması daha uygun olacaktır. AAS, doğumsal veya edinsel kalp hastalığı bulunanlarda kesinlikle kontrendikedir. Bu konu ve genel olarak AAS kullanımı ile ilgili eğitimlerin yaygınlaştırılması, bu bağlamda spor hekimlerinin, farmakologların, diyetisyenlerin, adli tıp uzmanlarının doğabilecek sorunları daha net bir şekilde ortaya koymaları ve bu konuda multidisipliner çalışmalar yapılması, spor salonlarında, müsabakalarda zaman zaman paneller düzenlenerek sporcuların bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

## **ÖZET**

## Testosteron ve Dehidroepiandrosteronun Sıçanlarda Kalp Dokusu ve Oksidatif Stres Parametrelerine Etkisi

Bu tez çalışmasında amaç testosteron ve dehidroepiandrosteron (DHEA)'un akut ve kronik uygulanmasının Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda ekokardiyografik, patolojik, biyokimyasal ve oksidatif stres parametrelerine etkileri araştırılmasıdır.

Çalışmamızda temel olarak sıçanlarda subkronik ve subakut testosteron ve DHEA'nın ekokardiyografik parametrelere, kalpte oluşturdukları morfolojik değişikliklere ve oksidatif stress parametrelerine etkisi kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bu tez çalışmasında subakut ve subkronik testosteron ve DHEA uygulamasıyla genel olarak, vücut ağırlığının ve lökomotor aktivitenin azaldığı ( $p<0,05$ ), kas gücünün ise arttığı ( $p<0,05$ ) sonucuna ulaşılmıştır. Patolojik değerlendirme sonuçlarına göre, özellikle 14. günde yüksek doz (100mg/100g) TES uygulanan sıçanlarda hücre nükleusunda şekil bozuklukları, miyokard liflerinde disorganizasyonlar ve lökositik infiltrasyonlar gözlenmiştir. Subkronik (90 gün) uygulamalarda ise testosteronun tüm dozlarında ve DHEA'da orta derecede miyokardiyal lezyonlar (interstisiyel fibrozis, lökositik infiltrasyon, bozuk şekilli nükleus, disorganize miyokardiyal lifler) gözlenmiştir. Ekokardiyografi sonuçlarına göre 14. ve 90. günlerde testosteronun yüksek dozlarında sol ventriküler posterior duvar kalınlığındaki ve ejeksiyon fraksiyonunda artış gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Bu çalışmada oksidatif stres belirteci MDA düzeylerinin testosteron ve DHEA uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede arttığı SOD ve GSHPx düzeylerinin ise azaldığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak uzun süreli ve yüksek doz AAS kullanımı kalpte muhtemel zararlı etkiler oluşturmaktadır ve insanlarda kullanımı sınırlandırılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Anabolik androjenik steroid, dehidroepiandrosteron, ekokardiyografi testosteron, , oksidatif stres.

## SUMMARY

## **The Assessment of The Impact of Testosterone and Dehydroepiandrosterone on Heart Tissue And Oxidative Stress Parameters in Rat**

The aim of this study is to assess the impact of subacute and subchronic administration of testosterone and dehydroepiandrosterone on echocardiographic, pathologic and oxidative stress parameters in Sprague-Dawley rats.

In our study, we compared the impact of subacute and subchronic administration of testosterone and dehydroepiandrosterone on echocardiographic and morphological parameters in heart and oxidative stress markers with the control group.

In this study, we have approached the conclusion that subacute and subchronic testosterone and DHEA administration decreased the body weights and locomotor activity ( $p < 0,05$ ), and they increased muscle strength ( $p < 0,05$ ) in rats. According to our pathological assessment, misshapen cell nuclei, interstitial fibrosis, disorganized myocardial fibers and leukocytic infiltrates were observed in high dose testosterone (100mg/ 100gr) –treated rats especially on 14<sup>th</sup> day. In subchronic (90 days) testosterone and DHEA treatment groups, mild changes such as misshapen cell nuclei, interstitial fibrosis, disorganized myocardial fibers and leukocytic infiltrates were observed. According to our echocardiographic study at 14<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> days, testosterone, especially at high doses, induced an increase in left ventricular posterior wall diameter and ejection fraction ( $p < 0,05$ ). In this study, oxidative stress marker MDA increased slightly but significantly in testosterone and DHEA groups. On the other hand, SOD and GSHPx levels were slightly but not significantly increased in testosterone and DHEA groups.

In conclusion, long term and high dose AAS administration has been found to create possible deleterious effects on heart and should be strongly discouraged in human subjects.

