

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

115036

KORTİKOSTEROİD VE ANABOLİK STEROİDLERİN SIÇAN  
DİYAFRAGMA KASINA OLAN KASILMA ETKİLERİ

Dr. Ercan ÖZDEMİR

115036

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM VE  
DOKÜMANİ

Danışman Öğretim Üyesi

Prof.Dr. Sena ERDAL

Doç.Dr. Uğur Tarık TURAÇLAR

SİVAS  
2002



**Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 463 sayılı yazısı ile uygun görülen Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır.**

## TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Ferhan Candan  
ÜYE: Prof. Dr. Ahmet ÜNAL  
ÜYE: Prof. Dr. Sena Erdağ  
ÜYE: Doç. Dr. KAMIL TOPALKARA  
ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Sahnin YILDIZIM

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2002

DEKAN

## İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLO VE ŞEKİLLER.....	vii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	
2.1.KORTİKOSTEROİDLER.....	4
2.1.1.Glukokortikoidlerin Biyosentezi.....	4
2.1.2.Glukokortikoidlerin Metabolizması.....	6
2.1.3.Steroid hormon Etki Mekanizması.....	6
2.1.4.Glukokortikoid Reseptörler.....	7
2.1.5.Glukokortikoidlerin Protein Metabolizmasına Etkileri.....	9
2.1.6.Glukokortikoidlerin Yağ Metabolizmasına Olan Etkileri.....	10
2.1.7.Glukoz Metabolizması.....	10
2.1.8.Hematopoetik Sistem.....	11
2.1.9.Büyümenin İnhibisyonu.....	11
2.1.10.Antiinflamatuvar Etki.....	11
2.1.11.ACTH Salgılanmasının Supresyonu ve Korteks Atrofisi.....	12
2.2.ANDROJENLER VE ANABOLİK STEROİDLER.....	13
2.2.1.Androjen Biyosentezi.....	13
2.2.2.Absorbsiyon ve Dağılım.....	15
2.2.3.Androjen Metabolizması.....	15
2.2.4.Androjenlerin Fizyolojik Etkileri.....	16
2.2.5.Androjen Reseptörleri.....	19
2.3.İSKELET KASINDA KASILMA.....	20
2.3.1.Kas Lifinin Morfolojik Yapısı.....	20
2.3.2.Kas Kasılma Mekanizması.....	22
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27

BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	49





### TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın hazırlanması ve yürütülmesinde baőlangıçta bana destek veren ve yardımlarını esirgemeyen merhum danışman hocam Doç. Dr. Uğur Tarık TURAÇLAR'a, çalışmada bana yol gosteren önemli katkılarda bulunan ikinci danışman hocam sayın Prof. Dr. Sena ERDAL'a ve araştırma sırasında bana yardım eden değerli Öğretim Görevlisi ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teőekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

### (Kortikosteroid ve anabolik steroidlerin sıçan diyafragma kasına olan kasılma etkileri)

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar ve klinik araştırmalar, glukokortikoidlerin iskelet kaslarında ve özellikle respiratuvar kaslarda disfonksiyon yaptığını göstermiştir. Anabolik steroidlerin ise kasların kasılmaları üzerine etkileri glukokortikoidlerin yaptığı etkileri antagonize edici yöndedir. Bu çalışmada, yüksek dozda ve kısa sürede glukokortikoid ve anabolik steroid erişkin erkek sıçanlara ayrı gruplar halinde verilerek glukokortikoidlerin sıçan diyafragma kasının kasılmasına olan azaltıcı etkisinin anabolik steroidler ile ortadan kaldırılabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bir gruba deksametazon 2 mg/kg/gün (intramüsküler), diğer gruba metanolon enantat 7.5 mg/kg ve üçüncü gruba deksametazon+metanolon enantat sırasıyla 2 mg/kg/gün (2 hafta süreyle) ve 7.5 mg/kg (ilk gün tek doz) verilmiştir.

Elde edilen bulgular, deksametazon verilen hayvanlardaki kasılma parametreleri bütün gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p<0.05$ ), metanolon enantat ve metanolon enantat+deksametazon grubunda kontrol grubuna göre bir değişiklik gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca sıçanların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında deksametazon verilen grupta diğer gruplara göre anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, deksametazonun kısa sürede yüksek dozda verilmesinin sıçan diyafragma kasının kasılmasında disfonksiyon yaptığı, bunun ise yüksek dozda anabolik steroid verilerek antagonize edilebileceği söylenebilir. Aynı şekilde glukokortikoidlerin diyafragma kasına yapmış oldukları atrofi etkisi anabolik steroidler ile azaltılabilir.

## SUMMARY

### **(Contractive effects of corticosteroids and anabolic steroids on diaphragm muscles of rats)**

Experimental studies performed on animals and clinical researches show that glucocorticoids lead to dysfunction on skeletal muscles and especially on respiratory muscles. But, the effects of anabolic steroids on the contraction of muscle antagonise the effects of glucocorticoids.

In this study, it was aimed to show that glucocorticoids and anabolic steroids were treated in a high dosage and in a short time to adult rats in different groups and reducing effect of glucocorticoids on the contraction of a rat diaphragm muscle would be removed by anabolic steroids.

Dexamethasone 2 mg/kg /day (intramuscular) for one group, metanolone enantate 7.5 mg/kg for another group and dexamethasone+metanolone enantate for the third group had been treated for two weeks.

According to findings obtained from this study, the contraction parameters in rats treated dexamethasone were found significantly low among all groups ( $p < 0.05$ ). In the metanolone enantate and metanolone enantate+dexamethasone treated group, no difference was observed in respect of control ( $p > 0.05$ ). In addition, when body weights of the rats were compared, a notable decrease happened in the dexamethasone treated group in respect of the other groups ( $p < 0.05$ ).

As a result, we can say that when dexamethasone is treated in a short time and in a high dosage, it leads to dysfunction on the contraction of a rat diaphragm muscle. It can be antagonised with a high dosage of anabolic steroid. In same way, atrophic effect of glucocorticoids on the diaphragm muscle can be decreased by anabolic steroids.



## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AP-1:** Aktivatör Protein-1  
**CSA:** Cross Sectional Area  
**DHEAS:** Dihidroksiepiandrosteron Sülfat  
**eIF4E:** Ökaryotik Başlatma Faktörü 4E  
**GRE:** Glukokortikoid Yanıt Elementi  
**GR:** Glukokortikoid Reseptör  
**HSP90:** Isı Şok Proteini  
**İCSH:** İntertisyel Hücre Stimüle Edici Hormon  
**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1  
**IP3:** İnositol 1,4,5- trifosfat  
**MR:** Mineralokortikoid Reseptör  
**NF- $\kappa$ B:** Ubiquitin Transkripsiyon Faktörü  
**P70<sup>S6k</sup>:** Ribozomal Protein S6 Kinaz  
**RIA:** Radio İmmüno Assay  
**SERCA:** Sarkoplazmik Retikulum Ca<sup>2+</sup>-ATPaz  
**SHBG:** Seks Hormonu Bağlayan Globulin

## TABLO VE ŞEKİLLER

	<u>SAYFA</u>
<b>Tablo 1:</b> Tüm değerlerin ortalamaları ve standart hataları.....	33
<b>Tablo 2:</b> Morfometrik veriler.....	34
<b>Tablo 3:</b> Kasılma parametreleri.....	36
<b>Tablo 4:</b> Diyafragma kasının gerim-frekans eğrisi.....	39
<b>Şekil 1:</b> İskelet kas lifinin üç boyutlu morfolojik yapısı.....	21
<b>Şekil 2:</b> Kontraksiyon sırasında, çapraz köprü siklusunun iki fonksiyonel basamağı.....	24
<b>Şekil 3:</b> Kas kontraksiyonuna yanıt olarak gelişen kas lifi mitokondri protein sentezinde artışın düzenlenmesi.....	25
<b>Şekil 4:</b> İzometrik kasılmada bir sarsı eğrisi ve kasılma parametreleri.....	28
<b>Şekil 5:</b> Kasın mekanik güç hesaplaması ve Hill denklemi.....	29
<b>Şekil 6:</b> Diyafragma kasının dört ayrı gruba ait osilografda yazdırılan sarsı eğrileri.....	32
<b>Şekil 7:</b> İlaçların verilmesinden önce ve 2 hafta sonraki vücut ağırlıkları .....	35
<b>Şekil 8:</b> Diyafragmanın bir kas sarsısı esnasında kaydedilen maksimum kasılma kuvvetinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 9:</b> ½ Gevşeme zamanının gruplara göre karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 10:</b> Diyafragma kasının gerim-frekans eğrisi.....	39

## GİRİŞ

Kortikosteroidler klinikte inflamatuvar hastalıkların tedavisinde inhale ya da sistemik olarak kullanılırlar. Faydalı etkilerinin yanında, iskelet kaslarında önemli yan etkileri de vardır. Örneğin; steroidlerin insanların aktif organ kaslarında, özellikle solunum kaslarında daha baskın olmak üzere disfonksiyon yaptığı bildirilmiştir (19, 24, 31, 39, 56, 86). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çok deneysel çalışmada, steroidlerin diyafragma kasının yapısı ve fonksiyonu üzerine de olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (18, 70, 81). Kortikosteroidlerin özellikle tip IIx ve IIb liflerinde atrofi yaptığı, buna bağlı olarak izometrik ve izotonik kas kasılma parametreleri üzerinde (spesifik güç ve Vmax) anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir (56, 81).

Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında steroidlerin kullanımı sonucu solunum kaslarında katabolik etkilerin olduğu saptanmıştır (17, 37, 64). Özellikle akut astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda yüksek dozda kullanılmaları sonucu solunum kaslarında akut miyopati geliştiği, kas zayıflamasının sıklıkla miyonekroz sonucu olduğu gösterilmiştir (5).

Anabolik steroidlerin, kas atrofisi yapan birçok kronik hastalıklarda faydalı etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Özellikle androjenlerin kısa süreli verildiği kanserli, immün yetmezlik virüsü ile enfekte ve immobilize hastalar ile uzay yolculuğuna çıkanlarda yararlı etkilerinin olduğu saptanmıştır (10, 52, 68, 73). Bhasin ve ark. testosteronun HIV enfeksiyonuna bağlı kaşeksilerde kas dokusunu artırdığını belirtmişlerdir (9). Yine başka bir çalışmada, kronik akciğer hastalıklarında anabolik steroid verilmesi ile kas dokusunda önemli ölçüde artış saptandığı bildirilmiştir (26).

Anabolik steroidler sporcular tarafından kas dokusunu ve gerimini artırmak için son yıllarda sık kullanılmaktadır (6, 9, 42, 77). Aynı zamanda, atletler ve vücut geliştiriciler tarafından fiziksel fonksiyonları ve atletik performansı artırmak için geniş kötüye kullanım potansiyeli olan bir hormondur (8, 28, 43). Testosteronun haltercilerde doza bağlı olarak, kas performansını artırdığı

bildirilmiş, ancak etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen bir çok kas yapısını düzenleyici mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir (9). Deneysel olarak testosteron eksikliği oluşturulmuş çalışmalarda yağsız dokularda (iskelet kası) azalma olduğu saptanmış, aynı kişilere fizyolojik dozlarda testosteron uygulandığında bu dokularda ve protein sentezinde artış olduğu gözlenmiştir (67).

Deneysel hayvan çalışmalarında kısa süreli (2.5 hafta) anabolik steroid verilen sıçanların vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre fark görülmezken, uzun dönem (10 hafta) verilenlerde belirgin ağırlık artışı gözlenmiştir (57, 89). Farklı cinsler üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre dişi sıçanlarda ağırlık artışının daha anlamlı olduğu saptanmıştır (11).

Solunum kaslarından diyafragma, inferior rektus ile ekstensör digitorum longus gibi hızlı kasılan kas özelliğine sahiptir. Ancak histokimyasal analizlerde sıçan diyafragmasının % 41 tip I, % 27 tip IIa ve %34 tip IIb fibrillerini içerdiği gösterilmiştir (37, 38). Bu heterojen fibril tipi dağılımından dolayı diyafragma, fonksiyonel olarak hızlı kasılan ve yavaş kasılan extremité çizgili kaslarının arasında yer alır.

Kortikosteroid ve anabolik steroidlerin diyafragma kasına etkileri çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (36, 80, 81). Metil prednizolon verilerek sıçan diyafragma kasının maksimal güç parametrelerinde oluşan %10'luk azalma nandrolone dekaonate verilerek tamamen ortadan kaldırılmıştır. Aynı araştırmada yapılan histokimyasal çalışmalarda, tip IIb liflerinde metil prednizolonla önemli azalmalar olduğu ancak bunun nandrolone dekaonate ile geri dönmediği ortaya konmuştur. Ayrıca tip I, IIa ve IIx liflerinde metil prednizolonla meydana gelen azalma tip IIa ve IIx liflerinde nandrolone dekaonate verilerek tamamen ortadan kaldırılmıştır. Tip I liflerine ise etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

Yaptığımız makale taramasında deney hayvanlarında kortikosteroid ve anabolik steroidlerin birlikte düşük dozda ve uzun süreli çalışıldıkları halde, yüksek dozda kısa süreli araştırmalarda ayrı ayrı verilerek uygulandıkları, birlikte verilmedikleri gözlenmiştir. Bu nedenle yaptığımız çalışmada yüksek dozda ve kısa sürede kortikosteroid ve anabolik steroid erişkin erkek sıçanlara verilecek ve

bunların sıçan diyafragma kasına olan kasılma etkileri araştırılacaktır. Elde edeceğimiz bulguların çeşitli pulmoner ve kardiyak hastalıklarda uygulanan kortikosteroid tedavisi sonucu özellikle solunum kaslarında görülebilen olumsuz değişikliklerin anabolik steroidlerle düzeltilebilmesi açısından yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1.KORTİKOSTEROİDLER

İlk olarak Dr. Addison arkadaşları 1885 yılında böbrek üstü bezi kapsülünün hastalığında (Addison hastalığı), kortikosteroidlerin lokal ve yapısal etkilerinin olduğunu saptamışlardır. 1936'da ise kortikosteroid hormonlar korteksten izole edilmiştir (48).

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentezi yoluyla yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Steroidler ilk izole edildikleri yıllarda bunların ayırıcı etkilerinin ölçüsü olarak adrenelektomili sıçanların kalan ömürlerini uzatmaları ve karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları esas alınmıştır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antialerjik ve immün süpresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedaviye 1940'larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri sentezlenmiştir (46).

#### 2.1.1.Glukokortikoidlerin Biyosentezi

Kortizol ve diğer kortikosteroidler ile adrenal androjenleri adrenal korteksin zona fasikülata ve zona retikularis tabakasında, aldosteron, dezoksikortikosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise bu tabakaların dışındaki zona glomerulosa tabakasında kolesterolden sentez edilirler. Sentez, P450 sitokrom içeren çeşitli karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından katalize edilen 4 basamakta yapılır (46, 72):

**a) Serbest kolesterol oluşumu:** Adrenal korteks hücresi kortikosteroid sentezinde esas olarak ekzojen kolesterolü kullanılır yani kolesterol kaynağı olarak düşük dansiteli lipoproteini (DDL), reseptör aracılı endositozla dışardan alır. Kolesterol hücrede kolesterol esteri şeklindedir. Önce kolesterol esteraz aracılığı

ile onun serbest kolesterol haline getirilmesi gerekir. Serbest kolesterol, kolesterol yan zincirlerini koparan enzim (P450) tarafından pregnonolona dönüştürülmek üzere mitokondrilerin dış membranından iç matriksine transfer edilir.

**b) Pregnonolon oluşumu:** Mitokondri iç matriksinde yerleşmiş olan P450 enzimi tarafından kolesterolün yan zinciri kopararak pregnolon oluşur.

**c) İzomerizasyon ve dehidrojenasyon:** İzomerizasyon, pregnolonda C-5 ve C-6 arasındaki çift bağı C-5 ve C-4 arasına kaydırılması ile olur. Ayrıca, 3 $\beta$ -hidroksidehidrojenaz enziminin yaptığı dehidrojenasyonla C-3 pozisyonundaki hidroksil, keto grubuna dönüştürülür. Böylece ara ürün olarak progesteron oluşur.

**d) Hidroksillenme:** Sırasıyla C-17, C-21 ve C-11 karbonları hidroksillenir. Bu olayları 17 $\alpha$ -hidroksilaz, steroid 21-hidroksilaz, steroid 11 $\beta$ -hidroksilaz ve steroid 18-hidroksilaz enzimleri yaparlar.

ACTH, adrenal kortekste esas olarak zona fasikülata ve zona retikularisi stimüle ederek glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentez ve salgılanmasını artırır. ACTH yokluğunda bu iki tabaka atrofiye uğrar (72).

**-Güniçi ritim:** Kortizolün biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılanma hızı ve plazma düzeyi, genel bir güniçi değişim kalıbının üzerine binen epizodik değişimler gösterir. Bu durum sırasıyla CRH ve ACTH' nun bazal salgılanma hızının güniçi ritim göstermesine bağlıdır. Güniçi ritme uyan genel hız değişmesi profilinde ise, normal uyku dönemini sürdüren kimselerde sabahın erken saatlerinde uyanmadan önce (saat 4 ve 8 arası) kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa (yaklaşık 180 ng/ml'ye) çıkar; günlük salgılanmasının %70'i gece yarısı ile sabahın 9'u arasında yapılır. Salgılanma öğleye kadar hızlı ve sonra yavaş bir şekilde düşer ve gece yarısından sonra minimum düzeye (40 ng/ml'ye) iner. Uyku sırasında sabaha karşı hızlı yükselme gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki negatif feedback inhibisyon etkilerinin derecesi de güniçi ritim gösterir; şöyleki bu ilaçlar, ACTH sentezinin en hızlı olduğu sabahın erken saatlerinde verilirse, sentezi en az derecede inhibe ederler (46).

