ÖN LİSANS
TOKSİKOLOJİ II

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Sedat BİLGİÇ

İKSAD
Publishing House

ÖN LİSANS TOKSİKOLOJİ II

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

Editör: Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

İKSAD Publishing House

Copyright © 2020 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2020©

ISBN: 978-625-7139-77-9
Cover Design: İbrahim KAYA
October / 2020
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

ÖNSÖZ

Bu kitap ön lisans proğramlarında eksikliği olan Toksikoloji dersinin kaynak eksikliğini gidermek amacıyla yazılmıştır. Son yıllarda sporun dünyada ve ülkemizde yaygınlaşması ve bununla beraber istenmeyerekte olsa meydana gelen doping konusuna ışık tutmak; ülkemiz insanların büyük kısmının kırsalda yaşaması, onların zehirli hayvanlar ve onların zehirleri konusunda bilgilendirmeyi amaçlamıştır. Hastalıkların artması, suni vitamin kullanımıda o oranda artmıştır. Vitaminler ve onların toksik etkileri konusuna ışık tutmayı amaçlamıştır. Bu kitap yukarıda konu edilen 3 konuda öğrencileri ve onlar arcılığıyla topluma farklı bir yaklaşım sunmaktadır. Bu kitabın önlisans Toksikoloji dersi veren saygı değer hocalara ve zehir bilimi alanında eğitim gören öğrencilere faydalı bir kaynak olmasını temenni ediyoruz.

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

TEŞEKKÜR

Bizi kitap yazmaya cesaretlendiren ve ayrıca kitabın hazırlanmasında emeği geçen İKSAD Publishing House yönetim kuruluna ve çalışanlarına da teşekkür ederiz.

Editör

İbrahim AKTAŞ

Ankara-2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
BÖLÜM 1
HAYVANSAL ZEHİRLER VE DOPİNG
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ 7
A- ZEHİRLİ HAYVALAR VE ZEHİRLERİ 9
1. KARA HAYVANLARI 9
1.1. YILANLAR 9
1.2. KERTENKELELER 15
1.3. ARILAR 15
1.4. KARINCALAR 16
1.5. ÖRÜMCEKLER 18
1.6. AKREPLER 19
1.7. KURBAĞALAR 22
2. SU HAYVANLARI 22
2.1. OMURGASIZLAR 22
2.2. OMURGALILAR 23
B- DOPİNG 29
1. DOPINGLE İLGILI GENEL İLGILER 29
1.1. DÜNYADAKI DURUM 31
1.2. TÜRKIYE'DE DOPING 31
1.3. YASAKLI MADDE ANALIZI 32
1.4. DOPING ÇEŞITLERI 33
1.5. DOPING ARAÇLARI 33

1.6. DOPING VE AHLAK 33
1.7. DOPING VE SAĞLIK 34
1.8. YARIŞTA OLUŞACAK FIZIKO-KIMYASAL OLAYLAR 34
1.9. DOPING MADDELERININ SINIFLANDIRILMASI 35
2. DOPING KONTROLÜ 38
2.1. DOPING ANALIZI İÇIN ÖRNEK ALMA 39
2.2. REŞIT OLMAYAN ENGELLILER İÇIN KURALLAR 40
2.3. AYKIRI ANALITIK BULGU 41
2.4. TETKIK YAPILAN PARAMETRELER 42
2.5. ÖRNEĞIN BÖLÜMLENMESI VE ANALIZI 43
2.6. ANALIZ YÖNTEMLERI 43
2.7. DOPING KONTROLÜNDE KARAR 44
3. DOPING-İLAÇ İLIŞKISİ 45
3.1. İZINLI SERBEST MADDELER 45
3.2. MSS'NI ETKILEYENLER 46
3.3. OTONOM SINIR SISTEMI İLAÇLARI 50
3.4. ANABOLIK MADDELER 51
3.5. KALP İLAÇLARI 52
3.6. HORMONLAR 52
3.7. İDRAR SÖKTÜRÜCÜLER 56
3.8. SOLUNUM SISTEM İLAÇLARI 56
3.9. SINDIRIM SISTEMI İLAÇLARI 57
3.10. VITAMINLER VE MINARELLER 57
3.11. METABOLIZMAYI DESTEKLEYICI MADDELER 59
3.12. TAMPON MADDELER (SODA DOPING) 59

3.13. KAN DOPINGI (KAN NAKLI VE KAN YAPIMINI ARTTIRICI MADDELER) 60
KAYNAKÇA **61**
BÖLÜM 2
VİTAMİNLER VE TOKSİK ETKİLERİ
Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ **65**
VİTAMİNLER VE TOKSİK ETKİLERİ **67**
1. ÇÖZÜNÜRLÜKLERİNE GÖRE VİTAMİN ÇEŞİTLERİ 67
2. A VİTAMİNİ 69
3. D VİTAMİNİ (KALSİFEROL) 72
4. E VİTAMİNİ (TOKOFEROLLER) 76
5. K VİTAMİNİ (NAFTAKİNON) 78
6. SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER 80
7. B1 VİTAMİNİ (TİAMİN) 80
8. B2 VİTAMİNİ (RİBOFLAVİN) 82
9. B3 VİTAMİNİ (NİASİN, NİKOTİNAMİD, NİKOTİNİK ASİT, PP VİTAMİNİ) 84
10. B5 VİTAMİNİ (PANTOTENİK ASİT) 85
11. B6 VİTAMİNİ (PRİDOKSİN) 87
12. B7 VİTAMİNİ (BİOTİN, H VİTAMİNİ) 89
13. B9 VİTAMİNİ (FOLİK ASİT) 90
14. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN, EKSTRİNSİK FAKTÖR ... 92
15. VİTAMİN C (ASKORBİK ASİT) 93
KAYNAKÇA **96**