**Key Words:** Anabolic androgenic steroid, dehydroepiandrosterone, echocardiography, testosterone, oxidative stress

## **KAYNAKLAR**

- ACHAR, S., ROSTAMIAN, A. (2010). Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*, **106**: 893-901.
- AGIS-BALBOA, R.C., PIBIRI, F., MARIANELA, N., GRAZIANO, P. (2009). Enhanced fear responses in mice treated with anabolic androgenic steroids. *Neuroreport*. **20(6)**:617-621.
- AHLBOM, E., PRINS, G.S., CECCATELI, S. (2001). Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress induced cell death through a receptor mediated mechanism. *Brain Res*. **892**: 255–262.
- AHLGRIM, C., GUGLIN, M. (2009). Anabolics and cardiomyopathy in a bodybuilder: case report and literature review. *J Card Fail*. **15**: 496-500.
- AL-HABET, S.M.H., REDDA, K.K., LEE, H.J. (1989). Users and abuses of anabolic steroids by athletes. In: Cocaine, Marijuana, and Designer Drugs: Chemistry, Pharmacology, and Behavior, K.K. Redda, C.A. Walker, and G. Barnett (Eds.). Boca Raton, FL: CRC Press, pp.212-231.
- ALLAN, C.A., MCLACHLAN, R.I. (2004). Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol*. **60**: 653-670.
- ALZOUBI, A., TOBA, M., ABE, K., O'NEILL, K., ROCIC, P., FAGAN, K., MCMURTRY, I., OKA, M. (2013). Dehydroepiandrosterone restores right ventricular structure and function in rats with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **304**: H1708-H1718.
- AMLOV, J., PENCINA, M.J., AMIN, S. (2006). Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Annals of internal medicine*. **145 (3)**:176-84.
- Anabolic steroid abuse research report. National Institute on Drug Abuse. NIH publication number 003721 printed 1991, Reprinted 1994, 1996, Revised april 2000
- ANTRAS-FERRY, J., MAHÉO, K., MOREL, F., GUILLOUZO, A., CILLARD, P., CILLARD, J. (1997). Dexamethasone differently modulates TNF-alpha- and IL-1beta-induced transcription of the hepatic Mn-superoxide dismutase gene. *FEBS Letters*. **403**:100–104.
- ARLT, W. (2004). Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Semin Reprod Med*. **22(4)**: 379-88.
- AYDIN, A., ORHAN, H., SAYAL, A., ÖZATA, M., ŞAHİN, G., İŞİMER, A. (2001). Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical Biochemistry*. **34**:65-70.
- AYDİLEK, N., AKSAKAL, M., KARAKILCIK, A.Z. (2004). Effects of testosterone and vitamin E on the antioxidant system in rabbit testis. *Andrologia*. **36**: 277–281.
- BADIMON, J.J., BADIMON, L., FUSTER, V. (1990). Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. **85**:1234-1241.

- BAKER, P.J., RAMEY, E.R., RAMWELL, P.W. (1978). Androgen mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol.* **235**:H242-H246.
- BARRETT-CONNOR, E., KHAW, K.T., YEN, S.C. (1986). Prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **315**(24):1519-24.
- BEHRENDT, H., BOFFIN, H. (1977). Myocardial cell lesions caused by an anabolic hormone. *Cell Tiss Res.* **181**: 423-426.
- BEHRENDT, H., (1977). Effect of anabolic steroids on rat heart muscle cells. I. Intermediate filaments. *Cell Tissue Res.* **180**: 303-315.
- BELHANI, D., FANTON, L., VAILLANT, F. (2009). Cardiac Lesions Induced by Testosterone: Protective Effects of Dexrazoxane and Trimetazidine. *Cardiovasc Toxicol.* **9**: 64-69.
- BHUIYAN, M.S., FUKUNAGA, K. (2011). Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection. *Expert Opin Ther Targets.* **15**: 145–155.
- BOVENBERG, S.A., VAN UUM, S.H., HERMUS, A.R. (2005). Dehydroepiandrosterone administration in humans: Evidence Based? *Neth J Med.* **63**(8): 300-4.
- BROWN, L., FENNING, A., CHAN, V., LOCH, D., WILSON, K., ANDERSON, B., BURSTOW, D. (2002). Echocardiographic Assessment of Cardiac Structure and function in rats. *Heart Lung and Circulation.* **11**: 167-173.
- BUCHANAN, K.L., EVANS, M., GOLDSMITH, A.R., BRYANT, D.M., ROWE, L.V. (2001). Testosterone influences basal metabolic rate in male house sparrows: a new cost of dominance signalling? *Proc R Soc.* **B268**:1337–1344.
- BUEGE, J.A., AUST, S.D. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* **52**: 302–310.
- CARROLL, J.E., GOODFREIND, T.C. (1984). Androgen modulation of adrenal angiotensin receptors. *Science.* **224**:1009-1011.
- CEDERBERG, J., BASU, S., ERICSSON, U.J. (2001). Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia.* **44**:766-74.
- CERRETANI, D., RIEZZO, I., FIASCHI, A.I., CENTINI, F., GIORGI, G., D'ERRICO, S., FIORE, C., KARCH, S.B., NERI, M., POMARA, C., TURILLAZZI, E., FINESCHI, V.(2008). Cardiac oxidative stress determination and myocardial morphology after a single ecstasy (MDMA) administration in a rat model. *Int J Legal Med.* **122**(6): 461-469.
- CHAINY, G.B., KANUNGO, M.S. (1978). Effects of estradiol and testosterone on the activity of pyruvate kinase of the cardiac and skeletal muscles of rats as a function of age and sex. *Biochim Biophys Acta.* **540**(1): 65-72.
- CHAINY, G.B.Y., SAMANTARAY, S., SAMANTA, L. (1997). Testosterone-induced changes in testicular antioxidant system. *Andrologia.* **29**: 343–349.