**-Dağılım:** Plazmada kortizol yaklaşık %95 oranında, kortikosteroid bağlayan globulin (KBG) veya transkortin adı verilen özel bir  $\alpha$ -globuline bağlı durumdadır.

### 2.1.2. Glukokortikoidlerin Metabolizması

Glukokortikoidler esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive olurlar. Kortizolün yarı ömrü 90 dakika kadardır. Steroidlerin konjuge metabolitleri suda çözünen maddelerdir ve böbrekten itrah edilirler. Normal bir kimsede idrarla günde 100 mg'ın altında serbest kortizol atılır (46).

Kortizol ve analogları gastrointestinal kanaldan çeşitli oranlarda (%45 ile %80) absorpsiyona uğrarlar. Kortizon biyolojik olarak inaktif prehormon iken hidrokortizon (kortizol) aktif metabolittir (72). Amfibilerden insana tüm türlerde adrenakortikal dokudan salınan majör C<sub>21</sub> steroid hormonları aldosteron ve kortikosterondur. Ancak kortizolün kortikosterona oranı türler arasında farklılık gösterir. İnsanlarda salınan kortizolün kortikosterona oranı ortalama 7:1'dir (40, 41, 75).

Parenteral olarak kullanılan glukokortikoidler, hidroksilli (alkol şeklindeki) steroidlerdir. Bunlar suda çözünmezler; fakat fosfat veya süksinat esterlerinin sodyum tuzları suda çözünür. Sudaki solüsyonu intravenöz ve diğer yollardan injekte edilebilir ve vücutta kolayca hidrolize edilerek aktif steroidlere dönüşürler. Asetat, diasetat, hekzaasetonid ve pivalat esterleri ise suda pek çözünmezler; bunların süspansiyonu veya yağlı solüsyonu doku içine (intramusküler veya ciltaltı) injekte edilir. Dokuda hidrolizle steroidin serbest hale geçmesi ve absorpsiyonu yavaş olduğundan bir enjeksiyondan sonra etkileri günlerce, hatta haftalarca sürebilir (48).

### 2.1.3. Steroid Hormon Etki Mekanizması

Steroid hormonlar etkilerini: a) Genomik steroid aktivitesi, b) Nongenomik steroid aktivitesi olmak üzere iki yoldan gerçekleştirir.

a) *Genomik steroid aktivitesi:* Steroid aktivitelerinin ortak düzenlenen teorisinde, steroidler gen transkripsiyonunu modüle eder. Bunu da



hücre içindeki çekirdek reseptörleri ve ligand-bağımlı transkripsiyon faktörü ile yaparlar. 20.yüzyılın başlarında, embriyonal gelişim defektleri ve çeşitli hastalıklar steroid ve troid hormon aktivite bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Genomik etkinin başlaması uzun süre almaktadır (23).

- b) *Nongenomik steroid aktivitesi*: Genomik steroid etkilerinin tersine, nongenomik steroid etki özellikle protein sentezi ve transkripsiyonunun kuvvetli inhibisyonu ile karakterizedir ve etkinin başlaması çok hızlıdır. Steroidlerin hızlı etki mekanizmaları Manheim klasifikasyonu ile önce iki majör gruba ayrılır: A) Direkt, B) İndirekt. Bunlar da; I) Spesifik, II) Nonspesifik olmak üzere iki bölümde incelenir (15, 23). Spesifik genomik olmayan cevaplar steroidin, hücrenin ya da dokunun tipine bağlıdır. Nongenomik hızlı steroid aktivitesi bir çok hücre tiplerinde ikincil haberci olarak hücre içi kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) ve 1,4,5-trifosfatı ( $IP_3$ ) kullanırlar. Testosteron ya da aldosteron verilmesinden 45 saniye sonra dokudaki  $IP_3$  seviyesi 2-3 kat geçici artış gösterir. Ayrıca  $IP_3$  atağı hızlı kalsiyum iletiminden daha süratlidir (21).

#### 2.1.4. Glukokortikoid Reseptörler

Adrenokortikal hormonlar ve ilaçlar hedef hücrelerde hücre membranını aşp sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı mineralokortikoid (MR) ve glukokortikoid reseptörü (GR) vardır. Bunlara ilk belirlendikleri zaman sırasıyla Tip I bağlanma yeri ve Tip II bağlanma yeri adı verilir. Boş kalan reseptöre ise ısı şok proteini denilen HSP90, reseptöre yerleşik olan glukokortikoidte konformasyon değişikliğine neden olur (46, 48, 76). Bu değişimler hücre nükleosunda meydana gelir. Adrenokortikal steroidlerin çeşitli aktivitelerinden glukokortikoid cevap elementi (GRE) sorumludur. Bunlardan bazıları elektrik kontağını kapatırken bir diğeri reseptöre bağlanarak aktive eder. Bu kompleksin anahtar proteinini ubiquitin transkripsiyon faktörü (NF-kB) oluşturur. NF-kB'nin stimülasyonu ise çeşitli inflamatuvar mediatörlerin sitokin üretimine bağlıdır. Glukokortikoidler,

inaktif sitoplazmik protein olarak bulunan NF-kB'yi aktiflemek için IκB proteininin transkripsiyonunu indükler. Lipokortinler ise glukokortikoidler tarafından indüklenen bir diğer protein ailesidir ve prostoglandinler, lökotrienler ile platelet aktive edici faktör üretimine rehberlik eden yolu inhibe ederler (48, 78).

Bir glukokortikoid reseptör antagonisti olan RU 38486 sepsisin indüklediği enerji bağımlı kas proteini yıkım oranını ve ubiquitin mRNA seviyeleri gibi serbest ubiquitin ve ubiquitinle ilgili protein seviyelerini de değiştirir. Tersine, deneysel olarak sıçanlara deksametazon verilmesi enerji-bağımlı kas protein yıkımı ve ubiquitin mRNA seviyelerinin artması ile sonuçlanır. Bu göstergeler, sepsis sırasında ubiquitin'in iskelet kasları üzerine enerji bağımlı proteolitik yolun en azından bir bölümünü glukokortikoidlerin regüle ettiği hipotezini destekler (78, 88).

Glukokortikoid hormonlar, protein yıkımı ve sentezinde geniş nitelikli iki yönlü regülasyon mekanizmasına sahiptir. Translasyon mekanizmasını düzenlerler. Translasyonu başlatmanın fonksiyonel komponenti olarak görev yaparlar. Glukokortikoidler hedef hücrelerde fonksiyonel önemi olan enzimleri ve diğer proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu genellikle artırırlar. Ancak glukokortikoidler az sayıda protein türlerini (POMK ve ondan oluşan ACTH, prolaktin ve glikoprotein hormonların alfa alt birimleri gibi) kodlayan genleri inhibe ederler. Bu kural dışı inhibitör etkinin: a) inhibitör proteinlerin (lipokortin1) sentezinin artırılması, b) glukokortikoid reseptörün negatif GRE'ye bağlanması ya da c) diğer bir transkripsiyonel düzenleyici faktörün kendi cevap elemanına bağlanmasının inhibe edilmesi suretiyle meydana geldiği öne sürülmüştür. Son yıllarda glukokortikoid reseptörü sentez edemeyen fareler üretilmiş ve bunların çoğunun siyanozlu doğduğu ve akciğer atelektazisi nedeniyle doğumdan birkaç saat sonra öldüğü gözlemlenmiştir (46). Glukokortikoidlerin etkisini düzenleyici faktör adayları olarak Fos ve Jun familyasına ait transkripsiyonel düzenleyici proteinler gösterilmiştir. Bu familyanın üyesi olan aktivatör protein-1 (AP-1), immün ve inflamatuvar reaksiyonlara aracılık eden bir dizi sitokin ve inflamatuvar artritlerde eklem

harabiyeti yapan yıkıcı kollajenaz ve stromelizin enzim genlerinin transkripsiyonunu indükler. Bazı genlerde, glukokortikoid ile aktive edilmiş durumdaki glukokortikoid reseptörü ; AP-1 proteinini bağlayarak, onun genleri aktive etmek için genin düzenleyici bölgesine bağlanmasını engeller. Diğer bazı genlerde ise GRE AP-1 bağlanma yerinin genin bağlanma yerleriyle yanyana olması nedeniyle glukokortikoid-GR kompleksinin GRE'ye bağlanması olayı, AP-1'in körükleyici bölgesine bağlanmasını 'sterik engelleme' ile olanaksız kılar (48).

Kortikosteroid hormonların veya ilaçların reseptörlerini aktive etmesinden sonra gen transkripsiyonunun modülasyonuna bağlı olarak hücre düzeyinde gelişen etkiler genomik etkilerdir. Bu tür etkiler, transkripsiyonla mRNA yapılması ve onun ribozomlarda çevirisi gibi basamaklardan geçmeyi gerektirdiğinden genellikle en az birkaç saatlik, bazen de 15-30 dakikalık gecikmeden sonra başlar. Kortikosteroidlerin ve diğer steroidlerin hedef hücrelerde çok çabuk (saniyeler veya dakikalar içinde) başlayan non-genomik etkiler yaptıkları da bulunmuştur. Bunlar, etkilerini hücre membranındaki GABA<sub>A</sub>, glisin ve NMDA reseptörleri gibi iyon kanalı-reseptör kompleksleri üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanmak veya G-proteini ile kenetli membran reseptörlerini etkilemek suretiyle oluştururlar (46).

### **2.1.5. Glukokortikoidlerin Protein Metabolizmasına Etkileri**

Glukokortikoidler karaciğerde protein sentezini artırırken, vücuttaki diğer dokularda inhibe ederler (antianabolik etki), çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak çeşitli yerlerde proteolizi sağlayarak protein yıkımını artırır (katabolik etki). Çizgili kaslara ve doku hücrelerine aminoasit girişini azaltırlar. Antianabolik etkilerinde ve plazma aminoasit düzeyini yükseltmelerinde bu olay rol oynar. Böylece dokulardan karaciğere, aminoasitlerin taşınması ile glukozaya dönüşmesi ve glikojen yapımını sağlar Diğer yandan üre ve amonyak oluşumunu fazlaştıran idrarla azot kaybını artırır, azot bilançosunu negatifleştirir (46, 53, 87). Glukokortikoidlerle anabolik etkide azalma olurken kas yıkımının eşlik ettiği ve negatif nitrojen dengesine neden olan katabolizma artar. Osteoporoz meydana

gelir, çocuklarda büyüme yavaşlar, deri atrofisi ve birlikte kapiller frajilite artar, çürük ve strialar meydana gelir (48).

Kortizol yetersizliği protein sentezinde belirgin bir artmaya neden olmaz; fakat fazlalığı kaslarda progresif nitelikte bir protein kaybı nedeniyle zayıflık ve atrofi yapar. Çizgili kaslarda ufak dozlarda glukokortikoidlerin protein sentezini artırdıkları ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. Yüksek dozda verilmesi ile büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ederler ve çocuklarda büyümeyi engellerler (46).

Deneysel çalışmalarda sıçanlara kortikosteroid verilmesi ile özellikle diyafragma kas liflerinde atrofi olduğu, bunun da sarkoplazmik retikulum  $Ca^{+2}$  - ATPaz (SERCA) mRNA seviyelerinde azalmayla birlikte meydana geldiği tespit edilmiştir (18, 31, 65, 81). Kortikosteroidlerin özellikle yüksek doz verildiklerinde dominant olarak tip II<sub>x</sub> ve tip II<sub>b</sub> liflerinde atrofi yaptıkları tespit edilmiştir. Steroid verilmesinden sonra nöromusküler morfolojik yapıdaki ve özellikle lif tipindeki değişimler iletim yetmezliğini azaltır (70).

L6 miyoblast hücre kültürlerinde yapılan araştırmalarda sentetik bir glukokortikoid olan deksametazon verilerek, ribosomal protein S6 kinaz (p70<sup>S6k</sup>) aktivitesinin önlendiği gösterilmiştir. Bu inaktivasyon p70<sup>S6k</sup> proteininin defosforilasyonu ile ilgilidir (66).

### 2.1.6. Glukokortikoidlerin Yağ Metabolizmasına Olan Etkileri

Glukokortikoidler, yağ hücrelerine glukoz girişini azaltırlar; lipolitik hormonların yaptığı lipolizi uyarırlar. İnsulinin antilipolitik etkisini antagonize ederler ve yüksek dozda verildiklerinde lipolizi hızlandırırlar. Adipozitlerden serbest yağ asidi ve gliserol çıkışı artırırlar (40, 41, 46, 48, 60, 82).

Glukokortikoidler aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda verilmeleri durumlarında, insülin düzeyini yükseltmeleri ve iştahı artırmaları nedeniyle lipojenik etki de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etki sonucu yağın vücutta dağılımı değişir. Yağ enseye ve supraklavikular bölgeye birikir, aynı şekilde yüzde ciltaltı yağ dokusu artar. Buna karşılık ekstremitelerde cilt altı yağ dokusu ve kasları eritirler (46).

### **2.1.7. Glukoz Metabolizması**

Glukokortikoidler, insüline zıt etki yaparlar. Karaciğerde glukoneogenezi artırır; bu olay muhtemelen glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin indüklenmesine, hücrelerde protein sentezinin inhibisyonuna ve proteolizisin artırılması sonucu glukoz substratı olan aminoasitleri artırmalarına bağlanmaktadır (48).

Glukokortikoidler, yağ dokusu hücrelerine, fibroblastlara ve timositlere glukoz girişinde azalma yaparlar. Adrenal korteks yetmezliğinde karaciğer ve çizgili kaslardaki glikojen depoları azalmıştır; insüline duyarlılık artmış ve insülinin yaptığı hipoglisemiden çıkma zorlaşmıştır (46).

### **2.1.8. Hematopoetik Sistem**

Glukokortikoidler kemik iliğinde hemoglobin, eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit yapımını artırır ve kandaki düzeylerini yükseltirler. Diğer yandan kanda eozinofil, bazofil, monositler ve lenfositlerin sayısını azaltır. Bu etki insanda adı geçen hücrelerin yapımının azaltılmasına değil, kandan dokulara geçişinin artırılmasına bağlıdır (46, 48).

### **2.1.9. Büyümenin İnhibisyonu**

Çocuklarda glukokortikoid kullanırken büyümenin izlenmesi gerekir. Düşük dozlar hariç, glukokortikoidler, çocuklarda ve adölesanlarda uzun süre kullanılması epifizyal kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümenin yavaşlamasına neden olur. Gün aşırı uygulama büyüme üzerindeki inhibitör etkiyi hafifletir. Romatoid artritli çocuklara hergün verilen 0.6 mg/kg prednizolon büyümeyi suprese ettiği halde, aynı ilacın günde bir verilen yüksek dozu (2 mg/kg) büyümeyi azaltmamıştır. Astım tedavisinde lokal uygulanan glukokortikoidlerin günlük 400-600 mg dozu büyümeyi bozamaz. 11  $\beta$ -hidroksi dehidrogenaz tip 1 enzimi kortizonu kortizole dönüştürür. Büyüme hormonu bu enzimi inhibe ederek kortizol oluşumunu engeller (41, 79).

### **2.1.10. Antiinflamatuvar Etki**

Glukokortikoidler yüksek dozlarda akut iltihap olayını inhibe eder. İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler (ödem, kızarma, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kısıtlanması) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. Aynı şekilde glukokortikoidler immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi, otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren bu faktörlerin üretimini ve/veya onların etkilerini de inhibe etmek suretiyle bozarlar. Özellikle antijene bağlı T lenfositlerin rol oynadığı hücrel immün yanıtı suprese ederler. Kanda dolaşan lenfosit sayısını azaltırlar; T lenfosit sayısında azalma, B lenfosit sayısından daha az olur (41, 46).

### **2.1.11. ACTH Salgılanmasının Süpresyonu ve Korteks Atrofisi**

Glukokortikoid ilaçlar tıpkı doğal hormon olan kortizol gibi ön hipofizdeki kortikotrop hücreleri inhibe ederek oradan ACTH salgılanmasını azaltırlar. Süpresyon derecesi dozla orantılıdır. Uzun süren tedavi sonucu ACTH salgılanmasının devamlı süpresyonu adrenal korteksin atrofisine neden olur. Atrofi, zona fasciculata ve zona retikularis tabakalarında olur (72). Bu sırada vücut infeksiyon, travma, cerrahi girişim gibi stres yapan etkenlere maruz kalırsa mutlaka glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır. Glukokortikoidlerin, glukokortikoid etki gücü, adrenal korteksi süprese edici etki gücüne paralel değildir; örneğin deksametazon mineralokortikoid etki bakımından kortizolden 30 kez güçlü olduğu halde glukokortikoid etkide ise ondan 80-100 kez daha güçlüdür. Betametazon ve deksametazon en uzun süpresyon yapan glukokortikoidlerdir (46).