BÖLÜM 1

HAYVANSAL ZEHİRLER VE DOPİNG

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ[1]

[1] Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Adıyaman, Türkiye. iaktas@adiyaman.edu.tr

A- ZEHİRLİ HAYVALAR VE ZEHİRLERİ

Giriş

Hayvansal kaynaklı zehirlere venom (zehir) denir. Venomlarda enzimler, peptitler, polipeptidler, glikozidler ve formik asit bulunur. Bunlar kara ve su hayvanları diye iki gruba ayrılır. Kara hayvanlarında; yılan, akrep, arı, örümcek ve karınca bulunur. Su hayvanlarında ise; balık, yılan ve kubağa bulunur. Isırma ve sokma neticesi zehirlenmeler meydana gelir (Yarsan ve Aktaş, 2012; Kaya, 2011).

1. Kara Hayvanları

1.1. Yılanlar:

Yaklaşık 45.000 yılan türünün %18'i zehirlidir. Zehirlenmelere karşı antivenin geliştirilmesi ve bunun tedavide kullanılmasına bağlı olarak ölümler önemli ölçüde azalmıştır. Çıngıraklı yılanların %20'si ısırma ile zehiri injekte ederler. Mercan kayalarındaki yılanların ısırmalar yüzeysel olduğundan çıngıraklı yılanlara göre daha az zehirlenme oluşturur. Yılanlar Ekim-Nisan kış uykusuna yatarlar (Kaya, 2014).

1.1.1. Sınıflandırma:

Derideki pullarına, hareketli gözlerinin olup olmayışına ve boy uzunluğuna göre sınıflandırılırlar.

a. ***Colubridea*** **ailesi:** 2/3'ünü kapsar ve 1400 türü vardır. Bunların sokucu çengelleri üst çenenin geri kısmında zehirli salgıyı içeren paratiroit bezi bulunur. Çengelleri üst çenenin geri kısmında

bulunduğundan ve zehir akıtıcı çengelleri olmadığından az zehirlidirler.

b. **V*iperidae* ailesi (engerekler):** Kolayca ısırmaya ve zehir akıtmaya uygun çenelere sahiptirler. Boydan boya kanallara sahip azı dişleri çenenin ön kısmında yer almaktadır. Yurdumuzda en fazla görülen yılan türlerini oluşturur.

c. *Elapidea* (kobralar): Zehirli dişleri sabittir. Isırdıkları yerde dişlerinin izi kalır. Zehir aktarabilmek için 30 sn'lik bir zamana ihtiyaç vardır.

d. *Crotalidea* ailesinde (çıngıraklı yılanlar): 65-70 alt tür mevcuttur.

1.1.1.2. Yılanların Önemli Bazı Özellikleri

1.1.1.2.1. Davranış ve Duyarlılık:

Et yiyerek beslenirler. Avını yakalamak için zehirlerini kullanırlar ve bunun için ava 6 m yakın olmaları gerekir. Öldürüldükten veya başları kesildikten 1 saat sonra da ısırabilirler. Çıngıraklı yılanların en iyi algılama biçimleri titreşim ve kokudur. Isı reseptörleri çıngıraklı yılanların avını vurup yakalamalarını sağlar. Bu organın duyarlılık mesafesi 30-35 cm'dir. Renkleri ayırt edemediğinden görme yetenekleri zayıftır. Sağırdırlar ve saatte 5 km yol alabilirler (Roberts *et al*., 2015).

1.1.1.2.2. Zehir Çengelleri (fangs ve zehirli diş):

Yılanların üst çenenin ön kısmında bulunan organdır. Bazılarında sabit bazılarında hareketlidir. Çıngıraklı yılanlarda dişler vuruş esnasında

dönebilen hareketli organlardır. Zehiri deri altı (DA) ve kas içi (Kİ) olarak olarak zerkederler. Zehirsiz yılanlar at nalı şeklinde bir iz bırakırlar. Avını yakalamada yılan bütün zehirini boşaltmaz sadece öldürecek kadar zehiri bırakır. Isıya duyarlı organ; üst çenenin göz ve burun deliklerinin altında bulunan 5 mm derinliğindedir. Isı değişikliklerine çok duyarlıdır. Bu özelliğinden dolayı sıcak kanlı düşmanlarını tanırlar.

Zehirlilikleri: Canlının genç ve yaşlı olması duyarlılığı etkiler. Ayrıca ısırma yeri; yerel ve sistemik etki oluşmasında etkilidir. Yağlı ve fibröz doku yönünden zengin yerlerden ısırma zehirliliği azaltırken baş ve boyun bölgesinden ısırma nefes alıp vermeyi engelleyecek ölçüde solunum yollarında daralmaya neden olabilir.

Zehirin Bileşimi: Enzimler, metal iyonları, biyojenik aminler, lipidler, sebest amino asitler, proteinler ve kısmen polipeptidlerden meydana gelir. Zehirin bileşimi yaşına, beslenmesine ve mevsimsel şartlara bağlı olarak değişiklik gösterir. Çıngıraklı yılanlar doğuştan itibaren zehirlidirler.