- CHANCE, B., SIES, H., BOVERIES, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* **59(3)**: 527-605.
- CHAVES, E.A., FORTUNATO, R.S., CARVALHO, D.P., NASCIMENTO, J.M., OLIVEIRA, M.F. (2013). Exercise-induced cardioprotection is impaired by anabolic steroid treatment through a redox- dependent mechanism. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* **138**:267-272
- CHAVES, E.A., PEREIRA-JUNIOR, P.P., FORTUNATO, R.S., MASUDA, M.O., DE CARVALHO, A.C., DE CARVALHO, D.P., OLIVEIRA, M.F., NASCIMENTO, J.H. (2006). Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **99(4-5)**: 223-230.
- CLARK, A.S., BARBER, D.M. (1994). Anabolic-Androgenic Steroids and Aggression in Castrated male rats. *Physiology&Behavior.* **56:5**, 1107-1113.
- CROOK, D. (1996). Testosterone, androgens and the risk of myocardial infarction. *Br J Clin Pract.* **50(4)**: 180-1.
- CURRY, L.A., WAGMAN, D.F. (1999). Qualitative description of the prevalence and use of anabolic androgenic steroids by United States powerlifters. *Percept Mot Skills.* **88**: 224-233.
- D'ANDREA, A., CASO, P., SALERNO, G., SCARAFILE, R., DE CORATO, G., MÍTA, C., DÍBALVO, G., SEVERINO, S., CUOMO, S., LICCARDO, B., ESPOSITO, N., CALABRO, R. (2006). Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic abuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sport Med.* **41**: 149 –155.
- DALLE-DONNE, I., GIUSTARINI, D.(2003). A protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol.* **34**: 367-70.
- DAVIES, M.J., THOMAS, A. (1984). Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischaemic death. *N Engl J Med.* **310**: 1137-1140.
- DE PICCOLI, B., GIADA, F., BENETTIN, A., SARTORI, F., PICCOLO, E. (1991). Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. *Int J Sports Med.* **12**: 408–412.
- DEAVALL, D.G., MARTIN, E.A., HORNER, J.M., ROBERTS, R. (2012). Drug- induced oxidative stress and toxicity. *J Toxicol.* 1-13.
- DEUTSCH, S., BENJAMIN, F., SELTZER, V., TAFRESHI, M., KOCHERIL, G., FRANK, A. (1987). The correlation of serum estrogens and androgens with bone density in the late postmenopause. *Int J Gynaecol Obstet.* **25(3)**: 217-22.
- DHALLA, N.S., ELMOSELHI, A.B., HATA, T., MAKINO, N. (2000). Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* **47(3)**: 446-456.
- DHAR, R., STOUT, C.W., LINK M.S., HOMOUD M.K., WEINSTOCK J., ESTES N.A. (2005). Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clin Proc.* **80**: 1307-1315.

- DI BELLO V., GIORGI D., BIANCHI M., BERTINI A., CAPUTO M.T., VALENTI G., FURIOSO O., ALESSANDRI L., PATERNI, M., GIUSTI C. (1999). Effects of anabolic androgenic steroids on weight-lifters' myocardium: an ultrasonic videodensitometric study. *Med Sci Sport Exer.* **31**: 514–521.
- DICKERMAN, R., SCHALLER, F., MCCONATHY, W.J. (1998). Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid use. *Cardiology.* **90**: 145–148.
- DICKERMAN, R., SCHALLER, F., ZACHARIAH, N.Y, MCCONATHY, W.J. (1997). Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids, *Clin J Sport Med.* **7**, 90–93.
- DONG, M., LIAO, J.K., FANG, F., LEE, A.P., YAN, B.P., LIU, M., YU, C.M. (2012). Increased Rho kinase activity in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* **14**: 965–973.
- DÖKMECİ, İ. (2000). *Farmakoloji Temel Kavramlar*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 228-668.
- DU TOIT, E.F., ROSSOUW, E., VAN ROOYEN, J., LOCHNER, A. (2005). Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc J S Afr.* **16(1)**: 21-28.
- ERCAN, N. (1996). Adrenal korteksin yapısı ve gelişimi. In: İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, et al (Eds), *Temel İç Hastalıkları*. Cilt 2. Ankara, Güneş Kitabevi. 1719-29.
- FALKENSTEIN, E., TILLMANN, H.C., CHRIST, M., FEURING, M., WEHLING, M. (2000). Multiple actions of steroid hormones- a focus on rapid nongenomic effects. *Pharmacol Rev.* **52**: 513-555.
- FANTON, L., BELHANI, D., VAILLANT, F., TABIB, A., GOMEZ, L., DESCOTES, J. (2008). Heart lesions associated with anabolic steroid abuse: Comparison of post-mortem findings in athletes and norethandrolone-induced lesions in rabbits. *Experimental and Toxicologic Pathology.* **61(4)**: 317-23.
- FAR, H., AGREN, G., THIBLIN, I. (2012). Cardiac hypertrophy in deceased users of anabolic androgenic steroids: an investigation of autopsy findings. *Cardiovascular Pathology.* **21**, 312-316.
- FERENCHICK, G.S. (1991). Anabolic-androgenic steroids and thrombosis: Is there a connection? *Med Hypotheses.* **35**: 27-31.
- FERENCHICK, G.S. (1991). Association of steroid abuse with cardiomyopathy in athletes. *Am J Med.* **91**: 562.
- FERENCHICK, G.S., ADELMAN, S. (1992). Myocardial infarction associated with anabolic steroid use in a previously healthy 37-year-old weight lifter. *Am Heart J.* **124**: 507–508.
- FERRER, M., ENCABO, A., MARIN, J., BALFAGON, G. (1994). Chronic treatment with anabolic steroid nandrolone, inhibits vasodilatory responses in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol.* **252**: 233-241.