## 2.2.ANDROJENLER VE ANABOLİK STEROİDLER

Androjen derivelerinin önemi ilk defa 1930'da, insan idrarının asit hidrolizisi ile elde edilen salgının, kısırlaştırılmış horozlara verilmesiyle ibiğinde büyümeyi stimüle etme yeteneğinin olduğunun keşfi ile anlaşılmıştır. Bundan sonraki yıllarda, androjen metabolizması ve formasyonu hakkında çok çalışmalar yapılmıştır. Dihidroksiepiandrosteron sülfatın (DHEAS) adrenal bezden salgılanan majör hormon olduğu bulunmuş ve idrarda androjen derivelerinin 5- $\alpha$  redüksiyonu için önemli bir prekürsör olduğu tespit edilmiştir (62).

1970'de ise ilk olarak dihidroksitestosteron (DHT), sensitif RIA yöntemiyle Horton laboratuvarında geliştirilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar, serumda DHT'nin yükselmesinin bayanlarda androstenedion, erkekte ise testosterondan periferik dönüşüm ile olduğunu göstermiştir (62).

Anabolik androjenik steroidler, kronik hastalıklara bağlı kas gerimi ve kitle kaybında, kas doku ve atletik performansını artırmak için kullanılırlar. Ayrıca son zamanlarda, kandaki testosteron seviyesi düşük, yaşlı ve HIV ile enfekte kişilerde testosteron replasman tedavisinin kas dokusu miktarını artırdığı bildirilmiştir (8).

Testosteron erkeklerin en önemli seks steroididir ve %95'ten fazlası hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormon (LH) stimülasyonu ile testisteki Leydig hücreleri tarafından salgılanır. Erişkin bir erkekte günde 7 mg, kadında ise 0.23 mg testosteron üretilir (46, 48, 72). Androjenler, hem testislerde hem de adrenal bezlerde kolesterolden veya indirekt olarak asetil koenzim A'dan sentez edilir. Testislerden salgılandıktan sonra, testosteronun yaklaşık %97'si zayıf bağlarla plazma albumini veya daha sıkı bir şekilde, seks hormonu bağlayan globulin olarak adlandırılan bir  $\beta$ -globuline bağlanır. Bağlı hormonun dolaşım sisteminde kalış süresi sonunda, testosteron ya dokulara difüze olur ya da inaktif ürünlere dönüşerek vücuttan atılırlar (41, 72).

### 2.2.1.Androjen Biyosentezi

Testosteron, kimyaca 19-karbonlu bir steroid olan androsterol türevidir. Açık adıyla 17  $\beta$ -hidroksi-4-androsten-3-on'dur. Testiste kolesterolden sentezlenir.



Testiste kolesterolden oluşan  $\Delta_5$ -pregnonolon iki ayrı yolak üzerinden sonuçta testosterona dönüştürülür (40, 41). Testisten testosterondan başka, androjenik etkili üç madde daha sentez edilir: DHT, androstenedion ve dihidroepiandrosteron. Bunların çoğu hedef organların çoğunda testosterona göre daha güçlü androjenik etki gösterir. Ancak erkeklerde testosterondan estradiol oluşması, testislerden ziyade hedef hücrelerde yağ dokusu hücrelerindeki aromataz enzimi tarafından katalize edilir (7, 46).

Testosteron prekürsörü olan dihidroepiandrosteron ve androstenedionun androjenik etkinliği belirgin derecede düşüktür. Salgılanan toplam miktarın 2/3 'ü adrenal kaynaklı, 1/3'ü ise testis kaynaklıdır. Kadınlarda aynı prekürsörler overlerden salgılanır. Anılan prekürsörlerin testis dışındaki dokularda testosterona dönüşüm hızları çok yavaştır. Bu nedenle miktarca fazla iselerde testisten salgılanan daha az miktardaki testosteron yanında, fonksiyonel önemleri fazla değildir. Testisleri çıkarılmış kimselerde adrenal korteks tarafından salgılanan bu prekürsörlerden oluşan yetersiz miktardaki testosteron ile androjenik etkinlik yeteri düzeyde sürdürülemez (41)

Testosteron prostat, epididimis, seminifer tubuluslar ve özellikle dış genital organların cildi gibi bazı hedef organların hücreleri içine girdiğinde dihidrotestosterona dönüşerek etkinliği artar; bu dönüşmeyi adı geçen yerlerde hücre sitoplazmasında ve nükleus membranında bol olarak bulunan  $5\alpha$ -redüktaz enzimi yapar (41, 46, 72). Diğer yandan embriyoenez sırasında Wolf kanalının virilizasyonu ve dişilerde gelişecek olan Müller kanalının atrofiye uğramasını testosteron doğrudan doğruya (DHT'ye dönüşmeksizin) yapar. Bazı hedef hücrelerde  $5\alpha$ -redüktaz enzimi pek bulunmaz ve onlarda da testosteron DHT'ye dönüşmeksizin etkinlik gösterir (çizgili kaslar, kemikler ve kısmen SSS gibi). Normal erkeklerde plazmada total testosteron konsantrasyonu 0.35-1.2  $\mu\text{g}/\text{dl}$  kadardır. Plazmadaki testosteronun %95'nin testislerden geldiği hesaplanmıştır. Plazma testosteron düzeyi sabahın erken saatlerinde doruğa ulaşır. Mental ve travmatik stres hallerinde plazma testosteron konsantrasyonunun düştüğü gözlemlenmiştir (46).



### 2.2.2.Absorbsiyon ve Dağılım

Androjen replasman tedavisinin en yaygın veriliş yolu parenteral yoldur. Testosteron esterleri sıvı depo preparatlarıdır ve lipofilik özellik gösterdiklerinden yavaş absorbe olurlar. Testosteron ağızdan verildiğinde mide-barsak kanalından absorbe edilir; ancak karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde inaktive edildiği için sistemik biyoyararlanımı yetersiz derecededir. Testosteronun C<sub>17</sub>-metil türevi hepatik enzimlere nispeten dayanıklı olduğundan yeterli sistemik biyoyararlanım gösterir (46).

Plazmada testosteron %97-99 oranında özel bir  $\beta$ -globulin olan seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) ve albumine bağlanmış olarak bulunur. Plazmadaki testosteronun %44'ü SHBG'ne, %54'ü albumine ve kalanı diğer proteinlere bağlıdır. Plazmada SHBG düzeyi androjenler tarafından azaltılır ve östrojenler tarafından yükseltilir; gebelerde 5-10 kez artar (46).

### 2.2.3.Androjen Metabolizması

Testosteron ve testosteron prekürsörleri ve ilaç olarak kullanılan testosteron benzeri steroidler, esas olarak karaciğerde metabolize edilirler. Karaciğerde önce androstenediona dönüşür. Androstenediondan ise androsteron ve ondan da etiokolanolon oluşur. Bu üç testosteron metabolitinin ortak niteliği 17-ketosteroid olmalarıdır. Adı geçen 17-ketosteroidler karaciğerde Glukuronik asit veya sülfirik asit ile konjuge edilir; bu metabolitler esas olarak böbreklerden idrar içinde atılır. Ancak çok az bir kısmı safra içinde feçesle atılır. İdrarla atılan 17-ketosteroidlerin %30'u testis, %70'i ise adrenal korteks kaynaklıdır (48, 62).

Leydig hücreleri tarafından testosteron salgılanması, hipofiz ön lobu hücrelerinin salgıladığı LH tarafından kontrol edilir; bu gonadotropin türüne intertisyel hücre stimüle edici hormon (İCSH) adı da verilir. Testisle hipotalamohipofizer sistem arasında çalışan bir negatif kontrol mekanizması vardır. Testosteron düzeyinin artması, hipotalamustan gonadotropin salıverici hormonun (GnRH) salgılanmasını inhibe eder. İnhibisyon sonucu, ön hipofizden FSH salgılanmasını düzenleyen esas etken seminifer tubulusların Sertoli

hücreleridir. Bu hücreler, inhibin ve yaklaşık 32 kDa molekül ağırlığında olan bir glikoprotein salgırlar. Bu peptid ön hipofizi ve hipotalamusu etkilemek suretiyle FSH salgılanmasını inhibisyon altında tutar. GnRH ve gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe ederek normal insanda spermatogenezi inhibe eder ve azospermi yapabilir. Aynı ilaçlar hipofizektomi yapılmış erişkin erkekte ise spermatogenezi artırır (46).

#### 2.2.4. Androjenlerin Fizyolojik Etkileri

Testosteronun en önemli fizyolojik görevi, erkekte seks karakteristiklerini geliştirmesi ve onları sürdürmesidir (46, 48).

##### A) Androjenik Etkiler:

Pübertede testosteron salgılanması çoğaldığı zaman iç ve dış genital organlar büyür ve sekonder seks karakteristikleri ortaya çıkar. Testosteronun androjenik etkileri:

-Fötusta ürogenital kanalın ve dış genital organların erkekleşmesi (virilizasyonu) ve püberte gelişmesi; yaşamın embriyo döneminde erkeklerde Y kromozomundaki bir gen tarafından ekprese edilen Müllerial inhibe edici madde (MİS) dış genital kanal taslağı olan Müller kanallarını atrofiye uğratar.

-Kıllanma: Pubis, koltukaltı anal bölge gövde ve ekstremitelerde kıllar büyür ve kalınlaşır. Yüzde bıyık ve sakal çıkmaya başlar.

-Ses kalınlaşması: Testosteron, larenkste büyüme ve ses tellerinde uzama ve kalınlaşma yapar. Bunların sonucu sesin frekansı azalır ve ses kalınlaşır.

-Ruhsal değişiklikler: Kişi daha agresif ve daha aktif olur. Enükoidler pasif ve depresif bir davranış biçimi gösterirler.

-Libido: Testosteron etkisi ile karşı sekse karşı seksüel dürtü artar, seksüel performans fazlalaşır.

-Cilt: Ciltte yağ dokusu bezlerinin salgısı artar, cilt kalınlaşır, kollajen düzeyi ve kan dolaşımı artar. (4, 41, 46, 48, 83).

-**Büyüme:** Erkek çocuklarda püberte sırasında hızlı büyüme veya büyüme atağı esas olarak testosteron salgılanmasındaki artmaya bağlıdır; bu olayda büyüme hormonunun katkısı ikinci plandadır. Primer olay testosteron salgısının

artmasıdır; testosteron ise muhtemelen hipotalamusu etkileyerek ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasının artmasına neden olur. (4, 46).

*B) Anabolik ve Diğer Metabolik Etkiler:*

Androjenler vücutta protein sentezini artırır; proteinlerin ve aminoasitlerin yıkılmasını inhibe ederler. Azotlu maddeler yanında  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  ve fosfat retansiyonuna neden olurlar. Ayrıca anabolik etkisine bağlı olarak pubertede çizgili kasları geliştirir ve kas gücü artırır (4, 25, 26, 63, 72).

Androjenler lipoprotein metabolizmasını da etkiler. Kanda düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyini yükseltirler ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) seviyesini düşürürler (4, 41). Testosteron, hipogonadizm olgularında daha belirgin olmak üzere, kemik iliğinde eritropoezi stimüle eder; eritrosit yapımını artırır ve hematokriti yükseltir. Eritrositlerin 2-3 difosfogliserat düzeyini yükseltir ve böylece hemoglobinin oksijene afinitesini azaltıp dokulara oksijen geçişini artırır. Testosteron, böbreklerde eritropoetini stimüle etmesi sonucu eritrosit yapımını artırır. Androjenler trombositlerin agregasyonunu hem in vitro hem de in vivo artırır (41, 48).

Normal kişilere nandrolone verildiğinde insülden bağımsız olarak glukoz alımını artırdığı bildirilmiştir (43). Yüksek dozda testosteron verilmesiyle serum kalsiyum seviyesinde belirgin azalma olurken, idrar kalsiyumunda belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir (4). Obez olmayan bayanlara uzun süreli testosteron verilmesi ile viseral yağ dokusu miktarında artış olduğu saptanmıştır (20, 54). Vejeteryan beslenenlerde ise adrenal androjen seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (61).

*C) Androjenlerin İskelet Kasına Olan Etkileri:*

Testosteron ve diğer anabolik steroidler, çizgili kaslar üzerindeki etkileri nedeniyle sporcular tarafından doping ilacı olarak da kullanılmaktadırlar (8, 9,46). Ayrıca ülseratif kolit, majör cerrahiler ve malign kanserlerden sonra aşırı bitkinliği ortadan kaldırmak için kullanılırlar (48). Testosteron HIV ile enfekte erkeklerde düşük testosteron seviyelerine bağlı gelişen kas zayıflığını ve kronik hastalıklara bağlı yaşlı kişilerdeki aşırı kas yıkımını önler ve kas dokusunu artırır. Testosteron

ağırlık kaldıran sporcularda doza bağlı olarak istemli kaslarda kas gerimini ve performansını artırmaktadır. Testosteronun kas dokusunu artırma mekanizması hala bilinmemekle birlikte, muhtemelen bir çok kas gelişmesini düzenleyici mekanizmalardaki değişiklikleri içermektedir (8).

Malnütrisyonlu kronik akciğer hastalığı olan erkeklere oral anabolik steroid verildiğinde, özellikle vücut doku indeksi (BMI) ve antropometrik ölçümlerde artış görülmüştür (26). Deneysel olarak testosteron eksikliği oluşturularak bunun etkileri araştırılmış ve sonuç olarak yağsız dokularda azalma olurken; tersine fizyolojik olarak testosteron uygulanan hastalarda bu dokularda ve protein sentezinde artış gözlenmiştir (8). Hayvan çalışmalarında, kısa süreli (2 hafta) anabolik steroid verilen sıçanların vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre fark görülmezken, uzun dönem (10 hafta) verilenlerde belirgin ağırlık artışı gözlenmiştir (57). Farklı cinsler üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre dişi sıçanlarda ağırlık artışının daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, diyafragma ve gastroknemius kaslarının histokimyasal incelemelerinde özellikle tip II<sub>x</sub> ve tip IIb liflerinde artış saptanmıştır (11).

Bir anabolizan steroid olan oxandrolone aminoasitlerle birlikte verildiğinde iskelet kaslarındaki anabolizan etki artar (68). Testosteron direkt olarak kasa enjekte edildiğinde kasta protein sentezinde artış sağlamakla birlikte, kas dokusundan aminoasit salınımını da engeller (25). Oral olarak androstenedion genç sağlıklı erkeklere verildiğinde, plazma testosteron seviyesinde artış ile kas metabolizmasında anabolik etkinin olmadığı gösterilmiştir (58). Yine oral dihidroepiandrosteron (DHEA) verildiğinde, genç erkeklerde serum testosteron düzeyleri ve atletik performansta bir artış görülmemiştir (13). Nandrolone verilen sıçan diyafragma kas kontraksiyonunda artış olduğu saptanmıştır. Bu artış hem anabolik steroidin, Ca<sup>+2</sup>'a bağlı miyozin ATPazı indüklemesine hemde tüm kas liflerini %35-39 oranında artırmasına bağlıdır. Ayrıca ATPaz aktivitesinin artması çapraz-köprülerin miktarını artırarak kas kasılmasını güçlendirir (49).

### 2.2.5.Androjen Reseptörleri

Testosteron, DHT ve diğer androjenler, hedef hücrelerde etkilerini tek bir androjen reseptör türünü aktive etmek suretiyle yaparlar. Androjen protein sentezi, X kromozomu üzerindeki bir gen tarafından kodlanır. DHT'nun reseptöre afinitesi testosterondan birkaç kat daha fazladır. Bu nedenle bazı hücre türlerinde testosteronun DHT'ye dönüşmesi, etkinin güçlenmesine ve amplifikasyonuna neden olur (2, 46). Elektriksel stimülasyon sıçan iskelet kasında androjen reseptör sayısını artırırken, androjen antagonisti verilmesi hipertrofiyi süprese eder. Ratların kastre edilmesi ile bulbokavernöz kasındaki androjen reseptörlerin düzeyinde azalma olurken, levator ani kasında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Kastre sıçanlara DHT verilmesi ile, levator ani ve bulbokavernöz kaslarındaki androjen reseptör seviyelerinde yüksek düzenleme görülmüştür (2).

Androjenlerin, steroid reseptörler aracılığı ile oluşturdukları etkiler genomik ve nongenomik diye ikiye ayrılır. Nongenomik steroid etki mekanizması ise  $Ca^{+2}$  iletimi ve fosforilasyonu ile ilgilidir ve androjenlerin hızlı etkilerinden sorumludur (23).