Etkileri: Hemen tüm organda ve dokularda zehirli etkilerini gösterirler. Birinci derece etkili oldukları organlar; kalp-damar, solunum, merkezi sinirsitemi (MSS) ve kandır. Zehirler; alyuvarda ve damar geçirgenliğinde yaptıkları değişikliklere bağlı olarak kanda pıhtılaşmaya MSS'si ve solunum görevlerinde bozukluklara neden olurlar.

a. **Deri:** İçerdikleri proteaz ve hiyaluronidaz enzimleri ile yerel değişikliklere neden olurlar. *Crotalus viridis* ve *C. atrox* gibi çıngıraklı yılan türlerinde kuvvetli kas zehirleri vardır.
b. **Sinir sistemi:** Çıngıraklı yılanlar solunumu felç ederek ölüme neden olurlar. Yılan zehirlerindeki sinir zehirleri presinaptik uçtan asetil kolin (Ak)'i açiğa çikararak asidik ve inert bir bileşik olan fosfolipazları etkinleştirerek etkilerini gösterirler.
c. **Kan:** Fosfolipazların alyuvar zarlarına olan etkisiyle pıhtılaşma bozukluğu ve hemoliz oluşur. Protrombini gecici olarak bağlamak suretiyle kanama süresinin uzamasına ve kanamanın şiddetlenmesine yol açarlar.
d. **Kalp-Damar Sistemi:** Çıngıraklı yılanlar doğrudan kalp zehiri olarak etkirler. Damar zedelenmesi ve damar direncindeki zedelenmelere bağlı olarak kan basıncını düşürürler. Kanın büyük bir kısmı dışarı sızar ve dolaşımdaki kan azalır.
e. **Böbrek:** Görev bozukluğu sıvı alımının azlığına tübüllerdeki hücre döküntülerine ve myoglobin çökmesine bağlı olarak şekillenir.

Klinik Belirtiler ve Lezyonlar: Yaşa, vücut ağırlığına, verilen zehirin miktarına, yılanın türüne, mevsimsel ve bireysel farklılıklara göre değişir.

a. **Hafif zehirlenmelerde**; yerel olarak bir belirti görülmez. Sadece ısırma izleri görülür.

b. **Orta şiddetteki zehirlenmelerde**; şişlik oluşur. Oluşan şişlik, ısırma bölgesi boyunca ilerler. Trombosit ve fibrinojen azalması neticesi kanın koyulaşması ile sonuçlanır.
c. **Şiddetli zehirlenmelerde;** şişlik, ısırılan dokunun tümünü kapsar. Ciddi sistemik belirtiler ve önemli lezyonlar görülür.

Pıhtılaşma Bozukluğu: Isırmalardan sonra pihtilaşma ve trombasit bozuklukları ile hemolitik anemi görülür. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromunda; peteşi, dişeti kanamaları, hemotom, kanlı dıskı, burun kanaması ve kan işemesi görülür.

Sağaltım

a. Antivenin verilmesi.
b. Yılan zehiri sıkılarak zehirin dışarı çıkarılması sağlanmalıdır.
c. Hareket halinde olmama (zehiri vücuda yayacağından istirahat edilmelidir).
d. Zehirlenmeye neden olan yılan belirlenirse yeni zehirlenme olmaması için tedbir alınmalıdır.
e. Zehirin lenfatik sisteme geçişini engellemek için üst kısımdan 2.5-10 cm turnike konmalıdır. Nekroz oluşmaması için 10-15 dk da bir gevşetilmeli ve antivenin verilmesini takibende kaldırılmalıdır.
f. Zehirlenmeden sonra 5 dk içinde ısırma yerinde birbirine parelel 3 mm derinliğinde 1 cm uzunluğunda kesi yapılıp emilerek veya kanatılarak zehirin dışarı çıkması sağlanmalıdır.Emilme işlemi cihazla yapılmalıdır.

g. Isırma yerindeki deri ve deri altı dokusu cerrahi müdahele ile uzaklaştırılmalıdır.
h. Dolaşımı yavaşlatmak için buz torbası konmalıdır.
i. Alkol ve ilaçlar ısırma yerine uygulanmamalıdır.
j. Mono veya polivalan serumlar vakit geçirilmeden verilmelidir.
k. Kan basıncı düşmesine karşı laktatlı ringer ve damar daraltıcı ilaçlar verilmelidir.

Alyuvarların parçalanması ve kanamaya bağlı olarak haemoglobin (Hb) düzeyi azalacağından kan nakli yapılmalıdır (Vural, 1984).

Antivenin: Yılan zehirlerinden elde edilmiş liyofilize bir tozdur. Çeşitli yılanlardan elde edilen zehirler atlara enjekte edilerek bağışık kılınmak suretiyle antivenin elde edilir. Isırılan kişiye zehiri nötrajize eden antivenin uygulaması yapılır. Bu uygulama ısırmayı takiben 4 saat içinde verilmelidir. Hafif zehirlenmelerde 5-6 şişe, orta şiddette 8-12 şişe, şiddetli zehirlenmelerde 12-30 şişe damar içi (Dİ) yolla verilir. Uygulama esnasında; kaşıntı, urtiker ve kızarıklık oluşursa infüzyona son verilmelidir. Bu allerjik tepkimeleri azaltmak için; difenhidramin ve adrenalin verilmelidir (Katzung, 2016).

Isırma Yarasının Sağaltımı:

a. Yara iyot ve klor çözeltileri ile temizlenir (Kayaalp, 2012).
b. Hasta üç gün istirahat ettirilir.
c. Son 5 yıl içinde difteri, tetanoz aşısı yapılmamışsa aşılama yapılmalıdır.
d. Sekonder enfeksiyonlar için koruyucu antibiyotikler yapılmalıdır.

e. Isırma bölgesinde kanama yoksa cerrahi müdahele ile zehir uzaklaştırılır.
f. Ağrıyı gidermek için; asetaminofen ve kodein gibi ağrı kesiciler verilir (Yarsan ve Aktaş, 2012).