- FEUERBACHER, I., PRINZINGER, R. (1981). The effects of the male sex-hormone testosterone on body temperature and energy metabolism in male Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Comp Biochem Physiol.* **70A**: 247–250.
- FIGUEREDO, V.M. (2011). Chemical cardiomyopathies: The negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *Am J Med.* **124**: 480-488.
- FINESCHI, V., BAROLDI, G., MONCIOTTI, F., PAGLICCI REATTELLI, L., TURILLAZZI, E. (2001). Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death, A pathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* **125**: 253–255.
- FINKEL, T, HOLBROOK, N.J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* **408**: 239–247.
- FISHER, M., APLEBY, M., RITTOO, D., COTTER, L.(1996). Myocardial infarction with extensive intracoronary thrombus induced by anabolic steroids. *BJCP.* **50**: 222-223.
- FRANKLE, M.A., CICERO, G.J., PAYNE, J. (1984). Use of androgenic steroids by athletes. *JAMA.* 252:482.
- FREED, D.L.J., BANKS, A.J., LONGSON, D. BURLEY, D.,M. (1975). Anabolic steroids in athletes crossover double-blind trial on weightlifters. *Br Med J.* **2**: 471-473.
- FRIEDI, K.E., HANNAN, C.J., JONES, R.E., PLYMATE, SR. (1990). High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism.* **3**: 69-74.
- FRYBURG, D.A, WELTMAN, A., JAHN, L.A., WELTMAN, J.Y., SAMOJLIK, E., HINTZ, R.L., VELDHUIS, J.D. (1997). Shortterm modulation of the androgen milieu alters pulsatile, but not exercise- or growth hormone (GH)-releasing hormone stimulated GH secretion in healthy men: impact of gonadal steroid and GH secretory changes on metabolic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* **82**: 3710–3719.
- GENTRY, R.T., WADE, G.N. (1976). Androgenic control of food intake and body weight in male rats. *J Comp Physiol Psychol.* **90**: 18-85.
- GERMANAKIS, I, TSAROUHAS, K., FRAGKIADAKI, P., TSITSIMPIKOU, C., GOUTZOURELAS, N., CHAMPSAS, M.C., STAGOS, D., RENTOUKAS, E., TSATSAKIS, A.M. (2013). Oxidative stress and myocardial dysfunction in young rabbits after short term anabolic steroids administration. *Food Chem Toxicol.* **61**: 101-5.
- GIL, D., HEIM, C., BULMER, E., ROCHA, M., PUERTA, M., NAGUIB, M. (2004). Negative effects of early developmental stress on yolk testosterone levels in a passerine bird. *J Exp Biol.* 2215–2220.
- GIORDANO, F.J. (2005). Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.***115**: 500–508.
- GODON, P., BONNEFOY, E., GUERARD, S., MUNET, M., VELON, S., BRION, R., TOUBOUL, P. (2000). Myocardial infarction and anabolic steroid use. A case report. *Arch Mal Coeur Vaiss.* **93(7)**: 879-83.



- GORDON, G.B., BUSH, D.E., WEISMAN, H.F. (1988). Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J Clin Invest.* **82(2)**: 712-20.
- GRAY, J.M., NUNEZ, A.A., SIEGEL, L.I., WADE, G.N. (1979). Effects of testosterone on body-weight and adipose tissues: Role of aromatization. *Physiol Behav.* **23**: 465-469.
- GREEN, D.J., CABLE, N.T., RANKIN, J.M. (1993). Anabolic steroids and vascular responses. *Lancet.* **342**, 8876-863.
- GREENBERG, S., GEORGE, W.R., KADEWITZ, P.J., WILSON, W.R. (1974). Androgen-induced enhancement of vascular reactivity. *Can J Physiol Pharmacol.* **52**: 14-22.
- GRIFFIN, J.E., WILSON, J.D. (1998). Disorders of the testis and the male reproductive tract. In: Wilson JD ve ark. (Eds). Williams textbook of endocrinology. Philadelphia, WB Saunders Company. 819-875.
- GROLLMAN, A., HARRISON, T.R., WILLIAMS, J.R. jr. (1940). The effect of various sterol derivatives on the blood pressure of the rat. *J Pharmacol Exp ther.* **69**: 149-155.
- GUPTE, S.A., LEVINE, R.J., GUPTE, R.S., YOUNG, M.E., LIONETTI, V., LABINSKY, V., FLOYD, B.C., OJAIMI, C., BELLOMO, M., WOLIN, M.S., RECCHIA, F.A.(2006). Glucose-6-phosphate dehydrogenase-derived NADPH fuels superoxide production in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol.* **41**: 340–349.
- GUPTE, S.A., LI, K.X., OKADA, T., SATO, K., OKA, M. (2002). Inhibitors of pentose phosphate pathway cause vasodilation: involvement of voltage-gated potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther.* **301**: 299–305.
- GUTTERIDGE, J.M.C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Biochem.* **41**:(12) 1819-27.
- GUZMAN, D.C., MEJIA, G.B., VAZQUEZ, I.E., GARGIA, E.H., DEL ANGEL, D.S., OLGUIN, H.J.(2005). Effect of testosterone and steroids homologues on indolamines and lipid peroxidation in rat brain. *Steroid Biochem Mol Biol.* **94**: 369-373.
- HAFFA, A.L., MACEWEN, E.G., KURZMAN, I.D., KEMNITZ, J.W. (1994). Hypocholesterolemic effect of exogenous dehydroepiandrosterone administration in the rhesus monkey. *In Vivo.* **8(6)**: 993-7.
- HARTGENS, F., KUIPERS, H. (2004). Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* **34**: 513- 554.
- HAUSMANN, R., HAMMER, S., BETZ, P. (1998). Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death—a case report and review of the literature. *Int J Legal Med.* **111**, 261–264.
- HERSCMAN, Z. (1990). Cardiac effects of anabolic steroids. *Anesthesiology.* **72**: 72-773.
- HOWELL, S., SHALET, S. (2001). Testosterone deficiency and replacement. *Horm Res.* **56**: 86-92.