### 2.3.İSKELET KASINDA KASILMA

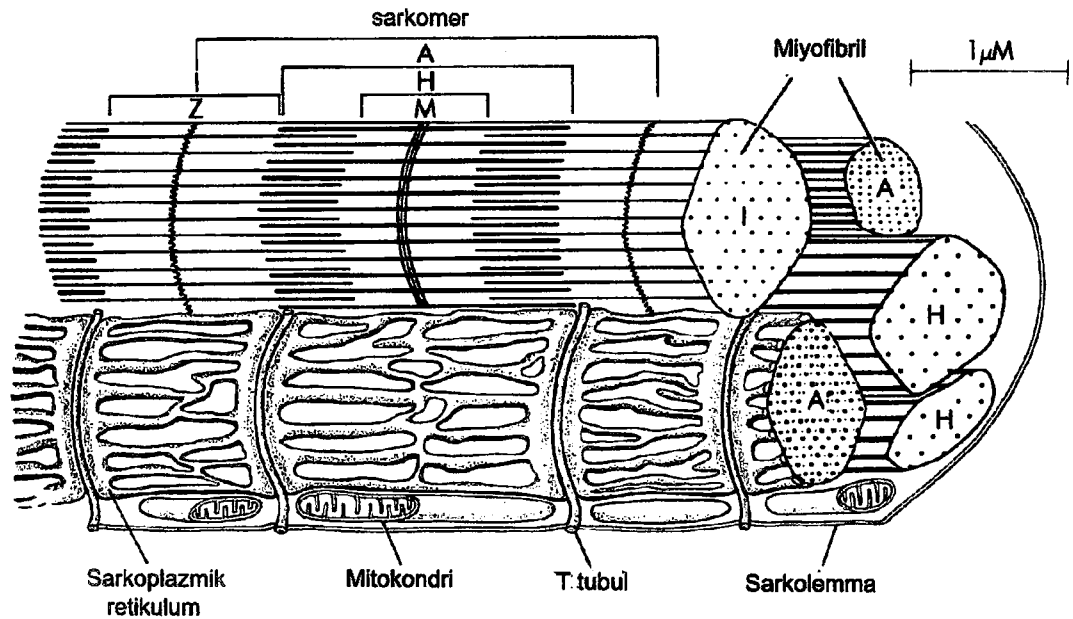
İskelet kası insan vücudunun en geniş dokusunu oluşturur. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %40-45'ni teşkil eder (41, 63.). İskelet kasının temel fonksiyonu hızlı hareket kabiliyetini sağlamaktır. Ayrıca önemli metabolik role sahiptir. İskelet kası ana protein deposu ve vücudun önemli serbest amino asit kaynağıdır. Kas proteininin net kazancı ve kaybı protein sentezi ve yıkımı arasındaki denge ile sınırlanır. Kas dokusuna çevrilme oranı beslenme, diyet, hastalık ve yaş gibi çeşitli fizyolojik durumlardan etkilenir. (63).

İskelet kasları, vücudun majör serbest amino asit ve protein deposudur. Kas proteinleri diğer dokulardaki esansiyel protein sentezi ve glukoz sentezi için (glukoneogenez yoluyla) önemli bir kaynak teşkil eder (40). Hormonlar, protein sentezinde temel düzenleyicilerdir. Bu nedenle bazı endokrinopatiler kas dokusunda ve fonksiyonlarında azalma ile karakterizedir. Kas protein metabolizmasına ve kasılma üzerine hormonların etkileri çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (49, 55, 81, 82, 84, 85). Son 15 yılda özellikle moleküler biyoloji alanında gelişmeler insan iskelet kası protein metabolizmasının hormonal regülasyonu hakkındaki bilgileri artırmıştır (63).

#### 2.3.1.Kas Lifinin Morfolojik Yapısı

Bütün iskelet kasları, çapı 10-80 mikrometre arasında değişen çok sayıda liften oluşmuştur. Bu liflerin her biri daha küçük alt birimlerden meydana gelir. Çoğu kasta lifler bütün kas boyunca uzanırlar her bir lif orta bölgesinde sonlanan tek bir sinir ucu tarafından inerve edilir (41).

Kas hücrelerinin hücre zarına sarkolemma adı verilir. Kas hücreleri arasında sinsisyal köprüler yoktur. Kas lifleri birbirinden ayrı filamenler içeren miyofibrillerden oluşmuştur (Şekil 1). İskelet kasını kasılabilmesi için miyozin, aktin, tropomiyozin ve troponin proteinleri sayesinde olmaktadır. Troponin üç alt yapıdan oluşur; troponin I, troponin T ve troponin C (40).  $\alpha$ -Aktinin diye adlandırılan bir diğer protein Z bandları ile aktini birbirine bağlarken, diğer



**Şekil 1.** İskelet kas lifinin üç boyutlu morfolojik yapısı (7).

proteinler uyarılmanın kasılmaya dönüşmesinde önemli roller oynamaktadır. İki Z çizgisi arasında kalan miyofibril bölümüne sarkomer denir (Şekil 1). Kas lifi istirahatte normal tam gergin durumda iken sarkomer boyu yaklaşık 2 mikrometredir (7).

Kasları oluşturan liflerin miyozin-ATPaz aktiviteleri ve kasılma yetenekleri birbirinden farklılıklar gösterir. Memeli iskelet kasında 3 ana tip lif bulunur. İnsanda tip IIa lifleri az olarak bulunurken yavaş lifler tip I, hızlı lifler tip IIb kategorisine girer. Tip I liflerinden bol miktarda bulunduran kaslar kırmızı kaslar olarak adlandırılır. Yavaş, uzun süreli, postürü devam ettiren kasılmalardan sorumludur. Daha çok tip IIb lifleri içeren beyaz kaslar ise, kısa sarsı süresine sahip ince kontrol gerektiren hareketlerden sorumludur (7, 40).

*-Diyafagma Kas Morfolojisi:* Bir solunum kası olan diyafagma, diğer iskelet kasları gibi hızlı kasılan kas özelliğine sahiptir. Ancak histokimyasal analizlerde sıçan diyafragmasının %41 tip I, %27 tip IIa ve %34 tip IIb fibrillerini içerdiği gösterilmiştir (1, 37, 38, 90). Bu heterojen fibril tipi dağılımından dolayı diyafagma, fonksiyonel olarak hızlı kasılan ve yavaş kasılan ekstremite çizgili kaslarının arasında yer alır.



### 2.3.2.Kas Kasılma Mekanizması

Kas kasılmasının başlangıç ve oluşum basamakları aşağıdaki sıra ile meydana gelir (7, 41, 74):

-Aksiyon potansiyeli motor sinir boyunca kas lifindeki sonlanmasına kadar yayılır.

- Her sinir ucundan asetilkolin salgılanır.

- Membrandaki asetil kapılı kanallar açılır.

- Asetilkolin kanallarının açılması, kas lifi membranından çok miktarda sodyum iyonlarının içeri girmesini sağlar. Bu olay kas lifinde aksiyon potansiyelini başlatır.

-Aksiyon potansiyel kas lifi membranını depolarize eder ve sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum iyonlarının miyofibrile serbestlenmesine neden olur.

**-Kasılmanın Kayma mekanizması:** Kasılı durumda aktin filamentleri, miyozin filamentleri arasında ortaya çekilmiş, dolayısıyla büyük oranda üst üste binmiştir. Z diskleri de, aktin filamentleri tarafından miyozin filamentlerinin uçlarına kadar çekilmiştir. Şiddetli kasılma sırasında, aktin filamentleri miyozin filamentlerinin uçlarını bükecek kadar kuvvetle çekebilir. Böylece kas kasılması kayan filament mekanizması ile oluşur (7, 16, 32, 33, 45, 69).

Aktin filamentlerinin miyozin filamentleri arasında içe doğru kaydırması miyozin filamentlerinin çapraz köprüleri ile aktin filamentlerinin etkileşimi sonucu oluşturulan mekanik güçler yaratır (44). İstirahat koşullarında bu güçler inhibe edilmiştir, ancak bir aksiyon potansiyelinin kas lifi membranında yayılması sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun hızla serbestlenmesine neden olur. Bu kalsiyum iyonları miyozinle aktin filamentleri arasındaki güçleri aktive eder ve kasılma başlar. Fakat kasılma işleminin başlaması için enerji de gerekir. Bu enerji ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilir, bu sırada ATP, ADP'ye yıkılır (44).

**-Miyozin Filamenti:** Miyozin en az 11 farklı sınıfa ayrılır ve insanlarda 17.kromozom üzerinde multigen familyası tarafından kodlanır. Miyozin II,



memeli iskelet ve kalp kaslarında dominant olarak bulunan filamenttir. Sarkomerin kalın filamentleri olan miyozin kas proteininin %50'ni oluşturur (69).

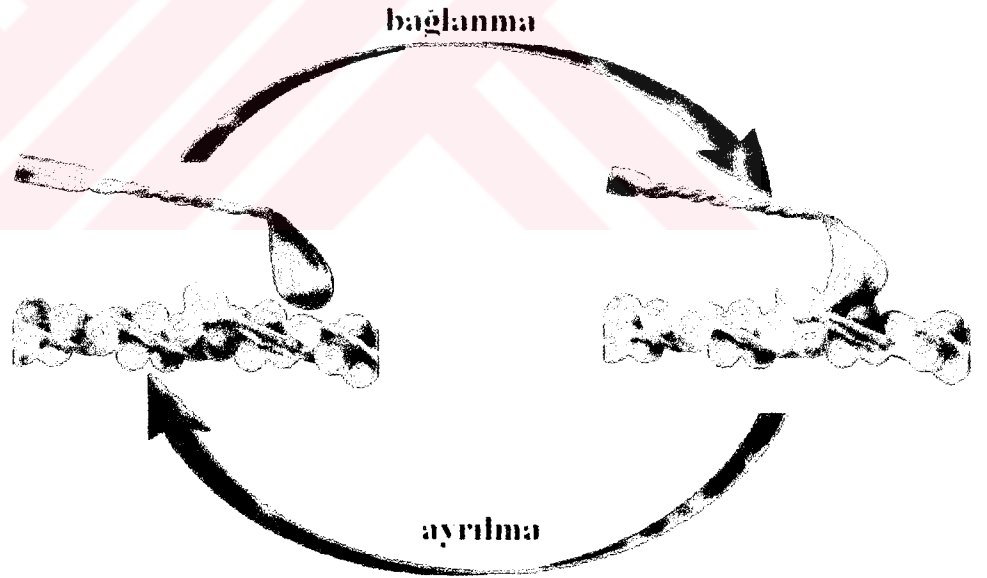
Miyozin molekül ağırlığı 480 kDa olan heksamerik proteindir. Miyozin filamentleri iki ağır zincir, dört hafif zincir olmak üzere toplam altı adet zincir içerir. İki miyozin ağır zincir bir çift sarmal oluşturmak üzere birbiri etrafına spiral olarak sarılır. Miyozin molekülünün kuyrukları demet halinde toplanarak filamentin gövdesini oluşturmaktadır; bir çok baş ise gövdeden dışarı doğru sarkmıştır. Ayrıca, her miyozin molekülünün sarmal kısmı başla beraber yana doğru uzanır ve başı vücuttan uzatan bir kol oluşturur. Dışarı doğru uzanan kollar ve başlara birlikte çapraz-köprü denir (40, 41). Miyozin başının kas kasılması için temel olan bir diğer özelliği ATPaz enzimi olarak işlev görmesidir (69).

**-Aktin Filamentleri:** Aktin filamentleri üç protein komponentinden oluşmuş bir komplekstir: Aktin, tropomiyozin ve troponin (41). Çift F-aktin sarmalındaki ipliklerin her biri polimerize G-aktin moleküllerinden oluşmuştur. Her G-aktin molekülüne bir ADP molekülü tutunmuştur. Tropomiyozin molekülleri F-aktin sarmalının kenarları etrafına spiral olarak sarılmıştır ve istirahat durumunda aktin ipliklerinin aktif bölgelerini kapattığı, dolayısıyla aktin ile miyozin arasında kasılmayı engellediği düşünülür (41, 69). Troponin, her biri kas kasılmasının kontrolünde özgül bir rol oynayan, üç protein alt biriminden oluşmuş bir komplekstir. Troponin I aktin için, troponin T tropomiyozin için ve troponin C ise kalsiyum iyonları için kuvvetli afiniteye sahiptir (7).

**-Kasılmanın Boyunca Yürüme Teorisi:** Aktin filamentleri kalsiyum iyonları ile aktive olur olmaz, miyozin filamentinin çapraz köprü başları aktin filamentinin aktif bölgelerine çekilir ve bu bir yolla kasılmaya neden olur. Buna kasılmanın 'boyunca yürüme' (veya dişli çark) teorisi denir (7, 41). Miyozinin baş kısmının aktin filamentinin aktif bölgeleri ile birleşmesi, baş ile çapraz köprü kolu arasındaki intramoleküler güçlerde belirgin değişikliğe neden olduğu kabul edilmektedir. Kuvvetlerdeki bu yeni düzenleme, başın kola doğru eğilmesine ve aktin filamentlerini beraberinde çekmesine neden olur. Başın eğilmesine kürek hareketi denir. Eğilmeden hemen sonra, baş otomatik olarak aktif bölgeden uzaklaşır ve normal düşey doğrultusuna döner (Şekil 2). Dolayısıyla, çapraz köprü

başlarının ileri geri eğilerek aktin filamenti boyunca adım adım yürümesi, aktin filamentlerinin uçlarını miyozin filamentinin ortasına doğru çeker (41). Kas kasıldığında bir iş yapılır ve enerji gerekir. Kasılma işlemi sırasında büyük miktarlarda ATP, ADP'a yıkılır. Kasılma başlamadan önce, çapraz köprü başları ATP bağlar. Miyozin başının ATPaz aktivitesi ile ATP hemen yıkılır, fakat yıkım ürünleri bağlı kalır (69).

**-Kas Boyunun Kasılma Gücüne Etkisi:** Kas istirahat boyunda iken yani sarkomer boyu yaklaşık 2-2.20 mikrometre iken, maksimum kasılma gücü ile kasılır. Eğer kasılmadan önce kas normal boyunun üstüne uzatılırsa, kasılma olmadan önce bile kasta büyük miktarda istirahat gerimi oluşur; bu gerim bağ dokusu, sarkolemma, kan damarları, sinirler ve diğerlerinin elastik güçlerinden kaynaklanır (41, 59).

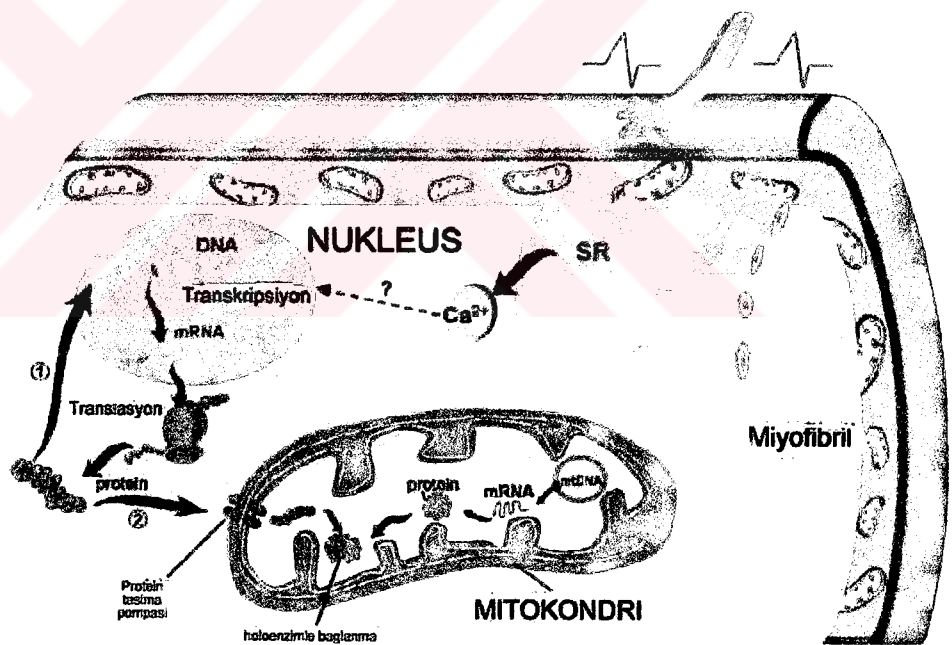


**Şekil 2.** Kontraksiyon sırasında, çapraz köprü siklusunun iki fonksiyonel basamağı: 1) Sıkı bağlanma ve 2) ayrılma. (69).

**-İzotonik ve İzometrik Kasılma:** Kasın kısalmadan kasılmasına izometrik, kastaki gerim sabit kalıp kısalarak kasılmasına izotonik kasılma denir. İzometrik sistemde kas bir kuvvet transdüserine karşı boyunu kısaltmadan kasılır. İzotonik

sistemde ise, kas sabit bir yüke karşı kısılır; izotonik kasılmanın özellikleri kasın karşısında çalıştığı yüke kadar yükün eylemsizliğine de bağlıdır (7, 41). İzometrik sistemde ise kasın kasılma kuvvetindeki değişiklikleri tam manasıyla kaydeder. Dolayısıyla izometrik sistem en çok değişik kas tiplerinin fonksiyonel özelliklerini karşılaştırırken kullanılır (7).

**-Kas Hipertrofisi ve Kas Atrofisi:** Kas total kitlesinin büyümesine kas hipertrofisi, azalmasına ise kas atrofisi denir. Hemen hemen bütün kas hipertrofileri kas liflerindeki aktin ve miyozin filamentlerinin sayısındaki artıştan kaynaklanır. Bu olay kasın maksimal ya da maksimale yakın kasılmasına yanıt olarak meydana gelir (7, 34, 41). Kas kasılmasına yanıt olarak ayrıca kas lifi mitokondri protein sentezinde de bir artış meydana gelir (Şekil 3).