1.2. Kertenkeleler:

Heloderma suspectum ve H. horridum isimli iki adet zehirli türü bulunur. Kısa ve keskin pençeleri, kalın bacakları, geniş başları ve uzun kuyrukları vardır. 30-40 cm uzunluğunda yavaş hareket eden gece beslenen 10-25 yıl yaşayabilen canlılardır. Bu hayvanların alt çenelerinde ilkel oluklu dişler ve zehir bezleri vardır. Bunların zehirleyebilmeleri için uzun süre temas kurup ısırmaları gerekir. Isırmalarını takiben deride yerel yaralanma ve ağrı oluşur. Sistemik belirtiler olarak; terleme, kas seyirmesi, felç, zayıflık ve kan basıncında düşme gibi belirtiler oluşur. Isırmayı takiben 15 dk sonra ödem başlar ve 4-8 saat içinde tüm ısrma yerini kaplar.

1.3. Arılar:

Genel olarak saldırgan değildirler. Fakat kovanları ve kendileri rahatsız edildiğinde saldırganlaşırlar. Dikenli sokucu cihazları 50 µg kadar zehiri boşaltmaya yarayan 2 iğne içerirler. Soktukları zaman iğneleri deide kalır ve kısa sürede ölürler. Derideki refleks hareketleri ile iç kısma nüfuz eder.

1.3.1. Yaban Arısı:

İnce bir sap ile gögüse bağlı olan yumurta biçiminde karınları vardır. Uyarı olmaksızın saldırırlar. Sarı arılar içlerinde en tehlikeli olan yaban

arıları anaflaktik şoka kadar giden zehirlenmeler oluştururlar. Sarı arılardan eşek arıları havada ve topraktaki yuvalarında yaşarlar Rahatsız edilmedikçe saldırmazlar. Bunlardan bir kısmının sokucu cihazları kancalı bir kısmının cihazları kancasızdır. Kancalı olanlar isterlerse geri çekebilirler.

1.4. Karıncalar:

Canlıları ısırarak veya delerek zehirlerler. Ağızları ile deriye tutunurlar. Sonra deriyi delerek veya püskürterek zehiri verirler. Zehirler yerel irkilti yaparak kaşıntı ve yanmaya neden olurlar. En tehlikeli olanlar kırmızı ateş karıncalarıdır. Yumuşak topraktan yapılmış yuvalarda yaşarlar. Yuvalarında rahatsız edilmedikçe saldıraya geçmezler. Güçlü ağızlarıyle saldırıya geçerler aynı anda 3-5 bin ısırmaya maruz kalırlar.

Zehirin bileşimi ve etkileri: Arı ve karınca zehiri farklı olmakla beraber iki grupta allerjik tepkimelere neden olurlar. Yaban arısı zehiri en güçlü ve etkili olanıdır. Arı zehirleri; dopamin, histamin, fosfolipaz A_2, hiyaloronidaz ve zehirli peptidler (mellitin ve apamin) içerir. Mellitin, fosfolipazın etkinliğini arttırır. Zehirin kuru maddesini hemde zehirlenmeye neden olan esas etken maddeyi oluşturur. İlaveten mast hücrelerinden, histamine ve trombositlerden serotonin çıkmasına neden olur. Yangı oluşturur. Mellitin guanilat siklazın etkisini 2-3 kat arttırır. Bu madde allerjik etkiyede neden olur. Arı ve karınca zehirlenmelerinde yerel tepkimelerin drecelerine göre farklı belirtiler görülür. Hafif yerel tepkimede; ağrı ve etrafı beyaz bir halka ile çevrili kabarcık oluşur ve kabarcık ödeme dönüşür. Arı ve karıncalarda

bireysel duyarlılık önemlidir. Duyarlı olmayanlarda sadece dairesel kızarıklık oluşabilir. Zehirlenme 3 şekilde oluşur.

a. **Hafif;** ürtiker, kaşıntı, huzursuzluk ve bitkinlik.
b. **Orta;** damarlarda yaygın ödem, gögüste sıkışma, boğazda daralma, bulantı, kusma, karın ağrısı ve yüzeysel ödem gözlenir.
c. **Şiddetli;** solunum güçlüğü, konfüzyon, güçsüzlük, hırıltılı solunum ve şok görülür. Zehirlenmede ölüm ilk bir saatte oluşur. Ölüm nedeni; solunum yollarının tıkanması, anaflaktik şok, tromboz ve kanamadır. Zehirlenmeden 10-14 gün sonra serum hastalığı meydana gelebilir. Buna bağlı olarak ateş, bitkinlik, lenf yumrularında şişlik, ürtiker, eklem ve kas ağrıları gözlenir.

Sağaltım: Yaranın üst tarafı sıkılarak zehirin dışarı atılması sağlanır. Emilmenin azaltılması için üst tarafından bir turnike ile bağlanır. Bu turnike 5 dk'da bir 3-5 sn süreyle gevşetilir. Yaralar antiseptiklerle temizlenir. Magnezyum sülfat solüsyonu ile soğuk kompres yapılır ve ağızdan antihistaminik ilaçlar verilir. Kırmızı ateş karıncalarının ısırmalarında yerel olarak ağrının olduğu bölgeye steroitler ve aspirin kullanılabilir. Anaflaktik şok durumunda acil müdahele yapılması şarttır. Adrenalin verilmeyen durumlarda solunum yetmezliğine bağlı ölüm meydana gelir. Solunum yoluyla verilen adrenalin solunum yollarını gevşeterek yerel ödemi kaldırarak solunumu düzeltir. Adrenalin verilmeden önce sıvı sağaltımı yapılmalıdır. Destekleyici olarak difenhidramin verilir. Serum hastalığı ve kalıcı belirtilerin

sağaltımında glukortikoitler kullanılabilir. Solunum yollarındaki daralmaya karşı aminofilin verilebilir.