- HUIE, M.J. (1994). An acute myocardial infarction occurring in an anabolic steroid user. *Med Sci Sports Exerc.* **26**: 408-413.
- HURLEY, B.F., SEALS, D.R., HAGBERG, J.M., GOLDBERG, A.C., OSTROVE, S.M., HOLLOSZY, J.O., WIESTN, W.G., GOLDBERG, A.P. (1984). High-density-lipoprotein cholesterol in bodybuilders v powerlifters Negative effects of androgen use, *JAMA.* **252**: 507-513.
- IMAI, K., HAYASHI, Y., KONO, M. (1978). Testosterone-induced focal myocarditis in rats. I. Morphological and biochemical studies with special refence to pathogenetical mechanism and species differences. *J Toxicol Sci.* **3**: 215-228.
- INOUE, H., NISHIDA, N., IKEDA, N., TSUJI, A., KUDO, K., HANAGAMA, M. (2007). The sudden and unexpected death of a female-to-male transsexual patient. *Journal of Forensic and Legal Medicine.* **21**: 1–7.
- IWASAKI, Y., ASAI, M., YOSHIDA, M., NIGAWARA, T., KAMBAYASHI, M., NAKASHIMA, N. (2004). Dehydroepiandrosterone-sulfate inhibits nuclear factor- $\kappa$ B-dependent tran-scription in hepatocytes, possibly through antioxidant effect. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **89**: 3449–3454.
- JANKOWSKA, E.A., BIEL, B., MAJDA, J., SZKLARSKA, A., LOPUSZANSKA, M., MEDRAS, M., ANKER, S.D., BANASIAK, W., POOLE-WILSON, PA., PONIKOWSKI, P. (2006). Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation.* **114**:1829-1837.
- JESSE, R.L., LOESSER, K., EICH, D.M. (1995). Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* **29(774)**: 281-90.
- JI, L.,L. (2001). Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? (2001). *Ann N Y Acad Sci.* **928**: 236-247.
- JIA, C., CHEN, X., LI, X., LI, M., MIAO, C., SUN, B., FAN, Z., REN, L. (2011). The effect of DHEA treatment on the oxidative stress and myocardial fibrosis induced by keshan disease pathogenic factors. *Journal of Trace elements in medicine and biology.* **25**: 154-159.
- JOHNSON, M.D., JAY, M.S., SHOUP, B., RICKERT, VI. (1989). Anabolic steroid use by male adolescents. *Pediatrics.* **83**: 921-924.
- KAKARLA, P., VADLURI, G., REDDY, K.S., LEEUWENBURGH, C. (2005). Vulnerability of the mid aged rat myocardium to the age-induced oxidative stress: influence of exercise training on antioxidant defence system. *Free Radic Res.* **39(11)**: 1211-1217.
- KAKOLEWSKI, J.W., COX, V.C., VALENSTEIN, E.S. (1968). Sex differences in body-weight changes following gonadectomy of rats. *Psychol Rep.* **22**: 547-554.
- KATZ, F.H., ROPER, E.F. (1977). Testosterone effect on renin system in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* **155**: 330-333.
- KEARBAY, S., GAO, W., NARAYANAN, R., FISHER, S., WU, D., MILLER, D., DALTON, J. (2007). Selective androgen receptor modulator (SARM) treatment

- prevents bone loss and reduces body fat in ovariectomized rats. *Pharmaceutical research*. **24(2)**:328-335.
- KENNEDY, M.C., LAWRENCE, C. (1993). Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust*. **158**: 346–348.
- KILIÇ, N., MALHATUN, E., ELMALI, E., ALTAN, N. (1988). An investigation into the effects of the sulfonylurea glyburide on glutathione peroxidase activity in streptozotocin-induced diabetic rat muscle tissue. *General Pharmacology*. **30(3)**:399-401.
- KLEINER, S.M., CALABRESE, L.H., FIELDER, K.M. (1989). Dietary influences on cardiovascular disease risk in anabolic steroid-using and nonusing bodybuilders. *J Am Coll Nutr*. **8**: 109-119.
- KOENIG, H., FAN, C.C., GOLDSTONE, A.D., LU, C.Y., TROUT, J.J. (1989). Polyamines mediate androgenic stimulation of calcium fluxes and membrane transport in rat heart myocytes. *Circ Res*. **64(3)**: 415-426.
- KOPERA, H. (1985). The history of anabolic steroids and review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol Suppl*. **110**: 11-18.
- KRIEG, A., SCHARHAG, J., ALBERS, T., KINDERMANN, W., URHAUSEN, A. (2007). Cardiac tissue Doppler in steroid users. *Int J Sports Med*. **28**: 638–643.
- KUHN, C.M. (2002). Anabolic steroids. *Recent Progress in Hormone Research*. **57**: 411-434
- KUIPERS, H., WIJNEN, J.A.G., HARTGENS, F., WILLEMS, S.M.M. (1991). Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med*. **12**: 413-418.
- LABRIE, F., DIAMOND, P., CUSAN, L., GOMEZ, J.L., BELANGER, A., CANDAS, B. (1997). Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. **82(10)**:3498-505.
- LANDRY, G.L., PRIMOS, W.A. (1990). Anabolic steroid abuse. *Adv Pediatr*. **37**: 185-205.
- LENDERS, J.W.M., DEMACKER, P.N.M., VOS, J.A. (1988). Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure and liver function in amateur bodybuilders. *Int J Sports Med*. **9**: 19-23.
- LIEBERHERR, M., GROSSE, B. (1994). Androgens increase intracellular calcium concentration and inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin-sensitive G-protein. *J Biol Chem*. **11(269)**:7217-239.
- LIU, P.Y., DEATH, A.K., HANDELSMAN, D.J. (2003). Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev*. **24**: 313-340.
- LOWRY, O.H, ROSEBROUGH, N.J, FARR, A.L, RANDALL, R.J. (1951). Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J Biol Chem*. **193**: 265-275.