**Şekil 3.** Kas kontraksiyonuna yanıt olarak gelişen kas lifi mitokondri protein sentezinde artışın düzenlenmesi (44).

Maksimum kas hipertrofisi olabilmesi için 6-8 hafta her gün sadece birkaç tane güçlü kasılma yeterlidir. Kas uzun süre kullanılmadığı zaman kontraktıl proteinlerin ve miyofibrillerin yıkılma hızı, yer değiştirme hızından daha fazladır. Dolayısıyla kas atrofisi meydana gelir (41). Kortikosteroidler iskelet kaslarında

atrofik etki yaparken, testosteron verilmesi kaslarda belirgin bir hipertrofi meydana getirir (8, 14, 55). İnsanlarda ilerleyici kas atrofisi, hücrelerdeki belirgin dejenerasyondan 3 ya da 4 ay sonra meydana gelir. Kas liflerinin yerini 1-2 yıl sonra bağ dokusu alır (7).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Kortikosteroidlerin ve anabolik steroidlerin sıçan diyafragma kasının kasılmasına olan etkileri konulu çalışmamızda 54 adet erişkin, vücut ağırlıkları ortalama  $290 \pm 4$  g olan Wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek 1'i kontrol, 3'ü deney olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deney gruplarına kortikosteroid, anabolik steroid ve kortikosteroid+anabolik steroid uygulandı. İlaç dozları literatürlerde belirtildiği şekilde, aşağıdaki gibi düzenlendi:

- 1) **Kontrol Grubu:** Serum fizyolojik 2 mg/kg/gün 2 hafta süreyle intramüsküler,
- 2) **Kortikosteroid Grup:** Dekametazon (Onadron 8 mg/2ml'lik ampül-İ.E) 2 mg/kg/gün 2 hafta süreyle intramüsküler (56),
- 3) **Anabolik steroid Grup:** Metanolon enantat (Primebolan Depot 100 mg/1 ml'lik ampül –Schering) ilk gün tek doz intramüsküler (11),
- 4) **Kortikosteroid+Anabolik steroid Grup:** Dekametazon 2 mg/kg/gün (2 hafta süreyle)+ Metanolon enantat 7.5 mg/kg tek doz.

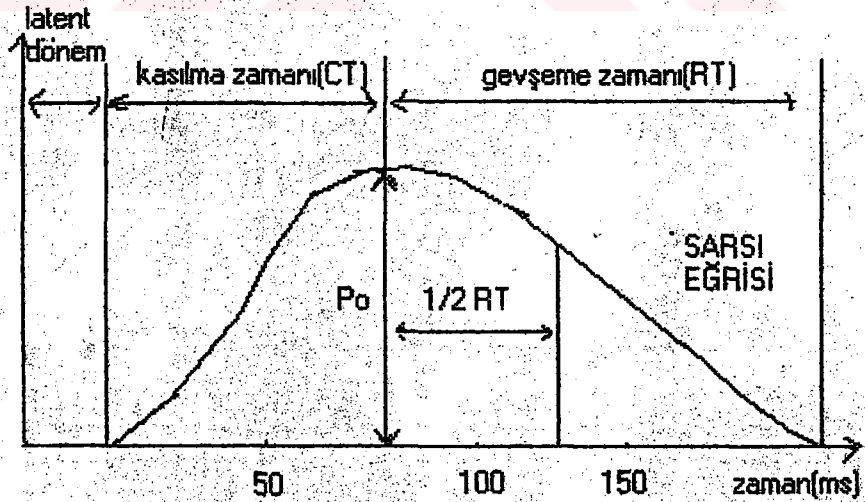
Intramüsküler enjeksiyonlar sıçanların arka grup bacak kaslarına yapıldı. İki haftalık süre boyunca sıçanlara bir diyet protokolü uygulanmadı. Kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm diğer gruptaki sıçanların ilaç öncesi ve ilaç uygulaması bittikten sonraki vücut ağırlıkları kayıt edildi. Servikal dislokasyonu takiben diyafragma kas preparatı Kelsen ve Nochomovitz tarafından tarif edilen yöntemle göre hazırlandı (47).

Kas dokusu oda sıcaklığında Krebs çözeltisi içeren , %95 O<sub>2</sub> -%5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile muamele edilen ayırma kabına alındı. Krebs çözeltisi (mM/L cinsinden): NaCl 118, KCl 4.69, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgSO<sub>4</sub> 0.6, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.17, NaHCO<sub>3</sub> 25, Glikoz 11.1 içermektedir (11). Burada diyafragma kasının santral tendonunu içerecek şekilde ventral-kostal bölgelerinden ~20 mm uzunluğunda kas stripleri çıkarıldı. Sağ ve sol diyafragmadan çıkarılan kas stripleri stimülatöre bağlı frenik sinir elektroduna uygun tarzda yerleştirilip, sıcaklığı 37°C'de sabit tutulan ve 100

ml Krebs çözeltisi içeren izole organ banyosuna asıldı. Banyo çözeltisi %95 O<sub>2</sub>-%5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile devamlı olarak muamele edildi. On beş dakikalık termoregülasyon ve dengelenme periyodundan sonra supramaksimal uyaran voltajı (10 volt) ve optimum kas boyu (maksimum kas gerimini veren boy) belirlendi. Kas bu gerim altında 10 dakika bekletildikten sonra, 250 ms süre ile uyarı verilip 1 dakikalık kasılmaya maruz bırakıldı. Uyarılar 2 dakikalık aralıklarla uygulandı.

Kası uyarmak için Fizyoloji Anabilim Dalımız Nörofizyoloji Laboratuvarında bulunan, Nihon Kohden elektronik stimülatör ve izolatörü; yanıtları kayıt etmek için Harvard izometrik transduseri ve amplifikatörü ile Harvard osilograf kullanıldı.

Hazırlık dönemi sonunda, izometrik kuvvet transduseri ile uyarana karşı gelişen izometrik kas cevapları ölçülerek milivolt (mV) cinsinden sarsı gerimi belirlendi. Bu mekanogramda kas kasılmasına ait maksimal kasılma gücü (P<sub>0</sub>), kasılma zamanı (CT), gevşeme zamanı (RT) ve yarım-gevşeme zamanı (1/2 RT) parametreleri ölçüldü (Şekil 4).



Şekil 4. İzometrik kasılmada bir sarsı eğrisi ve kasılma parametreleri (55)

Sarsı geriminin belirlenmesinden sonra her kas stripi için 10, 20, 60 ve 100 Hz frekanslarda başarılı bir stimülasyonla (train=250 ms) 1'er dakika süreyle kayıtlar alındı. Maksimal kasılma gücü 100 Hz'de saptandı. Her diyafragma kas stripi için kas boyutları (kas uzunluğu ve kas kalınlığı) ve kas ağırlığı belirlendi. Belirtilen frekanslarda stimülasyonla elde edilen kasılma cevapları, diyafragma kasının her santimetre karesine düşen gerim newton ile ifade edildi. Her kas stripi için kesit alanı (cross sectional area-CSA) ölçüldü (51):

$$\text{Kesit Alanı} = \text{Kas ağırlığı (g)} / \text{kas boyu (L}_0 \text{ - cm)} \times \text{özügöl ağırlık (g/cm}^3\text{)}$$

Diyafragma kası solit kitlesinin özügöl ağırlığı 1.056 g/cm<sup>3</sup> olarak değeriendirildi. Kasın mekanik gücünün hesaplanmasında Hill denklemini kullanıldı (Şekil 5).

**HILL DENKLEMİ**

$$P = bF \frac{F_0 - F}{F + a} \quad \text{ve} \quad P = \frac{dW}{dt} = Fv$$

P: Kasın mekanik gücü  
b: Kasa ait bir sabit  
F: Kasa uygulanan yük kuvveti  
F<sub>0</sub>: Kasın maksimal gerilmesi  
W: iş  
a: Kasa ait bir orantı katsayısı  
v: Hız

**Şekil 5.** Kasın mekanik güç hesaplaması ve Hill denklemini (55).

**-İstatistiksel Analiz:** Araştırmamızın istatistiksel analizi için bilgisayar ortamında SPSS 10.0 Windows paket programından yararlanıldı.

- a) Tüm gruptaki elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart hataları belirlendi.
  - b) Tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) grupların kendi aralarında ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmalarında kullanıldı.
  - c) İstatistiksel olarak anlamlı bulunan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için varyans analizi karşılaştırma testi olan LSD (ANOVA) yapıldı.
  - d) Her gruba ait sıçanların, ilaç verilmesinden önce ve 2 hafta sonraki vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında ise T-testi uygulandı.
- Sonuçların anlamlılıkları  $p < 0.05$  düzeyinde belirlendi.



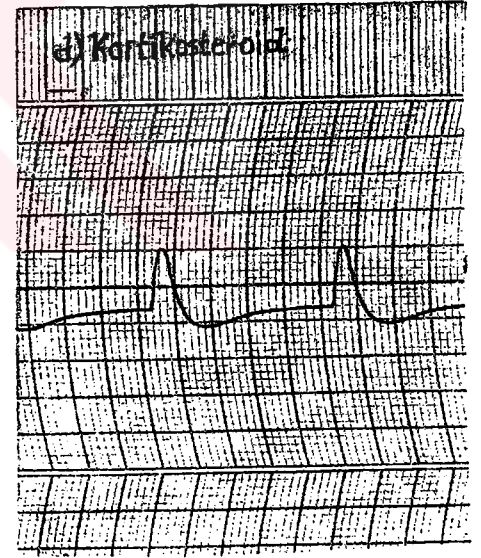
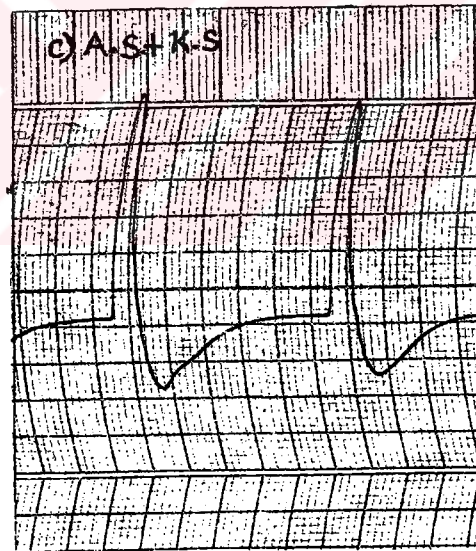
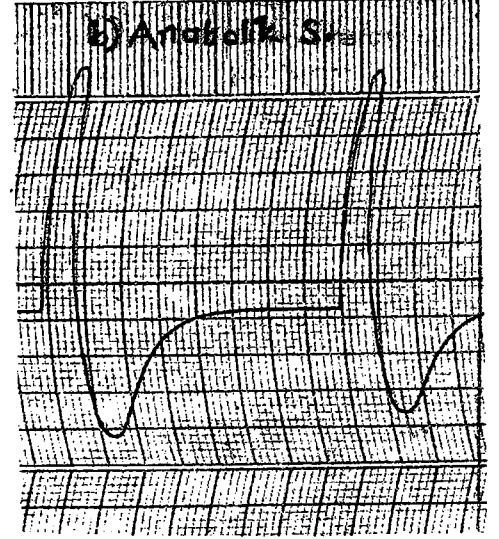
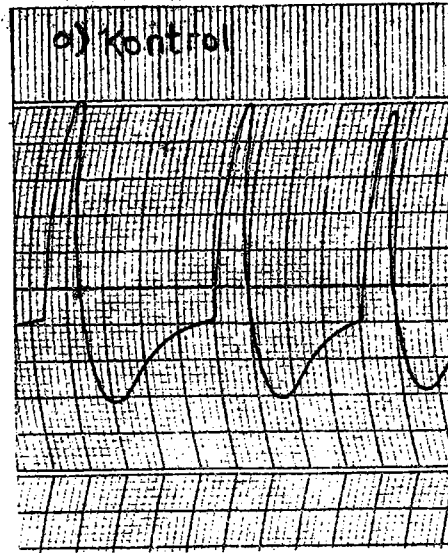
## BULGULAR

Araştırmada kortikosteroidler ve anabolik steroidlerin sıçan diyafragma kasına olan etkileri, biri kontrol olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılarak incelendi. Deneyde kullanılan sıçan sayıları kontrol grubunda 12, anabolik steroid grubunda 15, anabolik steroid+kortikosteroidte 14 ve kortikosteroid grupta 15 idi. Sıçanların ilaçlar verilmeden önceki vücut ağırlıkları (g) sırasıyla ortalama  $284\pm 2$ ,  $296\pm 6$ ,  $298\pm 6$  ve  $286\pm 8$  olarak tespit edildi.

Şekil 6'da 4 ayrı gruptaki kas preparatlarının stimülatörle uyarılması ile tek bir kas sarsısı sırasında elde edilmiş osilograf kayıtları görülmektedir. Her grubun kendine özgü karakteristik sarsı eğrileri dikkati çekmektedir. Anabolik steroid grubunda kasılma en fazla iken, kortikosteroid grubunda en az olarak kayıt edilmiştir.

Her gruba ait diyafragma kas örneklerinin çalışılması ile elde edilen kasılma parametreleri ve vücut ağırlıkları ile kas preparatlarının morfometrik ölçümleri sonucu belirlenen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda elde edilen tüm veriler, aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile birlikte tablo 1'de görülmektedir. Sıçanların başlangıçtaki vücut ağırlıkları, ilaç verilmesinden 2 hafta sonraki vücut ağırlıkları (sırasıyla  $282\pm 5$ ,  $299\pm 6$ ,  $248\pm 4$ ,  $240\pm 5$ ) ile karşılaştırıldığında, anabolik steroid ve kontrol grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (T-test,  $p<0.01$ ). Şekil 7'de de görüldüğü gibi vücut ağırlığında meydana gelen azalma, kortikosteroid grubunda daha bariz olmuştur ( $p<0.01$ ). Anabolik steroid grubunda ise metanolan enantat verilmesinden iki hafta sonra, sıçan vücut ağırlıklarında önemli bir farklılık görülmemiştir (Tablo 2).

Diyafragma kas preparatı istatistiksel olarak incelenip grupların kas stripi ağırlıkları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, anabolik steroid+kortikosteroid grubu hariç diğer gruplarda istatistik olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ , Tablo 2). Anabolik steroid ile kortikosteroid grupları arasındaki fark ise istatistik olarak daha anlamlı bulunmuştur ( $P<0.01$ ).



**Şekil 6.** Diyafragma kasının dört ayrı gruba ait osilografya yazdırılan sarsı eğrileri görülmektedir. a) Kontrol, b) Anabolik steroid, c) Anabolik steroid+ Kortikosteroid, d) Kortikosteroid.

Tablo 1. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart hataları.

	Kontrol (n=12)	Anabolik steroid (n=15)	A.S.+ K.S. * (n=14)	Kortikosteroid (n=15)
İlk vücut ağırlığı (g)	284±2	296±6	298±6	286±8
Son vücut ağırlığı (g)	282±5	299±6	248±4	240±5
Strip ağırlığı (g)	0.207±0.003	0.222±0.002	0.211±0.003	0.194±0.003
Strip boy (mm)	19.6±0.3	21.1±0.3	20.2±0.3	21.6±0.4
Kasılma kuvveti (mV)	73.26±5.84	80.36±5.32	66.86±6.31	28.79±5.34
Kasılma zamanı (ms)	75.0±3.40	73.0±4.87	65.5±3.12	67.3±2.32
½ Gevşeme zamanı (ms)	68.0±4.70	62.0±2.60	63.0±3.0	74.0±2.0
Gevşeme zamanı (ms)	226.7±10.4	208.3±5.0	211.5±7.7	220.4±7.9
Kas gerimi (N/cm <sup>2</sup> )	10 Hz	3.62±0.28	4.01±0.27	3.56±0.27
	20 Hz	10.43±1.04	11.33±0.82	11.53±0.93
	60 Hz	22.49±1.86	24.86±2.01	28.88±2.18
	100 Hz	31.34±2.14	35.80±3.31	34.89±2.71

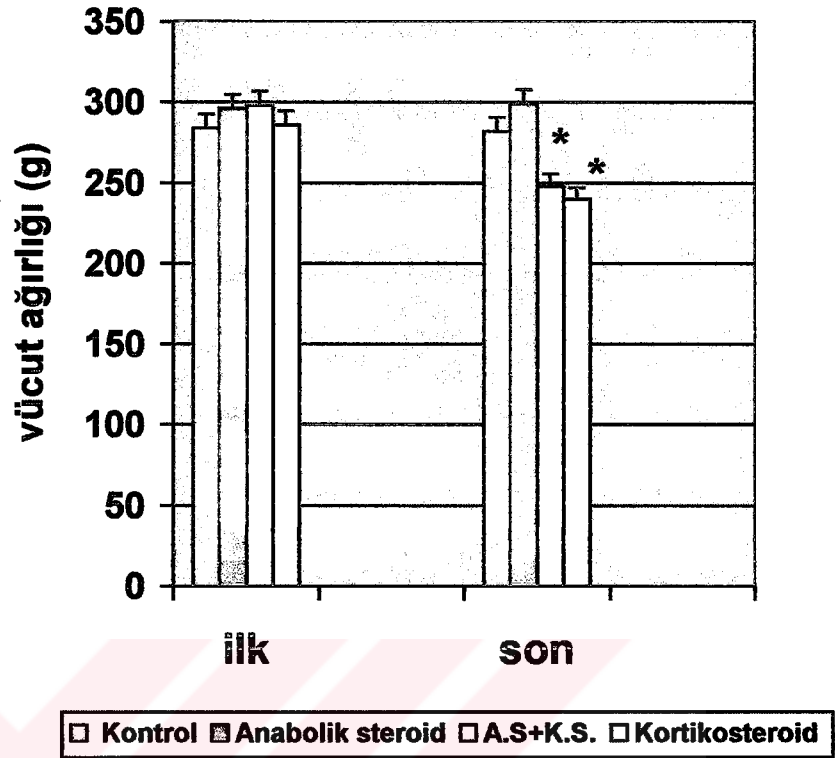
\*A.S: Anabolik steroid, K.S: Kortikosteroid.