1.5. Örümcekler:

Örümceklerin birçoğu zehirlidir (*Latrodectus)*. Tabiatta 20 binden fazla örümcek bulunur. Bunlardan 2 türü zehirsiz diğerleri zehirlidir. Genelde 2 yıl yaşarlar. Örümcekler dokunma duyusuna bağlı olarak yaşarlar. 2 adet pençe gibi dişleri ve bunları çevreleyen kılları vardır. Bunların isteğe bağlı olarak hareket eden kılıfları vardır. Bunlar isteğe bağlı olarak hareket eden zehir bezlerine bağlıdırlar. Örümcek çeşitleri;

a. **Kahverengi Örümcek:** Bu örümcek hafif-yerel nekroz seyrek olarak da hemoliz, pıhtılaşma bozukluğu ve ölüme neden olabilir.
b. ***Lactrodectus*:** Bunların zehirleri özellikle sinirler üzerine etkindir (Gupta, 2007).
c. **Nekroza neden olan örümcekler**: Özellikle nekrotik lezyonlara neden olurlar.
d. ***Phidippus:*** Beyaz çizgilere, kısa bacaklara ve ağız bölgesinde floresans gösterme özelliğine sahiptirler.
e. **Koşan örümcek:** Bu tür örümcekler yangı olmaksızın ağrıya neden olurlar. Zehirleri ile ürtiker ve nekrotik lezyonlar oluştururlar.
f. **Siyah ve sarı bahçe örümceği:** Deride önemli lezyonlara neden olurlar.

Zehirlilikleri: Çıngıraklı yılanlardan 15 kez daha etkindirler. Fakat zehirlenmede ciddi bir bozukluk görülmez sebebi ise zayıf enjeksiyon

mekanizmalarına sahip olmaları ve zehir miktarının az olmasıdır. Hücre ve sinir zehiri olarak etki ederler. Belli başlı enzimler şunlardır; hiyoluronidaz, deoksiribonükleaz, fosfolipaz, kollegenaz, esteraz, proteaz, ribonükleaz ve peptidlerdir. Bu maddeler plazma hücrelerini (alyuvar, trombosit ve endotel hücreleri gibi) ve plazma zarlarını etkilerler. Küçük damarlarda hasar ve trombositlerde kümeleşme gözlenir. Konakçının bağışıklık durumuna göre konakçının derisinde yaygın ve değişik nekrotik lezyonlar oluşur. Zehirlenmeden 1-2 saat içinde ağır eritem şekillenir. Ağrı hafifken giderek ağırlaşır. Nekrozun etrafında kabarcık dikkati çeker. Sonra kabarcığı içine alan merkezi mor bir ekimoz oluşur. Birkaç gün içinde kabarcık patlar ve mavi nekrotik lezyonlar genişler. Sistemik belirtiler zehirlenmede 24-48 saat içinde görülmeye başlar. Başlıca; ateş, bitkinlik, bulantı, kusma, kas ağrısı ve solunum yetmezliğidir. İlaveten; koma ve böbrek yetmezliği oluşur.

Sağaltım:

a. Destekleyici ve belirtilere yönelik tedavi uygulayarak kişiyi kararlı duruma getirmeye çelışılır.
b. Öncelikle; kalp - damar ve solunum izlenir.
c. Ağrı, morfin verilerek kontrol altına alınmaya çalışılır (Erdem, 2017).
d. At kaynaklı anti venin verilir.
e. Kalsiyum glukonat; kas güçsüzlüğü ve seyirmeleri tersine çevirir.

f. Ayrıca glükokortikoidler, tetanoz tedavisi ve diazepamla kas gevşetici etki elde edilmeye çalışılır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

1.6. Akrepler:

Dünyada 650 çeşit zehirli akrep vardır. Ancak bunlardan birkaç tanesi tehlikelidir.

a. **Scorpion ailesi:** Ülkemizde *scorpia maurus* vardır
b. Vejovid ailesi: Ülkemizde *jurus dufoureius asaiaticus* vardır.
c. Buthid ailesi: *Buthus joaicus* başlıca temsilcisidir.
d. Chactid ailesi: *E.carpanticus, E. mingrelicus, Androctonus crassicauda, A.australis* bu tür türk akrep serumu yapılır.

Zehirlenmelerde; 10 yaş altı çocuklarda %16 ve erişkinlerde %0.9 'unda ciddi tepkimeler oluşur. *Centruoides sculpturatus* türü akreplerin vücudu; baş, gögüs, karın ve 6 bölmeden oluşan kuyruktan ibarettir. Kuyruğun son bölmesi soğan kökü şeklinde olup telson şeklinde adlandırılır. Telsonun içinde delici organ ve 2 adet zehir bezi bulunur. **Ayırt edici özellikler**:

a. Kuyruğun son bölmesinden 6 kez daha büyük kıskaçları vardır.
b. Delici organların altında küçük bir şişkinlik mevcuttur.
c. Diğer akreplerde kuyruk şekilleri kare biçiminde olmasına ragmen bunlarda dikdörtgen şeklindedir.

Akrepler ve yılanlar gibi bir ısırışta fazla zehir bırakmadıklarından, zehirlenme tablosu daha hafiftir. Akrepler pençeleriyle avlarını yakalarlar ve kemer şeklindeki kuyruklarında bulunan delici

organlarıyle sokarak öldürürler. Özellikle yatak elbise, ayakkabı gibi ev eşyaları veya evlerin bodrum katlarındaki nemli ve soğuk bölgeleri tercih etmek suretiyle avlarını ararlar. Ancak, yatak ya da giysiler içine girmiş akrepler arka arkaya birkaç kez sokarak öldürücü dozda zehir bırakabilir. Akrep zehirlerinin bileşiminde fazla miktarda toksalbumin ve biraz da enzim bulunmaktadır. Akrep zehirinden izole edilen toksin oldukça toksiktir.