- LUIJKX, T., VELTHUIS, B., BACKX, F., BUCKENS, C. (2013). Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac mri in strength trained athletes. *Int J of Cardiology*. **167**: 664-668
- LUKE, J.L., FARB, A., VIRMANI, R., SAMPLE, R.H.B. (1990). Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci*. **35**: 1441-1447.
- LUNZ, W., OLIVEIRA, E.C., NEVES, M.T.D., FONTES, E.P.B., DIAS, C.M.G.C., NATALI, A.J.(2006). Anabolic steroid- and exercise-induced cardiac stress protein (HSP72) in the rat. *Braz. J. Med. Biol. Res.***39(7)**: 889-893.
- MADEA, B., GRELLNER, W., MUSSHOFF, F., DETTMAYER, R. (1998). Medico-legal aspects of doping. *J Clin Forensic Med*. **5(1)**: 1-7.
- MARIN, D.P., BOLIN, A.P., DOS SANTOS, R.D.E C., CURI, R., OTTON, R. (2010). Testosterone suppresses oxidative stress in human neutrophils. *Cell Biochem Funct*. **28(5)**: 394-402.
- MARKLUND, S., MARKLUND, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem*. **47**: 469- 474.
- MARSH, J.D., LEHMANN, M.H., RITCHIE, R.H., GWATHMEY, J.K., GREEN, G.E., SCHIEBINGER, R.J. (1998). Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes, *Circulation*. **98**: 256-261.
- MCCREARY, D.R., SASSE, D.K. (2000). An exploration of the drive for muscularity in adolescent boys and girls. *J Am Coll Health*. **48 (6)**: 297-304.
- MCLAIN, L.G. (1989). Anabolic steroids and high school students. *Am J Dis child*. **143**:412.
- MCMURTRY, I.F., ABE, K., OTA, H., FAGAN, K.A., OKA, M. (2010). Rho kinase-mediated vasoconstriction in pulmonary hypertension. *Adv Exp Med Biol*. **661**: 299-308.
- MEAD, L.A., HARGREAVES, E.L., GALEA, L.,A.,M. (1995). Sex differences in rodent spontaneous activity levels. In: Sanberg, p.R., Ossenkopp K., P., kavaliers, M.,eds. Motor activity and movement disorders. Totowa, NJ:Humana Press Inc.,:111-135.
- MELCHERT, R.B., HERRON, T.J., WELDER, A.A. (1992). Testosterone- induced ultrastructural changes in primary neonatal rat myocardial cell cultures, *In Vitro Cell. Dev. Biol*. **28**: 136A.
- MELCHERT, R.B., WELDER, A.A. (1995). Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc*. **27(9)**: 1252-1262.
- MO, Q., LU, S., SIMON, N. (2006). Dehydroepiandrosterone and its metabolites: Differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity, *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology*. **99**: 50-58.

- MORRIS, D.J., TSAI, R., DECONTI, G.A. (1976). Regulation of plasma levels of aldosterone and its metabolites during the latent period of aldosterone. *J Steroid Biochem.* **7**: 971-978.
- NEFF, C. (1987). Bosworth faces the music. *Sports Illus.***5**: 20-25.
- NIEMINEN, M.S., RAMO, M.P., VIITASALO, M., HEIKKILÄ, P., KARJALAINEN, J., MÄNTYSAARI, M., HEIKKILÄ, J. (1996). Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters, *Eur Heart J.* **17**: 1576-1583.
- NUNEZ, A.A., GRUNDMAN, M. (1982). Testosterone affects food intake and Body Weight of weanling male rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior.* **16**: 933-936.
- NUNEZ, A.A., SIEGEL, L.I., WADE, G.N. (1980). Central effects of testosterone on food intake in male rats. *Physiol Behav.* **24**: 469-472.
- OBERBECK, R., DAHLWEID, M., KOCH, R., VAN GRIENSVEN, M., EMMENNDÖRFER, A., TSCHIME, H., PAPE, H.C. (2001). Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med.* **29(2)**: 380-4.
- OKHAWA, H., OHSHI, N., YAGI, K. (1979). Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* **95**: 351-358.
- OUSSAMA, G., JEAN-MARC, A., KALDIRI, A. (2007). Antioxidant status and circled lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational Research.* 164-171.
- PAGLIA, D.E., VALENTINE, W.N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* **70**: 158-169.
- PANSARASA O., D'ANTONA, G., GUALEA, M.R., MARZANI, B., PELLEGRINO, M.A., MARZATICO, F. (2002). "Oxidative stress": effects of mild endurance training and testosterone treatment on rat gastrocnemius muscle. *Eur J Appl Physiol.* **87**: 550-555.
- PAYNE, J., KOTWINSKI, P.J., MONTGOMERY, H.E. (2004). Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart.* **90**: 473-475.
- PELTOLA, V., HUHTANIEMI, I., KETALA, T.M., AHOTUPA, M. (1996). Induction of lipid peroxidation during steroidogenesis in the rat testis. *Endocrinology.* **137**: 105-112.
- PERROT-SINAL, T.S., INNES, D., KAVALIERS, M., OSSENKOPP, K.P. (1998). Plasma testosterone levels are related to various aspects of locomotor activity in wild-caught male meadow voles. *Physiology & behavior.* **64(1)**: 31-36.
- PERRY, H.M., LITTLEPAGE, B.N.C. (1992). Misusing anabolic drugs, take a drug, take a drug history from well muscled patients. *BMJ.* **305**: 1241-1242.
- POPE, H.G., BROWER, K.J. (2000). Anabolic-androgenic steroid abuse. Sadock BJ, VA Sadock (eds.): Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 'de yedinci baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 1085-109.