Strip boyları değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre anabolik steroid ile kortikosteroid grupları arasında istatistik olarak fark varken ( $p<0.05$ ) anabolik steroid+kortikosteroid grubunda anlamlı fark bulunamamıştır. Kortikosteroid grupta kas stripi ağırlığı en az ( $0.194\pm 0.003$  g), anabolik steroid grupta en fazla ( $0.222\pm 0.002$  g) iken kas boyu en düşük kontrol, en yüksek ise kortikosteroid grubunda görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 2. Morfometrik veriler**

	Kontrol	Anabolik steroid	A.S.+K.S.	Kortikosteroid
<i>n</i>	12	15	14	15
İlk vücut ağırlığı (g)	284±2	296±6	298±6	286±8
Son vücut ağırlığı (g)	282±5	299±6	248±4**	240±5**
Strip ağırlığı (g)	0.207±0.003	0.222±0.002*	0.211±0.003	0.194±0.003*
Strip boy (mm)	19.6± 0.3	21.1± 0.3*	20.2± 0.3	21.6± 0.4*

Değerler Ort±St. Hata olarak verilmiştir. \* $P<0.05$ , \*\* $p<0.01$ .



**Şekil 7.** İlaçların verilmesinden önce ve 2 hafta sonraki vücut ağırlıkları. A.S: Anabolik steroid, K.S: Kortikosteroid. Değerler Ort±St. Hata olarak verilmiştir (\*  $p<0.01$ ).

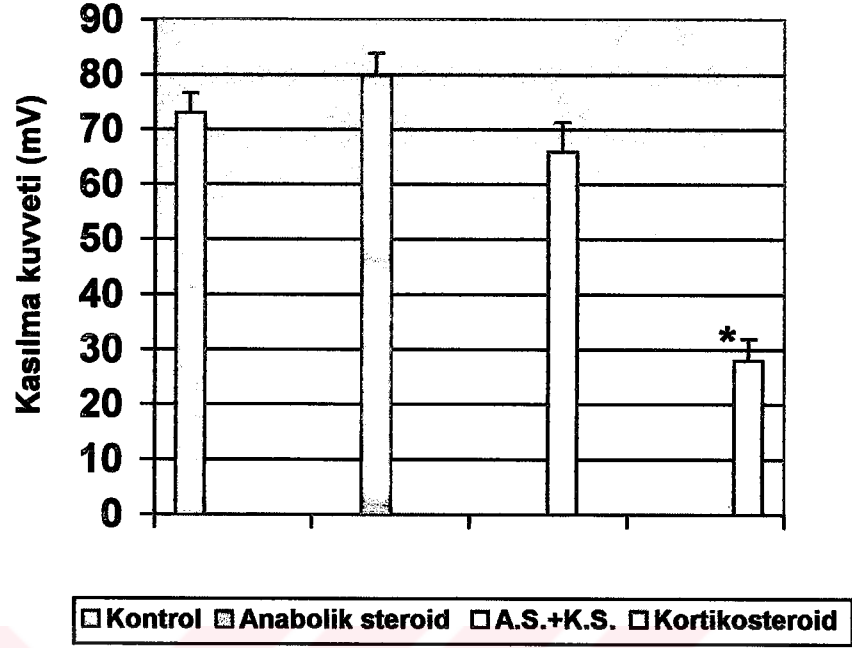
Diyafagma kasının kasılma parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde (Tek yönlü ANOVA-LSD), bir kas sarsısı sırasında maksimal kasılma kuvvetinin kortikosteroid grupta, kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı ölçüde az olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ , Şekil 8). Maksimal kasılmanın ise anabolik steroid grubunda olduğu görülmüştür (Tablo 3). Anabolik steroid ile anabolik steroid+kortikosteroid grupları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Kasılma zamanına ve gevşeme zamanına bakıldığında, kontrol grubuna göre ve grupların kendi aralarında istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

$\frac{1}{2}$  Gevşeme zamanı gruplara göre karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre bir fark görülmezken, anabolik steroid ile anabolik steroid+kortikosteroid grublarının, kortikosteroid grubuna göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ , Şekil 9). Anabolik steroid ile kortikosteroid grupları arasındaki farkın ise daha belirgin olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ).  $\frac{1}{2}$  Gevşeme zamanı anabolik steroid grubunda ( $62.0\pm 2.6$  milisaniye) en az iken kortikosteroid grubunda ( $74.0\pm 2.0$  milisaniye) en uzun olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

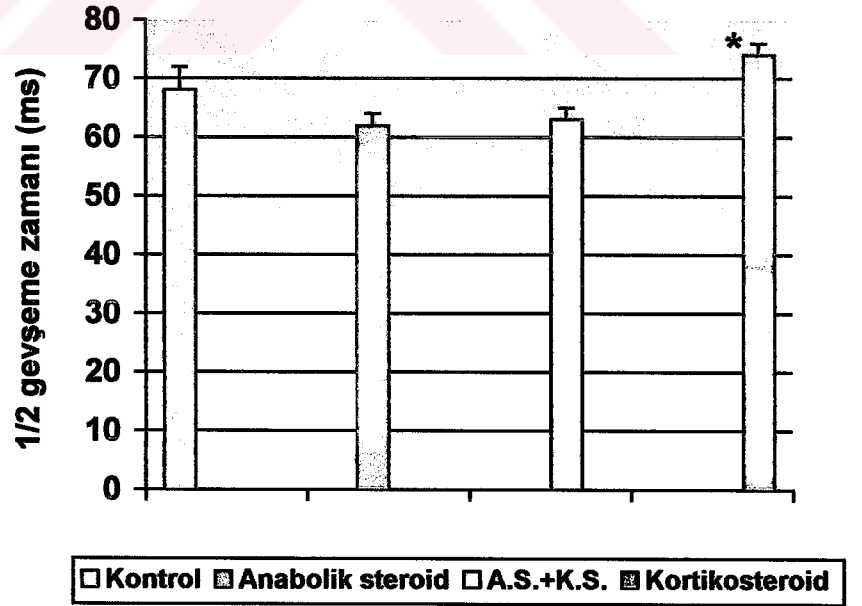
**Tablo 3. Kasılma parametreleri**

	<b>Kontrol</b>	<b>Anabolik Steroid</b>	<b>A.S.+K.S.</b>	<b>Kortikosteroid</b>
<b><i>n</i></b>	24	30	28	30
<b>Kasılma kuvveti (mV)</b>	73.26 $\pm$ 5.84	80.36 $\pm$ 5.32	66.86 $\pm$ 6.31	28.79 $\pm$ 5.34**
<b>Kasılma zamanı (ms)</b>	75.0 $\pm$ 3.40	73.0 $\pm$ 4.87	65.5 $\pm$ 3.12	67.3 $\pm$ 2.32
<b>1/2 Gevşeme zamanı (ms)</b>	68.0 $\pm$ 4.70	62.0 $\pm$ 2.60	63.0 $\pm$ 3.0	74.0 $\pm$ 2.0*
<b>Gevşeme zamanı (ms)</b>	226.7 $\pm$ 1.04	208.3 $\pm$ 5.0	211.5 $\pm$ 7.7	220.4 $\pm$ 7.9
<b>Strip boy (mm)</b>	19.6 $\pm$ 0.3	21.1 $\pm$ 0.3*	20.2 $\pm$ 0.3	21.6 $\pm$ 0.4*

Veriler Ort. $\pm$ St. Hata olarak verilmiştir. \*P<0.05, \*\*p<0.01



Şekil 8. Diyafragmanın bir kas sarsısı esnasında kaydedilen maksimum kasılma kuvvetinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması. Veriler Ort $\pm$ St Hata olarak belirtilmiştir (\* $p<0.01$ ).



Şekil 9. 1/2 Gevşeme zamanının gruplara göre karşılaştırılması. Tüm değerler Ort.St. Hata olarak verilmiştir (\* $p<0.05$ ).



Diyafagma kas striplerinin değişik frekanslarda (10, 20, 60 ve 100 Hz) stimülatörle uyanılarak elde edilen kas gerimleri ( $N/cm^2$ ) ölçülerek gerim-frekans ilişkisi bir tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 4). Frekans 10 Hz iken en yüksek kas gerimi anabolik steroidte ( $4.01\pm 0.27 N/cm^2$ ) en düşük ise kortikosteroid grubunda ( $1.71\pm 0.20 N/cm^2$ ) görülmüştür (Şekil 10). Diğer gruplarla kortikosteroid grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Anabolik steroid+kortikosteroid grubu kontrolle karşılaştırıldığında ise anlamlı fark gösterilememiştir ( $p>0.05$ ). Ancak kortikosteroid grubuna göre anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0.01$ ). Frekans 20 Hz'e bakıldığında yine kortikosteroid grubunda kas geriminin en düşük olduğu anabolik steroid+kortikosteroid grubunda ise en yüksek olduğu tespit edilmiştir. 60 Hz frekansa gelindiğinde en yüksek kasılmanın yine anabolik steroid+kortikosteroid grubunda ( $28.88\pm 2.18 N/cm^2$ ) olduğu görülmektedir. Bu nedenle kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark oluşmuştur ( $p<0.05$ ). Frekans 100 Hz olduğunda bu durumun yeniden anabolik steroid grubu lehine değiştii izlenmektedir (Şekil 10). Tüm gruplara bakıldığında, maksimal kas gerim değerlerinin 100 Hz de meydana geldiği görülmektedir.

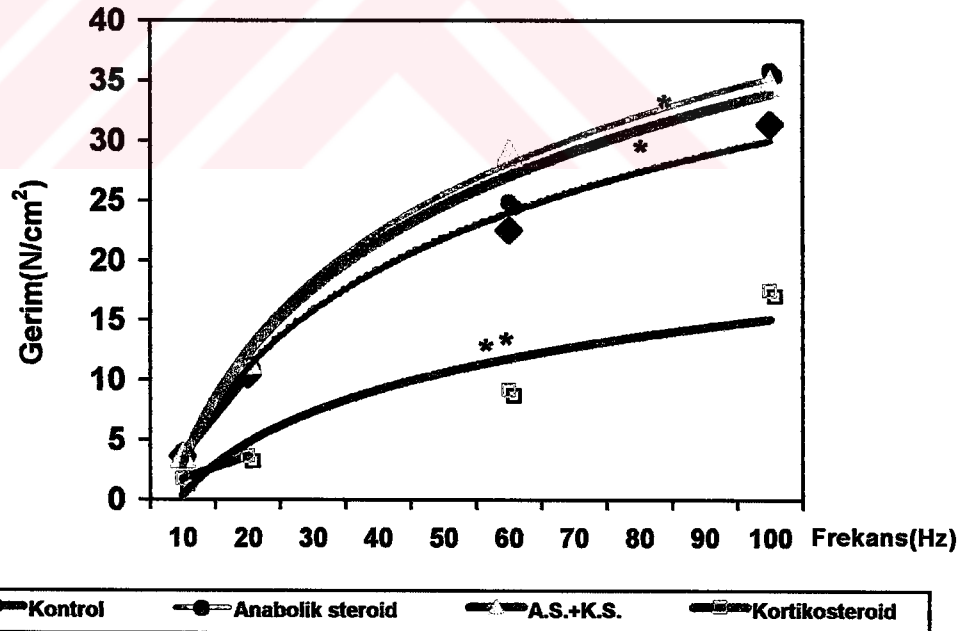
Kas gerim-frekans eğrisi incelenecek olursa; frekans artıkça eğimin azaldığı gözlenebilir. Belli frekanstan sonra, kas gerimi artışının frekans artışından daha az oranda etkilendiği tespit edilmiştir. Kortikosteroid grubunda, tüm frekanslarda kas gerimindeki düşük değerler, anabolik steroid eklenen grupta (anabolik steroid+kortikosteroid) ortadan kaldırılmış ve kontrol grubundaki değerlere yaklaştı hatta daha üst seviyelere çıktığı gözlenmiştir.



Tablo 4. Diyafragma kasının gerim-frekans ilişkisi

	Gerim (N/cm <sup>2</sup> )			
	10 Hz	20 Hz	60 Hz	100 Hz
<b>Kontrol</b>	3.62±0.28	10.43±1.04	22.49±1.86	31.34±2.14
<b>Anabolik steroid</b>	4.01±0.27	11.33±0.82	24.86±2.01	35.80±3.31
<b>A.S.+K.S.</b>	3.56±0.27	11.53±0.93	28.88±2.18	34.89±2.71
<b>Kortikosteroid</b>	1.71±0.20**	3.64±0.43**	9.18±0.79**	17.35±1.80**

Veriler Ort.±St. Hata olarak verilmiştir. \*P<0.05,\*\* p<0.01.



Şekil 10. Diyafragma kasının gerim-frekans eğrisi. Değerler Ort.±St.Hata olarak belirtilmiştir. (\*p<0.05, \*\* p<0.01).

## TARTIŞMA

Araştırmamızın amacı, sıçan diyafragma kası üzerine deksametazonun yapmış olduğu azalmış kasılma etkisini bir anabolik steroid olan metanolon enantat vererek ortadan kaldırılabileceğini göstermekti. Bu amaçla düzenlediğimiz deneysel çalışmada, ilaçlar kısa süreli (2 hafta) ve yüksek dozda olacak şekilde ayarlanmıştır. Sıçan diyafragma kasları üzerinde yaptığımız bu çalışma sonuçları, deksametazonun neden olduğu kasılma gücündeki azalma ile kas atrofisinin metanolon enantat verilecek ortadan kaldırılabileceğini göstermiştir.

İki haftalık bir periyottan sonra sıçanların vücut ağırlıklarında kontrol ile anabolik steroid hariç diğer iki grupta azalma meydana gelmiş, kortikosteroid grubunda (~%16) görülen azalma daha bariz olmuştur ( $p < 0.01$ ). Kontrol ile anabolik steroid+kortikosteroid grubunda ise birbirine yakın değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Kortikosteroid grubunda vücut ağırlığında meydana gelen bu azalma diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (80, 81). Prednizolonun dişi sıçanlara kısa süre (8 gün) verildiği bir çalışmada, vücut ağırlığında kontrol grubuna göre %18.9 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (27). Prezant ve ark. erkek ve dişi sıçanlarla yaptıkları başka bir çalışmada, deksametazonu 10 hafta gibi uzun süreli vererek diyafragma kasının yapı ve fonksiyonlarını değerlendirmişler; deksametazonun sıçan vücut ağırlığında ve diyafragma kas ağırlığında kontrole göre azalma oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Fakat bu azalma dişi sıçanlarda daha düşük seviyelerde görülmüştür. Bunun nedeni, dişi ile erkek sıçanlar arasında olan hormonal farklılığa bağlanmaktadır (56, 80). Ayrıca deksametazon serum testosteron seviyeleri üzerinde önemli etkiler oluşturur; dişilerde serum testosteron seviyelerini artırırken, erkeklerde azalmasına neden olur. Bunun yanında, androjen reseptör sayılarını da artırır. Dişi sıçanlarda deksametazonun, hem serum testosteron hem de androjen reseptör sayısını artırması kortikosteroidlerin iskelet kasları üzerine yapacağı atrofi etkisini

engellediğini göstermiştir. Erkek sıçanlarda ise serum testosteron seviyelerinin düşmesi nedeniyle, kortikostreoidlerin indüklediği kas atrofisi önlenememiştir (56). Sağlıklı erişkin sıçanlara nandrolone decanoate verildiğinde dişi sıçanların vücut ağırlıkları ve kas ağırlıklarında pozitif bir etki görülürken erkek sıçanlarda ise negatif etki ya da bir değişiklik gözlenmemiştir. Morfolojik olarak hızlı kasılan kas tiplerinde çok bulunan tip IIX ile tip IIB liflerinde selektif hipertrofi tespit edilmiştir (11). Prezant ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise normal ve kastre sıçanlara testosteron vererek kısa ve uzun süreli etkilerini incelemişler vücut ve diyafragma ağırlığı üzerinde önemli bir etkilerinin olmadığını göstermişlerdir (57). Erkek sıçanlar üzerinde yaptığımız çalışmada, deksametazonun diyafragma kası üzerindeki atrofi etkisi kontrol grubuna göre ~%14 oranında daha yüksek olduğunu saptadık. Anabolik steroid grubunun kas ağırlığında ise kontrol grubuna göre ~%7 oranında daha fazla olduğunu tespit ettik. Deksametazon verilmesi ile meydana gelen kas atrofisinin bir nedeni de daha önceki araştırmacıların işaret ettiği gibi muhtemelen, deksametazona bağlı olarak erkek sıçanlarda serum testosteron seviyesinin düşmesi ve androjen reseptör sayılarında azalma olmasına bağlanabilir. Metanolon enantat verilen grupta oluşan kas ağırlığında kontrole oranla fazlalık ise muhtemelen hızlı kasılan kas liflerinde yaptığı hipertrofi etkisinden kaynaklandığı söylenebilir.