Zehirin Bileşimi ve Etkileri:

Fosfosolipaz, A2, asetilkolinesteraz (AkE), hiyaluronodinaz, polipeptitler, fosfodisteraz, nükleotidaz, katekolaminler, amino asitler ve serotonin gibi maddeleri içerir. Akrep zehiri yılan zehirinden daha etkilidir.

Klinik Belirtiler ve Lezyonlar:

Soktuğu yerde yerel ağrı, kızarıklık ve duyarlılık görülür. Ağrı, tükrük salgısında artış, solunumda hızlanma, solunum güçlüğü görülür. Sempatik belirtiler; kalp atımında hızlanma, terleme, göz pupillasında genişleme, kılların dikleşmesi, vücut ısısında artma, aşırı duyarlılık şeklinde belirtilerdir. Parasempatik şeklinde belirtiler; göz yaşı, tükrük, idrarda artış, dışkılama ve midede şişkinlik gibi belirtilerdir. MSS'de aşırı duyarlılık, kaslarda seyirme, epistotonus, çırpınma, hırıltılı solunum, siyanoz ve solunum yavaşlaması gibi belirtiler görülür.

Sağaltım:

Sokma yeri görülebilirse yılan ısırmalarından ayırt edilebilir. Tek bir ısırma izi vardır. Diş izi yoktur. Ağrıyı önlemek için yerel ağrı kesiciler,

soğuk kompres ve kodein verilebilir. Saldırganlık ve aşırı duyarlılığa karşı fenobarbital verilebilir. Nabızdaki artışa karşı propranolol kullanılır. Genellikle 1 ampul akrep serumu, akrebin 1 kez sokuşunda bıraktığı zehiri nötralize edebilir. Ayrıca kortikosteroidler, atropine ve kalsiyum glükonat da uygulanır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

1.7. Kurbağalar:

En zehirli olanlar, *B. alvarius, P. tembilis'*tir. Zehirli maddeler paratiroit bezinde bulunur. Kurbağa zehirleri; adrenalin, noradrenalin ve bufoteninlerdir. Zehirin ana bileşeni bufodienolid türevi kalp glikozidleridir. Etki şekilleri; digitoksin gibi kalp glikozidlerine benzer tek çekirdekli alyuvarlarda bulunan adenozin 3, 5 mono fosfat miktarını 3-5 kat arttırarak gösterirler. İnsanların kurbağa ile temas ettiklerinde; tonik ve kronik çırpınmalar, vücudun sol tarafında felç, konuşma güçlüğü, nabızda artış ve sistolik kan basıncında yükselme gibi belirtiler görülür. Sağaltım olarak; diazem, kalpteki yavaşlamayı arttırmak için atropin ve taşikardi durumlarında β- agonistleri verilir.

2. Su Hayvanları:

2.1. Omurgasızlar:

Başlıcaları: *Coelenterate* (kamçılarla çevrili geniş bir mide boşluğuna sahiptir), *Porifera* (sünger canlılarıdır ve deri ile temas halinde dermatite neden olurlar), *Mollusca* (yumuşakçalar), mavi renkli ahtapotlar (allerjik tepkimeler ve nöro müsküler kavşakta uyarı geçişini engellerler), *Echinodermata* (deniz lestanesi ve deniz yıldızı).

Zehir Bileşimi ve Etkileri: Damar daraltıcı ve ağrı oluşturucu histamine ve serotonin salıverici maddelerden oluşmaktadırlar. Yapısal olarak; hyolorinedaz, fibrinolizin ve çevresel etkili kalsiyum antagonisti maddelerdir. Sinir zehiri etkili tetramin, kalp kasını baskı altına alan ve yerel nekroz ve hemolize neden olan düşük moleküllü maddelerden ibarettir. Deri temasında dermatit oluştururlar. Kliniksel olarak deride; hemorajik vezikül, ağrı, ürtiker ve kızarıklık oluşturur. Ağrı 24 saatte geçerken diğerleri 1 ayda geçer. Sistemik belirtilerin başlıcaları; baş ağrısı kusma, bitkinlik, kas spazmları ve baygınlıktır.

Sağaltım: Temas edilen bölge iyice yıkanır. Zehirli kamçılar flor, soda ve keskin bir bıçakla uzaklaştırılır. Kamçıların çıkarılmasında eldiven kullanılmalıdır. Zehirli nematodlar alkolle yıkanarak etkisiz hale getirilir. İnatçı ağrıların giderilmesi için etkilenilen bölge 45 ℃' lik suya daldırılarak bekletilir veya kodein gibi ağrı kesiciler kullanılır. Ayrıca, anti histaminikler, yerel anestezikler ve steroitler kullanılabilir. Yara bakterilerle bulaşmışsa eritromisinli merhemlerin kullanılması faydalıdır.

2.2. Omurgalılar

2.2.1. İskorpit Balıkları

a. ***Pterois***: *Lion fish* (aslan balığı), *Turkey fish* (hindi balığı) ve akvaryum balıklarını kapsar.
b. ***Scorpaena* (iskorpit balığı ve *sculpin*):** Balıkçılarda en çok balıklarda geri çekilebilen zehirli iğneler bulunur.
c. *Synaceja* (kaya balığı ve *stone fish*): Bu ailede bulunan balıklar çok iyi kamufle olma özelliğinden dolayı oldukça tehlikelidirler.