- PUGH, P.J., ENGLISH, K.M., JONES, T.H., CHANNER, K.S. (2000). Testosterone: a natural tonic for the failing heart? *Q J Med.* **93**: 689-694.
- RABKIN, J.G., WAGNER, G.J., RABKIN, R. (2000). A double-blind, placebo- controlled trial of testosterone therapy for HIV-pozitive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* **57**: 141-147.
- RAUCHHAUS, M., DOEHNER, W., ANKER, S.D. (2006). Heart failure therapy: testosterone replacement and its implications. *Eur Heart J.* **27**: 10-12
- ROCKHOLD, R.W. (1993). Cardiovascular toxicity of anabolic steroids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **33**: 497-520.
- ROSENFELD, R.S., ROSENBERG, B.J., FUKUSHIMA, D.K., HELLMAN, L. (1975). 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab.* **40(5)**: 850-5.
- ROWSEMITT, C.,N. (1989). Activity of castrated male voles: rhythms of responses to testosterone replacement. *Physiol Behav.* **45**: 7-13.
- ROYLE, N.J., SURAI, P.F., HARTLEY, I.R. (2001). Maternally derived androgens and antioxidants in bird eggs: complementary but opposing effects? *Behav Ecol.* **12**, 381–385.
- RUTKOWSK J., CICHON M., PUERTA M., GIL, D. (2005). Negative effects of elevated testosterone on female fecundity in zebra finches. *Horm Behav.* **47**: 585–591.
- SACHTLEBEN, T., BERG, K.E., ELIAS, B.A., CHEATHAM, J.P., FELIX, G.L., HOFSCHIRE, P.J. (1993). The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sport Exer.* **25**: 1240 –1245.
- SADER, M.A., GRIFFITHS, K.A., MCCREDIE, R.J., HANDELSMAN, D.J., CELERMAJER, D.S. (2001). Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol.* **37**: 224 –230.
- SADOWSKA-KREPA, E, KŁAPCINSKA, B, JAGSZ, S, SOBCZAK, A, CHRAPUSTA, S.J, CHAL-IMONIUK, M, GRIEB, P, POPRZECKI, S, LANGFORT, J. (2011). High-dose testosterone propionatetreatment reverses the effects of endurance training on myocardial antioxi-dant defenses in adolescent male rats. *Cardiovascular Toxicology.* **11**: 118–127.
- SCHWARTZ, A.G. (1979). Inhibition of spontaneous breast cancer formation in female C3H(Avy/a) mice by long-term treatment with dehydroepiandrosterone. *Cancer Res.* **39(3)**: 1129-32.
- SCHWARTZ, A.G., PASHKO, L., WHITCOMB, J.M. (1986). Inhibition of tumor development by dehydroepiandrosterone and related steroids. *Toxicol Pathol.* **14(3)**: 357-62.
- SEN, C.K. (2001). Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Med.* **31(13)**: 891-908.

- SESHIAH, P.N., WEBER, D.S., ROCIC, P., VALPPU, L., TANIYAMA, Y., GRIENGLING, K.K. (2002). Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. *Circ Res.* **91**: 406–413.
- SIEGEL, L.I., NUNEZ, A.A., WADE, G.N. (1981). Effects of androgens on dietary self-selection and carcass composition in male rats. *J Comp Physiol Psychol.* **95**: 529-539.
- SINCLAIR, A.J., BARNETT, A. H., LUNEC, J.L. (1990). Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp Med.* **43**: 334-344.
- SKELTON, F.R. (1953). The production of hypertension, nephrosclerosis and cardiac lesions by methylandrostenediol treatment in the rat. *Endocrinology.* **53**: 492-505.
- SLOB, A.K., VAN DER VEFF TEN BOSCH, J.J. (1975). Sex differences in body growth in the rat. *Physiol Behav.* **14**: 353-361.
- STEINBERG, D., WITZTUM, J.L. (1990). Lipoproteins and atherogenesis: current concepts, *JAMA.* **264**, 3047-3052
- STRAUSS, R.H. (1987). Anabolic steroid, in Strauss RH (ed): *Drugs and Performance in Sports*. Philadelphia, PA, Saunders, pp 59-67.
- SULCOVA, J., HILL, M., HAMPL, R., STARKA, L. (1997). Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol.* **154(1)**:57-62.
- SULLIVAN, M.L., MARTINEZ, C.M., GENNIS, P., GALLAGHER, E.J. (1998). The Cardiac Toxicity of anabolic steroids. *Progress in Cardiovascular Diseases.* **41**:1-15.
- SUN, Y., OBERLEY, L.W., YING, L. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* **34**: 497-500.
- TAM, N.N.C., GAO, Y., LEUNG, Y.K., HO, S.M. (2003). Androgenic regulation of oxidative stress in the rat prostate—involvement of NAD(P)H oxidases and antioxidant defense machinery during prostatic involution and regrowth. *Am J Pathol.* **163**: 2513–2522.
- TAYLOR, M.K. (2013). Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Anabolic, Neuroprotective, and Neuroexcitatory properties in military men. *Military Medicine.* **178(1)**: 100.
- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl.1): S5-S20.
- THIJS, L., FAGARD, R., FORETTE, F., NAWROT, T., STAESSEN, J.A. (2003). “Are low dehydroepiandrosterone sulfate levels predictive for cardiovascular diseases? A review of prospective and retrospective studies”. *Acta Cardiol.* **58 (5)**:403-10.
- THOMPSON, P.D., CULLINANE, E.M., SADY, S.P. (1989). Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA.* **261**:1165-1165.