Dekhuijzen ve ark. triamcinolon vererek yaptıkları bir çalışmada, triamcinolonun sıçan diyafragma kaslarında selektif olarak tip IIB liflerinde atrofi yaptığını bildirmişlerdir. Nutrisyonel eksiklik oluşturdukları grupta da diyafragma kasında atrofi geliştiği ancak bunun triamcinolon grubundaki gibi selektif olmayıp tüm kas lifi tipinde olduğunu saptamışlardır (18). Metil prednizonolonun sıçanlara kısa sürede (3 hafta) verilerek incelendiği başka bir çalışmada kontrol grubuna göre selektif tip IIB ve IIX liflerinde atrofi olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca nandrolone decanoate verilmesiyle metil prednizonolon tarafından tip IIA liflerinde oluşturulan atrofi geri döndürülemezken tip IIB lifleri geri döndürülebilmıştır (81). Ayrıca insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, bir anabolik steroid olan *oxandrolone*'un sağlıklı erkeklere verilmesi kas protein sentezini net bir şekilde stimüle ettiği gösterilmiştir (67, 68). Kronik obstruktif

akciğer hastalıklı ve malnütrisyonlu erkeklerde yapılan diğer bir araştırmada, anabolik steroid verilmesi vücut ağırlığında, yağsız dokularda ve kol çevresi ölçümünde bariz artışa neden olmuştur (26). Yine aynı şekilde, hipogonadizmi olan erkeklere testosteron replasmanı yapılması ile yağsız dokularda ve kas boyutlarında artış sağlanmıştır (10). Kortikosteroidler ve anabolik steroidlerin iskelet kasları üzerindeki etkileri, iki şekilde açıklanmaktadır: Kortikosteroidlerin kas üzerindeki androjen reseptörleri üzerine ya agonist ya da antagonist gibi davranarak androjen reseptör seviyelerini değiştirdikleri düşünülmektedir. Agonist olarak androjen reseptörleri ile yanştıkları ya da antagonistik etki ile direk reseptör blokajı yaptıkları varsanılmaktadır. Anabolik steroidler, glukokortikoidlerin aktivitelerini gen düzeyinde etkileyerek ya da glukokortikoid reseptör seviyelerini değiştirerek yapmış oldukları kas değişikliklerine karşı koyarlar (80). Ayrıca nandrolone decanoate verilmesiyle (anabolik steroid) diyafragma kas liflerinde insülin-benzeri büyüme faktör I (IGF-I) mRNA düzeyinin arttığı gösterilmiştir. IGF-I ise karaciğer ve iskelet kasından salınan bir hormon olup iskelet kaslarının büyüme ve farklılaşmasında etkin bir rolü vardır (30). Aksine sıçanlara yüksek dozda kısa sürede (5 gün) metil prednizolon verilmesi, IGF-I seviyesini düşürerek diyafragma ve gastroknemius kaslarında ve özellikle tip IIx ile tip IIb liflerinde atrofiye neden olur (29). Bir sentetik glukokortikoid olan deksametazon, L6 iskelet kası hücre kültürlerinde IGF-I tarafından stimüle edilen fosfatidilinositol 3-kinaz aktivitesini önleyerek bir düzenleyici ve aynı zamanda katalitik faktör olan p85 $\alpha$  düzeyini artırır. Artan p85 $\alpha$  ise IGF-I'in inhibisyonuna neden olur (35, 71).

Glukokortikoid hormonların katabolik özellikleri, protein sentezi ve yıkımının düzenlenmesinde iki yönlü karakter gösterir. Glukokortikoidler, translasyonu başlatan fonksiyonel komponent diye adlandırılan translasyonel mekanizmayı modüle ederler. Sentetik bir glukokortikoid olan deksametazon, L6 miyoblast hücrelerinde ribozomal protein S6 kinazın (p70<sup>S6k</sup>) aktivasyonunu önler. P70<sup>S6k</sup> enzimi ise iskelet kaslarının gelişiminin stimüle edilmesi ve hipertrofisinde önemli role sahip bir markırdır. Bununla birlikte, glukokortikoid verilmesi ökaryotik başlatma faktörü 4E'nin (eIF4E) fosforilasyonunu önleyerek

fonksiyonlarını bozar (3, 66). Çalışmamızda, deksametazon verdiğimiz grupta meydana gelen atrofi, araştırmacıların belirttiği gibi deksametazonun muhtemelen p85 $\alpha$  düzeyini artırması sonucu IGF-I seviyesini azaltmasına ve p70<sup>S6k</sup> enzimi ile eIF4E faktörünün fonksiyonlarını bozmasına bağlı olabilir. Aynı şekilde metanolon enantat verdiğimiz grupta kas ağırlığında kontrol grubuna göre oluşan anlamlı farklılık ( $p < 0.05$ ), IGF-I seviyesini artırmasından kaynaklanabilir.

Daha önce yapılan bir çok araştırma, glukokortikoidlerin doz ve süreye bağlı olarak diyafragma kasının kasılma gücünde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (18, 56, 81). Yapılan bir çalışmada, metil prednizolon verilen grupta kontrol grubuna göre maksimal izometrik kas kuvvetinde ( $P_0$ ) ~%20 oranında bir azalma meydana gelmiştir (81). Deksametazon verilerek yapılan başka bir çalışmada maksimal kasılma gücünde dişi ve erkek sıçanlarda bir değişiklik saptanmamıştır (56). Sıçanlarda nutrisyonel eksiklik oluşturulması ve triamcinolon verilmesi ile maksimal kasılma gücünde bir farklılık görülmemiştir (18). Sieck ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kortikosteroidlerin sıçan diyafragma kasında nöromusküler kavşaktaki iskelet kas liflerinin dağılımında ve tipinde değişiklik yaparak izometrik kas kasılması cevabını etkilediklerini göstermişlerdir. Kortikosteroidlerin özellikle tip IIX ile tip IIB liflerinde atrofi yaparak sinir uçlarında ve motor son plaklardaki kas fibril morfolojisini değiştirerek kasılmayı engelledikleri tespit edilmiştir (70).

Testosteronun farmakolojik dozlarda sağlıklı erişkin sıçanlara devamlı infüzyon halinde verilmesi ise diyafragma kas fonksiyonlarını nöromusküler iletimi artırarak geliştirdiğini göstermiştir. Testosteron verilmesinin özellikle izometrik kas gücünde artışa neden olduğu ve 75 Hz'de tekrarlayan uyarılarla kontraksiyonda meydana gelen bu artışın %43 oranda gerçekleştiği saptanmıştır. Ancak testosteronun kas lifi tiplerine önemli bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Testosteronun, özellikle sinir aksonlarının son uçlarında, asetil kolin transferaz enzimini mRNA düzeylerini artırarak presinaptik asetil kolin depolarının seviyelerinde yükselmeye neden olduğu ve böylece nöromusküler kavşakta sinaptik iletimi modüle ederek iletimi artırdığı gösterilmiştir (12). Testosteron kas dokularında, steroidlerin hızlı ve genomik olmayan etkilerinden sorumlu ve

ikincil haberci olarak bilinen intraselüler kalsiyum ile inositol 1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>) seviyelerini artırarak kasılma kuvvetini pozitif yönde etkiler (21). Dişi ve erkek sıçanlara nandrolone decanoate verilmesi kasılma kuvvetinde her cinste de bir farklılık göstermemiştir. Ancak Van Balkom ve ark. yaptıkları uzun süreli (6 ay) çalışmada, erişkin erkek sıçanlara metil prednizolon verilmesi ile maksimal kas gücünde azalma meydana geldiğini bunun da nandrolone decanoate verilerek geri çevrilebildiğini tespit etmişlerdir (80). Biz de yaptığımız çalışmada, deksametazon verdiğimiz grupta spesifik kasılma kuvvetinde (P<sub>0</sub>) kontrol grubuna göre ~%53 azalma tespit ederken metanolon enantat verdiğimiz grupta ~%9 artma gözlemledik. Deksametazon+metanolon enantat grubunda ise kontrole göre bir fark gösteremedik. Bu sonuçlar hipotezimizi destekler niteliktedir. Muhtemelen metanolon enantatın diyafragma kası üzerindeki direk anabolik etkisi, deksametazonun diyafragma kasında yaptığı olumsuz yöndeki fizyolojik değişiklikleri antagonize eder ve maksimal kasılma gücünde artmaya neden olur. Anabolik steroidlerin bu direk anabolik etkisi ile kas protein, miyofibril ve miyosin protein fraksiyonlarının sentezi artar. Bu da kas kasılma kuvvetinin oluşumunda önemli bir mekanizma olabilir çünkü glukokortikoidlerin kas kontraksiyonunu azaltmalarında bu kontraktıl kas proteinlerinde atrofi yaptıkları bilinmektedir.

Kortikosteroidlerin sıçan diyafragma kasına olan kontraktıl etkileri incelendiğinde, kortikosteroidlerin ½ RT'de uzamaya neden oldukları bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (18, 81). Ancak yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin CT ve RT parametrelerinde bir değişiklik yapmadığı tespit edilmiştir (56, 80). Van Balkom ve ark. kortikosteroidlerin diyafragma kaslarında kontraksiyon sırasında meydana gelen maksimal kas kısalma hızının (V<sub>max</sub>) önemli derecede azaldığını ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında %33 oranında olduğunu göstermiştir. Yine kortikosteroid verilen grupta, ½ RT'nin kontrole göre anlamlı şekilde uzadığını bildirmiştir (81). Erişkin sağlıklı sıçanlara denervasyon ve malnütrisyon uygulandığında, kortikosteroid gibi ½ RT'de uzamaya neden oldukları tespit edilmiştir (50). Kortikosteroidlerin verilmesi ile sıçan diyafragma kasında meydana gelen kasılma fonksiyonlarındaki



değişikliklere, sarkoplazmik-endoplazmik retikulum  $Ca^{2+}$ -ATPaz (SERCA) mRNA seviyelerinde oluşan değişikliklerin eşlik ettiği gözlenmiştir. Kortikosteroidlerin özellikle, hızlı kasılmadan sorumlu olan tip II kas liflerinde selektif olarak atrofi oluşturması, büyük oranda SERCA 1 mRNA düzeylerini azaltması ile ilişkilendirilmektedir (30). Bunun sonucunda, kompensatuvar mekanizmalar devreye girerek sarkolipin mRNA seviyelerini artırmakta ve yavaş kasılan kas liflerinin oranını yükselterek  $\frac{1}{2}$  RT'nin uzamasına neden olmaktadır.

Anabolik steroidlerin iskelet kaslarındaki kasılma parametrelerine bakıldığında, nandrolone decanoate verilen sıçan diyafragma kasının kontraksiyonu sırasında elde edilen sarsı eğrisinde  $\frac{1}{2}$  RT'de kontrole göre %15 oranında azalma ( $p=0.06$ ) tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak incelendiğinde fark anlamlı bulunmamıştır (11). Prezant ve ark. ise, normal ve kastre sıçanlar üzerinde kısa ve uzun süreli gruplar üzerinde çalışmışlar ve kısa süre (2.5 hafta) testosteron verdikleri kastre grupta  $\frac{1}{2}$  RT'de anlamlı bir değişiklik gözlemezken CT'de anlamlı bir uzama saptamışlardır. Testosteronun uzun süreli (10 hafta) verildiği grupta ise hem kastre hem de normal olan grupta  $\frac{1}{2}$  RT'de kontrole göre anlamlı bir kısalma görülmüştür. CT'de ise bir kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir (56). Erkek sıçanlara nandrolone dekanote verilmesi ile kalsiyuma bağlı miyozin ATPaz aktivitesinde %35-%39 oranında artma meydana geldiği ifade edilmiştir. Ayrıca, hızlı kasılma özelliği olan tip II kas lifleri oranında yükselme ile birlikte artmış miyozin ATPaz aktivitesinin desteklediği yüksek çapraz-köprü oluşum oranı kasılma hızının artmasına neden olmuştur (49). Yaptığımız çalışmada ise, sıçan diyafragma kas sarsı eğrisinde CT ve RT parametrelerinde kontrol grubuna göre bir farklılık saptamazken,  $\frac{1}{2}$  RT'de kortikosteroid grubunda anabolik steroide göre %16 oranında uzama istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grubuna göre ise anlamlı bir fark tespit edemedik. Anabolik steroid+kortikosteroid grupta ise  $\frac{1}{2}$  RT'de anabolik steroidteki değerlere yakın olup kontrol grubuna göre bir fark görülmemiştir. CT ve RT'de ise gruplara göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Kortikosteroid grubunda,  $\frac{1}{2}$  RT'de meydana gelen uzama araştırmacıların belirttiği gibi muhtemelen, deksametazonun hızlı kasılan

diyafragma kas liflerinden olan tipII liflerinde selektif olarak atrofi yapmasına ve SERCA 1 pompasını azaltmasına bağlanabilir. Aynı şekilde anabolik steroid grubunda,  $\frac{1}{2}$  RT'de meydana gelen kısalma metanolon enantat'ın diyafragma kas liflerinin dağılımında değişiklik yapıp tip II liflerinin oranını yükselterek ve miyozin ATPaz aktivitesini destekleyip çapraz-köprü oluşumunu artırmasına bağlı olduğu söylenebilir. Anabolik steroid+kortikosteroid grubunda ise  $\frac{1}{2}$  RT'de kontrol değerlerine yaklaşılması deksametazonun yaptığı selektif kas atrofi etkisi ile azalmış miyozin ATPaz aktivitesinin metanolon enantat ile geri çevrilebilmesinden kaynaklanabilir.

Gerim-frekans eğrisi, sıçanlara kortikosteroid veya anabolik steroid verilerek yapılan bir çok araştırmada değerlendirilmiş ve uyarı frekansı arttıkça gerimin de buna paralel olarak arttığı görülmüştür. Ancak verilen farklı frekanslardaki uyarılara grupların cevapları da farklı olmuştur. Kortikosteroid verilen grupta tüm frekanslarda düşük kas gerimi cevabı alınırken anabolik steroidlerin verildiği çalışmalarda aksine kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kas gerimi elde edilmiştir. Maksimal kas gücü ise 100-160 Hz uyarı frekanslarında meydana geldiği saptanmıştır (18, 49, 81). Yaptığımız araştırmada, 10, 20, 60 ve 100 Hz frekanslarda uyarılar vererek elde edilen kasın kasılma gerimini Hill denkleminde yararlanarak belirledik ve birimini  $N/cm^2$  şeklinde tanımlayarak gerim-frekans eğrisini oluşturduk. Bu eğri incelendiğinde (Şekil 10), tüm frekanslarda kas gücünün kortikosteroid grupta kontrol ve diğer gruplara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Frekans arttıkça kas geriminin de buna paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Maksimal kas gerimi 100 Hz de tespit edilmiş ve anabolik steroid grubunda kontrole göre ~%15 daha fazla, bununla birlikte kortikosteroid grubunda ise ~%48 daha az bulunmuştur. 20 ve 60 Hz'de ise maksimal kas gücü anabolik steroid+kortikosteroid grubunda tespit edilmiştir.