Canlılar tarafından kazayla temas etmeleri sonucu ölüme neden olurlar.

Zehirin Bileşimi ve Etkileri: Çoğunun zehirleri farmakolojik ve antijenik olarak birbirine benzer etki oluşturur. Zehirler yapısal olarak; ısıya dayanıksız, yüksek molekül ağırlıklı ve protein yapılıdırlar. Damarlarda genişleme, kan basıncında düşme, kaslarda güçsüzlük ve solunum felcine yol açarlar. Öldükten 24-48 saat sonra bile zehir etkisini muhafaza eder.

Klinik Belirtiler ve Lezyonlar: Yerel şişlik, aşırı duyarlılık veya duyarsızlık ya da kısmi duyarsızlık, kızarıklık, kol ve bacakları kapsayan ağrı 70 dk içinde doruk değere ulaşır ve 24 saat içinde iyileşir. Bunlardan kaya balığı çok şiddetli zehirlenmelere neden olur. 6 saat içinde solunum sistemini felç ederek ölüm oluşturur. Bu ailedeki zehirler ısıya dayanıksızdır. 45 °C de 50 dk da sıcak suya batırıldığında zehir etkisinin büyük bir kısmını kaybeder.

Sağaltım: Yara yıkanarak yabancı cisimlerle ölü dokular uzaklaştırılır. Tetanoz aşısı yapılır. Antibiyotik uygulaması tavsiye edilmez. Birkaç gün süreyle mağnezyum sülfat ($MgSO_4$) ile yaranın yıkanması inatçı yaraların iyileşmesinde yarar sağlayabilir. Antivenin uygulamaları özellikle kaya balığı zehirlenmelerinde çok etkilidir. Deri içi yolla prokain ve potasyum permenganat gibi maddeler zehirin nötralize edilmesinde faydalıdır (Kaya, 2013).

2.2.2. Çarpan Balığı:

Bu sıcak bölgelerde yaşayan en zehirli balıklardandır. Boyları 15 cm kadardır. Yaz aylarında sığ sularda çamur içinde yaşarlar. Canlılar balıkların sırtındaki kılçıklarla temas ettiklerinde zehirlenirler. Kılçıklar 2 kanallı bez dokusundan oluşurlar.

Zehirin Bileşimi ve Etkileri: Zehirde bulunan albuminler ve muko polisakkaritler; kızarıklık ve ısı tepkimeleri oluşturarak ölüme neden olurlar.

Klinik Belirtiler ve Lezyonlar: Zehirlenmeden hemen sonra ağrı kesicilerle bile kontrol edilemeyen şiddetli ağrı oluşur. Sırttaki kılçıklar ayakkabıyı delecek kadar sağlamdır. Sistemik belirtiler; baş ağrısı bulantı, kusma, diyare ve kan basıncında düşmedir. Gebelerde yavru atma ve vajinal kanamaya neden olurlar.

2.2.3. Kedi Balığı (*catfish*):

Tatlı sularda yaşarlar. Bu balıkların çoğu balıkçıların elle yakalamaları sonucu oluşur. Klinik belirti olarak ağrılı yara tüm kol ve bacaklara yayılan kısmi felç oluşur.

2.2.4. Dikenleri ile Zehirlenme Yapanlar (*Stingray*):

Bu balıklar zehirli balıklar içinde en önemli kısmı oluştururlar. Sıcak ve ılık suda yaşarlar. Bu özelliğinden dolayı nehirlerin denizlerle birleştiği kumlu ve çakıllı bölgeleri tercih ederler. Kendilerini çok iyi gizlediklerinden balıkçılarla temas sonucu zehirlenmeler oluşur. Bu türdeki balıkların kuyruklarının üst kısımlarında testere dişli birkaç

kılçık vardır. Bu kılçığın alt tarafında 2 kanallı zehir bezleri bulunur. Bunların güçlü kuyruğa ve testere dişli kılçıklara sahip olduklarından şiddetli travmalara neden olurlar.

Zehirin Bileşimi ve Lezyonlar: Kalp zehirleridirler. Solunumu baskı altına alırlar ve çırpınma yaparlar.

Klinik Belirtiler ve Lezyonlar: Yerel belirtiler 10 dk sonra travmaya bağlı olmaksızın şiddetli ağrı ile başlar. Yaranın etrafında kalıcı ödem, siyanoz ve eritem görülür.

2.2.5. Deniz Yılanları (*sea snakes*):

Deniz yılanlarının kobra yılanları ile yakın akrabalıkları vardır. Zehirli olan 52 türü vardır. Zehir bezleri ile irtibatlı olan 2-4 oluklu zehirli dişleri mevcuttur. Isırmalarda zehirlenme oluşmaz. Dişleri 2-3 mm boyundadırlar ve kolaylıkla kopabilirler.

Zehirin Bileşimi ve Etkileri: Nöro müsküler uyarı geçişini engelleyen en az 3 sinir zehiri ihtiva eder. İskelet kaslarında nekroz idrarda myoglobin ve plazmada potasyum yoğunluğunda yükselmeye neden olur.

Klinik Belirtiler ve Lezyonlar: Bunlarda ağrı ve şişlik oluşmaz. Bu özelliği ile diğerlerinden ayırt edilir. Sinirsel belirtiler bir saat sonra oluşur. Belirtilerin başlıcaları; kas ağrısı ve bitkinlik, şiddetli zehirlenmelerde ise solunumun baskı altına alınması ve koma görülür.

Sağaltım: Çok hızlı emilir. Lenf ve kapillar damar yoluyla tüm vücuda dağılır. Isırılan bölge 10 dk içinde turnike ile bağlanmalıdır. Idrarda

myoglobin varsa idrar alkalileştirilerek ve uygun işeticilerle dışarı atılması sağlanır.