- THOMPSON, P.D., SADANIANT, Z.A., CULLINANE, E.M. (1992). Left ventricular function is not impaired in weight-lifters who use anabolic steroids. *J Am Coll Cardiol.* **19**: 278-282.
- TOUCHETTE, N. (1990). Meeting highlights: roidrage at FASEB. *J.NIH Res.* **2**: 42-44.
- URHAUSEN, A., ALBERS, T., KINDERMANN, W. (2004). Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible?. *Heart.* **90**: 496-501.
- VAN VOLLENHOVEN, R.F., ENGLEMAN, E.G., MCGUIRE, J.L. (1994). An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **37(9)**:1305-10.
- VON SCHANTZ, T., BENSCH, S., GRAHN, M., HASSELQUIST, D., WITZELL, H. (1999). Good genes, oxidative stress and condition-dependent sexual signals. *Proc R Soc B.* **266**: 1-12.
- WANG, G.H., RICHTER C.P., A.F. GUTTMACKER, A.F.(1925). Activity studies on male castrated rats withovarian transplants and correlation of the activity with the histology of the grafts. *Am J Physiol.* **73**: 581-599.
- WILBERT, D.M., GRIFFIN, J.E., WILSON, J.D. (1983). Characterization of the cytosol androgen receptor of the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab.* **56**: 113-120.
- WILLIAMS, G.H., DLUHY, R. (2001). Disorders of the adrenal cortex. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (Eds), Harrison's Principles of Internal Medicine Volume 2. 15th ed.; 2084-105.
- WU, Y, BAUMAN, W.A., BLITZER, R.D., CARDOZO, C. (2010). Testosterone-induced hypertrophy of L6 myoblasts is dependent upon Erk and mTOR. *Biochem Biophys Res Commun.* **1;400(4)**:679-83.
- YESALIS, C., WRIGHT, J., LOMBARDO, J. (1989). Anabolic-androgenic steroids: A synthesis of existing data and recommendations for future research. *Clin Sports Med.* **1**: 109-134.
- YILDIZ, O., SEYREK, M. (2007). Vasodilating Mechanism of Testosterone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* **115**:1-6.
- ZAIM, S., WALTER, P.F. (1992). Diagnosis and treatment of ventricular tachycardia. *Heart Dis Stroke.* **1**: 141-147.
- ZHANG, G.L, WANG, W, KANG, Y.X, XUE, Y, YANG, H, ZHOU, C.M, SHI, G.M. Chronic testosterone propionate supplement could activated the Nrf2-ARE pathway in the brain and ameliorated the behaviors of aged rats. (2013). *Behav Brain Res.***1(252)**:388-95.
- ZHANG, Y., YE, L., DING, Q., FANG, Z., YAO, M., SHI, D. (2000). Measurement of T and DHT contents in normal and diseased human prostate tissue. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* **38(7)**: 545-7.



- ZHU, X.D., BONET, B., KNOPP, R.H. (1997). 17 b-estradiol, progesterone, and testosterone inversely modulate low density lipoprotein oxidation and cytotoxicity in cultured placental trophoblast and macrophages. *Am J Obstet Gynec.* **177**:196–209.
- ZIRKIN, B.R., TENOVER, J.L. (2012). Aging and declining testosterone: Past, present and hopes for the future. *Journal of Andrology.***33**(6):1111-8.
- ZULIANI, U., BERNARDINI, B., CATAPANO, A., CAMPANA, M., CERIOLI, G., SPATTINI, M. (1989). Effects of anabolic steroids, testosterone, and HGH on blood lipids and echocardiographic parameters in body builders. *Int J Sports Med.* **10**: 62–66.
- ZUMOFF, B., LEVIN, J., ROSENFELD, R.S., MARKHAM, M, STRAIN, G.W., FUKUSHIMA, D.K. (1981). Abnormal 24-hr mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate in women with primary operable breast cancer. *Cancer Res.* **41**: 3360-3.

## EKLER

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

#### Uluslararası Yayınlar ve Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan

##### Bildiriler:

- ✓ **Emer E.**, Kaplan B., Kaya S., Aliyev V., Arıca E. and Soylemezoglu T. Effect of high dose sibutramine application on serum serotonin, plasma noradrenaline and on zinc and iron levels in liver, kidney, adrenal glands in rats Toxicology Letters, Volume 196, Supplement 1, 17 July 2010, Pages s238-S239
- ✓ **Emer E.**, Yıldız O., Kayaaltı Z., Sayal A. Cardiotoxic effects of anabolic-androgenic steroids. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 39(3), 2010 (baskıda).
- ✓ **Emer E.**, Demirkol S, Topal T, Yıldız O, Seyrek M, Macit E, Sayal A. Yüksek doz testosteron ve dehidroepiandrosteronun kardiyotoksik etkileri: Sıçanlarda ekokardiyografi ve oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 4-7 Kasım 2013 Antalya. Kongre Bildiri Özet Kitabı S: 311-312.
- ✓ **Emer E.**, Demirkol S, Yıldız O, Seyrek M, Macit E, Sayal A. Cardiotoxic effect of subacute high dose testosterone and dehydroepiandrosterone administration: An echocardiographic study in rats. Eurotox 2013 1-4 Eylül 2013. Interlaken, İsviçre. Toxicology Letters 2013: 221S: S90.
- ✓ Seyrek M, **Emer E.**, Kurt B, Yıldız O., Macit E, Sayal A. Cardiac lesions induced by testosterone in rats. Eurotox 2013 1-4 Eylül 2013. Interlaken, İsviçre. Toxicology Letters 2013: 221S: S89-90.
- ✓ Yıldız O, **Emer E.**, Seyrek M, Demirkol S, Kurt B, Topal T, Macit E, Sayal A. Cardiotoxic effect of long term and high dose testosterone administration in rats: Role of oxidative stress. Society for Free Radical Biology and Medicine VIII International Congress. 14-17 Ekim 2014, Buenos Aires, Arjantin. Abstract Book.P:102.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı** : Eda  
**Soyadı** : Emer  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Ankara-Türkiye 27 / 02 / 1983  
**İletişim Adresi** : A.Ü. Adli Bil. Enstitüsü, Tıp  
Fakültesi Cebeci Kampüsü  
Dikimevi/ANKARA+90 (312) 3192734

### II- Eğitimi

**2007-2009** Ankara Üniversitesi – Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Adli Tıp Anabilim Dalı - Adli Kimya ve Toksikoloji Programı –Yüksek Lisans - ANKARA

**2002-2004** Ohio State University Medical School- Columbus/OHIO-UNITED STATES

Northwest Missouri State University-Summer School/Missouri-UNITED STATES

**2001-2006** Başkent Üniversitesi- Sağlık Bilimleri Fakültesi- Beslenme ve Diyetetik- ANKARA

**1997-2000** 75. Yıl Lisesi-ANKARA

**Yabancı Dil:** İngilizce (iyi düzeyde), Türkçe