Sonuç olarak deksametazonun sıçan diyafragma kasında atrofiye, kas kasılma kuvvetinde ise azalmaya neden olduğu, bunların da bir anabolik steroid olan metanolon enantat verilerek geri çevrilebileceği söylenebilir. Kısa süreli yüksek doz kortikosteroid alan kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda bir süre sonra solunum kaslarında atrofi ve fonksiyon bozukluğu yaptığı



araştırmacılar tarafından bildirilen bir gerçektir. Anabolik steroidlerin ise bu tip hastalarda solunum kaslarının fonksiyonlarını geliştirdikleri ve özellikle malnütrisyonlu kronik akciğer hastalarında vücut ağırlığı ile kas boyutlarında olumlu etkilerinin olduğu bildirilmekle birlikte bu konuda yapılan araştırmalar ve bilgiler kısıtlıdır. Bu yüzden daha ileri araştırmaların yapılması ve bu konudaki bilgilerin artırılması gerektiği kanısındayız.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

- Sıçanların başlangıçtaki vücut ağırlıkları, ilaç verilmesinden 2 hafta sonraki vücut ağırlıkları ile karşılaştırıldığında, anabolik steroid ve kontrol grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı görüldü ( $p<0.01$ ).
- Bir kas sarsısı sırasında maksimal kasılma kuvvetinin kortikosteroid grupta, kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı ölçüde az olduğu saptandı ( $p<0.01$ ). Maksimal kasılmanın ise anabolik steroid grubunda olduğu tespit edildi.
- ½ Gevşeme zamanı, kortikosteroid grupta anabolik steroid ve anabolik steroid+kortikosteroid gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). ½ Gevşeme zamanı anabolik steroid grubunda ( $62.0\pm 2.6$  milisaniye) en az iken kortikosteroid grubunda ( $74.0\pm 2.0$  milisaniye) ise en uzun olduğu saptandı.
- Tüm bu sonuçların ışığında; kortikosteroidlerin özellikle solunum kaslarının yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu, bunun da bir anabolik steroid ile geri çevrilebileceği söylenebilir. Ancak bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. **Ameredes BT, Zhan W-Z, Prakash YS, Vandeenboom R, and Sieck GC.** Power fatigue of the rat diaphragm muscle. *J. Appl. Physiol.* 89: 2215-2219, 2000.
2. **Antonio J, Wilson JD, and George FW.** Effects of castration and androgen-receptor levels in rat skeletal muscles. *J. Appl. Physiol.* 87(6): 2016-2019, 1999.
3. **Baar K, and Esser F.** Phosphorylation of p70<sup>S6k</sup> correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am. J. Physiol.* 276 (Cell Physiol. 45): C120-C127, 1999.
4. **Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, and Bremner WJ.** Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 561-567, 1994.
5. **Behbehani NA, Al-Mane F, YD'yachkova, Pare P, and FitzGerald M.** Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma. The role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 115: 1627-1631, 1999.
6. **Beiner JM, Jokl P, Cholewicki J, and Panjabi MM.** The effect of anabolic steroids and corticosteroids on healing of muscle contusion injury. *Am. J. Sports Med.* 27(1): 2-9, 1999.
7. **Berne RM, Levy MN.** *Physiology*, Third edition. 281-291, 1993.
8. **Bhasin S, Woodhouse L, and Storer TW.** Proof of effect of testosterone on skeletal muscle. *J. Endocrinol.* 170: 27-36, 2001.
9. **Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, Bunnell TJ, Tricker R, Shirazi A, and Casaburi R.** The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.* 335: 1-7, 1996.
10. **Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, Lee WP, Bunnell TJ, and Casaburi R.** Testosterone replacement

- increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 407-413, 1997.
11. **Bisschop A, Gayan-Ramirez G, Rollier H, Dekhuijzen PNR, Dom R, Bock VD, and Decramer M.** Effects of nandrolone decanoate on respiratory and peripheral muscles in male and female rats. *J. Appl. Physiol.* 82(4): 1112-1118, 1997.
  12. **Blanco CE, Zhan W-Z, Fang YH, and Sieck GC.** Exogenous testosterone treatment decreases diaphragm neuromuscular transmission failure in male rats. *J. Appl. Physiol.* 90: 850-856, 2001.
  13. **Brown GA, Vucovich MD, Sharp RL, Teifenrath TA, Parsons KA, and King DS.** Effect of DHEA on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men. *J. Appl. Physiol.* 87(6): 2274-2283, 1999.
  14. **Casaburi R.** Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 117: 267S- 271S, 2000.
  15. **Chen SL, Dowhan DH, Hosking BM, and Muscat GEO.** The steroid receptor coactivator, GRIP-1, is necessary for MEF-2C-dependent gene expression and skeletal muscle differentiation. *Genes & Development* 14: 1209-1228, 2000.
  16. **Coirault C, Chemla D, and Lecarpentier Y.** Relaxation of diaphragm muscle. *J. Appl. Physiol.* 87(4): 1243-1252, 1999.
  17. **Covar RA, Leung DY, McCormick D, Stelman J, Zeitler P, and Spahn JD.** Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106(4): 651-659, 2000.
  18. **Dekhuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, Bisschop A, Bock VD, Dom R, and Decramer M.** Corticosteroid treatment and nutritional deprivation cause a different pattern of atrophy in rat diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 78(2): 629-637, 1995.
  19. **Eason JM, Dodd SL, Powers SK, and Martin AD.** Detrimental effects of short-term glucocorticoid use on the rat diaphragm. *Phys. Ther.* 80(2): 160-167, 2000.

20. **Elbers JMH, Asscheman H, Seidell JC, Megens JAJ, and Gooren LG.** Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 2044-2047, 1997.
21. **Estrada M, Liberona JL, Miranda M, and Jaimovich E.** Aldosterone- and testosterone-mediated intracellular calcium response in skeletal muscle cell cultures. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E131-E139, 2000.
22. **Fairfield WP, Treat M, Rosenthal DI, Frontera W, Stanley T, Corcoran C, Costello M, Parlman K, Schoenfeld D, Klibanski A, and Grinspoon S.** Effects of testosterone and exercise on muscle leanness in eugonadal men with AIDS wasting. *J. Appl. Physiol.* 2166-2171, 2001.
23. **Falkenstein E, Tillman H-C, Christ M, Feuring M, and Wehling M.** Multiple actions of steroid hormones- a focus rapid, nongenomic effects. *Pharmacol. Rev.* 52: 513-555, 2000.
24. **Ferrando AA, Stuart CA, Sheffield-Moore M, and Wolfe RR.** Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 3515- 3521, 1999.
25. **Ferrando AA, Tipton KD, Doyle D, Phillips SM, Cortiella J, and Wolfe RR.** Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. *Am. J. Physiol.* 275 (Endocrinol. Metab. 38): E864-E871, 1998.
26. **Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, and Jardim JR.** The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 114: 19-28, 1998.
27. **Fletcher LK, Powers SK, Coomers JS, Demirel H, Vincent H, Dodd SL, and McLaughlin J.** Glucocorticoid induced alterations in the rate of diaphragmatic fatigue. *Pharm. Res.* 42(1): 61-68, 2000.
28. **Franke WW, and Berendonk B.** Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin. Chem.* 43(7): 1262-1279, 1997.

29. **Gayan-Ramirez G, Vanderhoydonc F, Verhoeven G, and Decramer M.** Acute treatment with corticosteroids in the rat diaphragm and gastrocnemius. *Am. J. Respir. Care Med.* 159: 283-289, 1999.
30. **Gayan-Ramirez G, Rollier H, Vanderhoydonc H, Verhoeven G, Gosselink R, and Decramer M.** Nandrolone decaonate does not enhance training effects but increases IGF-I mRNA in rat diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 88: 26-34, 2000.
31. **Gayan-Ramirez G, Vanzeir L, Wuytack F, and Decramer M.** Corticosteroids decrease mRNA levels of SERCA pumps, whereas they increase sarcolipin mRNA in rat diaphragm. *J. Physiol.* 524(2): 387-397, 2000.
32. **Geiger PC, Cody MC, Macken RL, and Sieck GC.** Maximum specific force depends on myosin heavy chain content in rat diaphragm muscle fibers. *J. Appl. Physiol.* 89: 695-703, 2000.
33. **Geiger PC, Cody MJ, Macken RL, Bayrd ME, and Sieck GC.** Effects of unilateral denervation on maximum specific force in rat muscle fibers. *J. Appl. Physiol.* 90: 1196-1204, 2001.
34. **Geiger PC, Cody MC, Macken RL, Bayrd ME, Fang Y-H, and Sieck GC.** Plasticity in Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle Selected Contribution: Mechanisms underlying increased force generation by rat diaphragm muscle fibers during development. *J. Appl. Physiol.* 90: 380-388, 2001.
35. **Giorgino F, Pedrini MT, Matera L, and Smith RJ.** Specific increase in p85 $\alpha$  expression in response to dexamethasone is associated with inhibition of insulin-like growth factor-I stimulated phosphatidylinositol 3-kinase activity in cultured muscle cells. *J. Biol. Chem.* 272(11): 7455-7463, 1997.
36. **Gonzalez B, Hernando R, and Manso R.** Anabolic steroid and gender-dependent modulation of cytosolic HSP70s in fast- and slow-twitch skeletal muscle. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 74(1-2): 63-67, 2000.
37. **Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ, and Schols MVJ.** Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and

chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 1033-1047, 2000.

38. **Gölgeli A, Özesmi Ç, Ülgen A, ve Özesmi M.** İzole sıçan diyafragmasında kuvvet-frekans eğrisi ve yorgunlukla değişimi. *Ç.Ü. Tıp Fak. Dergisi* 18: 1-6, 1993.
39. **Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, and Grossman JE.** Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 102(2): 510-514, 1992.
40. **Ganong WF.** Tıbbi fizyoloji. Türkçe 16. Baskı: 66-80, 393-415, 467-471, 1995.
41. **Guyton&Hall.** Tıbbi fizyoloji Türkçe 1.Baskı: 67-79, 869-883, 922-926, 2001.
42. **Hansen L, Bangsbo J, Twisk J, and Klausen K.** Development of strength in relation to training level testosterone in young male soccer players. *J. Appl. Physiol.* 87(3): 1141-1147, 1999.
43. **Hobbs CJ, Jones RE, and Plymate SR.** Nandrolone, a 19-nortestosterone, enhances insulin-independent glucose uptake in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 1482-1585, 1996.
44. **Hood DA.** Plasticity in Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle. Invited Review: Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 90: 1137-1157, 2001.
45. **İtegin M, Günay İ.** Sıçan diyafragma kas striplerinde sodyum selenitin kasılma kuvveti ve kontraktür üzerine etkisi. *Ç.Ü. Tıp Fak. Dergisi* 21:62-67, 1996.
46. **Kayaalp SO.** Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt. 9. Baskı. 1294-1316, 1372-1386, 1998.
47. **Kelsen SG, Nochomovitz ML.** Fatigue of the mammalian diaphragm in vitro. *J. Appl. Physiol.* 53(2): 440-447, 1982.
48. **Laurence DR, Bennett PN, and Brown MJ.** *Clin. Pharm*, Eighth edition 599-614, 646-653, 1997.

49. **Lewis MI, Fournier M, Yeh AY, Micevych PE, and Sieck GC.** Alterations in diaphragm contractility after nandrolone administration: an analysis of potential mechanisms. *J. Appl. Physiol.* 86(3): 985-992, 1999.
50. **Lewis MI, Lorusso TJ, Zhan W-Z, and Sieck GC.** Interactive effects of denervation and malnutrition on diaphragm structure and function. *J. Appl. Physiol.* 81(5): 2165-2172, 1996.
51. **Martin-Caraballo M, Campagnaro PA, Gao Y, and Greer JJ.** Contractile and fatigue properties of the rat diaphragm musculature during the perinatal period. *J. Appl. Physiol.* 88: 573-580, 2000.
52. **Miller K, Corcoran C, Armstrong C, Karamelli K, Anderson E, Cotton D, Basgoz N, Hirschhorn L, Tuomala R, Schoenfeld D, Daugherty C, Mazer N, and Grinspoon S.** Transdermal testosterone administration in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2717-2725, 1998.
53. **Minet-Quinard R, Moinard C, Villie F, Walrand R, Vasson M-P, Chopineau J, and Cynober L.** Kinetic impairment of nitrogen and muscle glutamine metabolisms in old glucocorticoid-treated rats. *Am. J. Physiol.* 276 (Endocrinol. Metab. 39): E558-E564, 1999.
54. **Pasquali R, Casimirri F, Rosaria F, de Iasio, Mesini P, Boschi S, Chierici R, Flamia R, Biscotti M, and Vicennati V.** Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J. Endocrinol. Metab.* 80: 654-658, 1995.
55. **Pehlivan F.** Biyofizik 2.baskı, Haccetepe TAŞ. Ankara Üniv. Tıp Fak. Biyofizik Anabilim dalı. Ankara, 1997.
56. **Prezant DJ, Karwa ML, Richner B, Maggiore D, Gentry EI, and Cahill J.** Gender-specific effects of dexamethasone treatment on rat diaphragm structure and functions. *J. Appl. Physiol.* 82(1): 125-133, 1997.
57. **Prezant DJ, Karwa ML, Kim HH, Maggiore D, Chung V, and Valentine DE.** Short-and long-term effects of testosterone on diaphragm in castrated and normal male rats. *J. Appl. Physiol.* 82(1): 1334-143, 1997.



58. **Rasmussen BB, Volpi E, Gore DC, and Wolfe RR.** Androstenedione does not stimulate muscle protein anabolism in young healthy men. *J. Endocrinol. Metab.* 85: 55-59, 2000.
59. **Rassier DE, MacIntosh BR, and Herzog W.** Length dependence of active force production in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 86(5): 1445-1457, 1999.
60. **Reid IR.** Editorial: Glucocorticoid effects on bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 1860-1862, 1998.
61. **Remer T, Pietrzik K, and Manz F.** Short-term impact of a lactovegetarian diet on adrenocortical activity and adrenal androgens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 2132-2137, 1998.
62. **Rittmaster R.** Androgen conjugates: Physiology and clinical significance. *Endoc. Rev.* 14(1): 121-132, 1993.
63. **Rooyackers OE, and Nair KS.** Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 17: 457-485, 1997.
64. **Serres I, Gautier V, Varray A, and Prefant C.** Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 113: 900-905, 1998.
65. **Shah OJ, Kimball SR, and Jefferson LS.** Acute attenuation of translation initiation and protein synthesis by glucocorticoids in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278: E76-E82, 2000.
66. **Shah OJ, Kimball SR, and Jefferson LS.** Glucocorticoids abate p70<sup>S6k</sup> and eIF4E function in L6 skeletal myoblast. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E74-E82, 2000.
67. **Sheffield-Moore M, Urban RJ, Wolf SE, Jiang J, Catlin DH, Herndon DN, Wolfe RR, and Ferrando AA.** Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. *J. Clin. Endocrinol.* 84: 2705-2711, 1999.
68. **Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Gore DC, Wolf SE, Ferrer DM, and Ferrando AA.** Combined effects of hyperaminoacidemia and oxandrolone on skeletal muscle protein synthesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278: E273- E279, 2000.

69. **Sieck GC, and Regnier M.** Plasticity in Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle. Invited Review: Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle. *J. Appl. Physiol.* 90: 1158-1164, 2001.
70. **Sieck GC, Van Balkom RHH, Prakash YS, Zhan W-Z, and Dekhuijzen PNR.** Corticosteroid effects on diaphragm neuromuscular junctions. *J. Appl. Physiol.* 86(1): 114-122, 1999.
71. **Singleton JR, Baker BL, and Thorburn A.** Dexamethasone inhibits insulin-like growth factor signaling and potentiates myoblast apoptosis. *Endocrinology* 141: 2945-2950, 2000.
72. **Soundars WB.** Text Book Of Pharmacology. An HBI International Edition. 683-691, 717-737, 1992.
73. **Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Santanna J, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Kapoor SC, Atkinson LE, and Strom BL.** Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 2670-2677, 2000.
74. **Stevens ED, and Faulkner JA.** The capacity of *mdx* mouse diaphragm muscle to do oscillatory work. *J. Physiol.* 522(2): 457-466, 2000.
75. **Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PMS, and Shackleton CHL.** Cortisol metabolism in human obesity: Impaired cortisone→ cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 1022-1027, 1999.
76. **Sun Y-N, McKay LI, Dubois DC, Jusko WJ, and Almon RR.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic models for corticosteroid receptor down-regulation and glutamine synthetase induction in rat skeletal muscle by a receptor/gene-mediated mechanism. *J. Pharm. and Exper. Therap.* 288: 720-728, 1999.
77. **Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, Akatsuka A, Roy RR, and Edgerton VR.** Anabolic steroids increase exercise tolerance. *Am. J. Appl. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280: E973-E981, 2001.
78. **Tiao G, Fagan J, Roegner V, Roegner M, Lieberman M, Wang J-J, Fischer JE, and Hasselgren PO.** Energy-ubiquitin-dependent muscle

- proteolysis during sepsis in rats is regulated by glucocorticoids. *J. Clin. Invest.* 97(2): 339-348, 1996.
79. **Toogood AA, Taylor NF, Shalet SM, and Monson JP.** Modulation of cortisol metabolism by low-dose growth hormone replacement in elderly hypopituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 1727-1730, 2000.
  80. **Van Balkom RHH, Dekhuijzen PNR, Folgering HTM, Veerkamp JH, Van Moerkerk HT, Fransen JAM.** Anabolic steroids in part reverse glucocorticoids-induced alterations in rat diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 84(5): 1492-1499, 1998.
  81. **Van Balkom RHH, Zhan W-Z, Prakash YS, Dekhuijzen PNR, and Sieck GC.** Corticosteroid effects on isotonic contractile properties of rat diaphragm muscle. *J. Appl. Physiol.* 83(4): 1062-1067, 1997.
  82. **Van Balkom RH, van der Heijden HF, van Moerkerk, Veerkamp JK, Fransen JA, Ginsel LA, Folgering HT, van Herwaarden CL, and Dekhuijzen PN.** Effects of different treatment regimens of methylprednisolone on rat diaphragm contractility, immunohistochemistry and biochemistry. *Eur. Respir. J.* 9(6): 1217-1223, 1996.
  83. **Van den Beld AW, Jong FHD, Grobbee DE, Pols HAP, and Lamberts SWJ.** Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 376-3282, 2000.
  84. **Van Lunteren E, and Sankey CB.** Catchlike property of rat diaphragm: subsequent train frequency effects in variable-train stimulation. *J. Appl. Physiol.* 88: 586-598, 2000.
  85. **Van Lunteren E, Torres A, and Moyer M.** Effects of hypoxia on diaphragm relaxation rate during fatigue. *J. Appl. Physiol.* 82(5): 1472-1478, 1997.
  86. **Weiner P, Azgad Y, and Weiner M.** Inspiratory muscle training during treatment with corticosteroid in humans. *Chest* 107: 1041-1044, 1995.
  87. **Wilcox PG, Hards JM, Bockhold K, Bressler B, and Pardy RL.** Pathologic changes and contractile properties of the diaphragm in

corticosteroid myopathy in hamsters: comparison to peripheral muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1(3): 191-199, 1989.

88. **Wissink S, Meijer O, Pearce D, van der Burg B, and van der Saag PT.** Regulation of the rat serotonin-1A receptor gene by corticosteroids. *J. Biol. Chem.* 275(2): 1321-1326, 2000.
89. **Woodiwiss AJ, Trifunovic B, Philippides M, and Norton GR.** Effects of an androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. *J. Appl. Physiol.* 88: 409-415, 2000.
90. **Zhu E, Comtois AS, Fang L, Comboitis NR, and Grassino AE.** Influence of tension time on muscle fiber sarcolemmal injury in rat diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 88: 135-141, 2000.

==