2.2.3. Deniz Hayvanlarında Bulunan Zehirler

2.2.3.1. Saksitoksin:

Denizlerde kıyıya yakın yerlerde ürerler ve kıyıya kırmız renk verirler. Sudaki alg sayısı ≥ 20000/ml olduğunda kızarma dikkati çeker. Sayıları 50000/ml ye kadar çıkabilir. Alglerin fazla olduğu yerlerde su canlıları ve balıklar önemli kayba neden olurlar. Midye, istridye ve deniz tarağı giibi canlılar alglerle beslendiğinden bunlarda zehirlenmeye neden olurlar. İnsanlar bu algle beslenen canlıları yediğinde paralytic shellfish poisoning (PSP) adi verilen zehirlenme oluşur. En fazla yaz aylarında görülür (Güner, 2014).

Klinik Belirti ve Lezyonlar: Zehirlenmede allerjik, sindirim ve sinir sitemiyle ilgili belirtiler ortaya çıkar. Allerjik olaylarda anaflaktik ve allerjik belirtiler görülür. Sinir sistemiyle ilgili; yüz, ağız, dil ve diş etlerinde parezi şeklinde belirtiler yarım saat içinde ortaya çıkar.

Tanı ve Sağaltım: Genel sağaltım uygulamaları yapılır ve alkali şartlarda dayanıksız olduğundan su ürününün 20-30 dk bikarbonatlı su da ısıtılmasıyla önemli ölçüde parçalanırlar.

2.2.3.1. Tetrodotoksin:

Hedef nöro müsküler kavşaklardaki sinir uçları ve hücre zarlarıdır. Burada sodium kanallarını bloke ederek çizgili kasları felç ederler (Diaz, 2006).

Klinik Belirti ve Lezyonlar: Kirpi balıklarının yenmesinden yarım saat sonra zehirlenme oluşur. Parestezi, kusma, konuşma güçlüğü ve çırpınma gibi belirtiler oluşur (Hodgson, 2014).

2.2.3.1. Squatoksin:

Kolinerjik ve asetil kolin esterazın (AkE)'in etkilerini engelleyici bir maddedir. Sodyum kanallarını bloke etmesi ve aksiyon potansiyel dalgasının doğmasına ve sinir uyarının iletilmesini engeller.

Sağaltım: Sıcağın soğuk, soğuğun ise sıcak olarak algılanmasıyle tanı yapılır. Belirtilere yönelik sağıltım uygulanir.

2.2.3.1. Skombrotoksin:

Uskumrugiller ailesinde görülür. Zehirlenme histamin içeriğiyle ilgilidir. Bu balığın yenmesinden bir kaç saat sonra allerjik belirtiler görülür. Kalp kası üzerindeki etkisine bağlı olarak zayıf nabız ve aritmi oluşur. Tedavi olarak; anti histaminikler ve solunum yollarını genişleten ilaçlar verilir.

B- DOPİNG

1. Genel Bilgiler

Doping; bir sporcu veya yarış hayvanının yarış performansını yapay olarak arttırabilmek veya azaltabilmek amacıyla yabancı maddelerin ya da fazla miktarda fizyolojik maddelerin kullanılmasıdır. Güney Doğu Afrika'da yetişen kefir ağacından damıtılan bir kimyasal, Boers dilinde "dop" adlı madde sert likör çeşidinin yapımında uyarıcı olarak kullanılmıştır. Bu kelime daha sonra ingilizceye "doping" olarak geçmiştir. Ancak, daha önceleri sporculara parenteral yollardan verilen afyon ve benzeri maddeler doping olarak adlandırılmıştır. Doping yönetmeliğinde, "bir sporcunun koşudaki hız, cesaret ve kuvvetini değiştirmek için, günlük besinler haricinde veya başka bir yolla verilen maddelere doping; bu maddelerin tesbiti için yapılan muayenelere de doping muayenesi denir" şeklinde doping tanımlanmaktadır. Yukarıdaki tanımlardan da anlaşılacağı gibi, kas gücü kuvvetini arttırarak, yarışta performans artışı oluşturmak, kandaki kırmızı hücre sayısını arttırarak kaslara oksijen taşınmasını ziyadeleştirmek, boks, güreş gibi belirli ağırlık kategorilerine girebilmek için geçici ağırlık kaybı ve başka maddelerle ilaçların vücuttan itrahını oluşturmak, koşu performansını arttırarak yarışı kazanmak ve ya zıddı olarak sporcunun yarış performasyonunu azaltarak sporcuyu diskalifiye ederek iki çeşit olarak uygulanabilir. Doping işlemine başvuranlar sportmenlik, dürüstlük, iyi niyet, üstün yetiştirme ve hazırlama becerileri, yüksek fizik güç ve atletik performans gibi üstün özelliklere dayanan temel yarış ilkelerini ihlal etmiş olur. Haksız üstünlük ve avantaj sağlamaya

çalışırlar. Böylece, haksız rekabete ve bahisçilerin aldatılmasına neden olurlar. Doping; sporcunun spor yaşamının tükenmesine, bazen dönüşümsüz olabilen patolojik bozukluklara, alışkanlığa ve ölüme de neden olabilir. Bu nedenlerle, doping önemlidir ve kontrol altına alınması gerekir. Sporcularda doping uygulanmasının başlıca nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (Kaya, 2015).

a. Sporcuların hızının arttırılması.
b. Yarış sırasında artı enerji temini.
c. Solunum performasyonunun arttırılması.
d. Fazla heyecanlı, sinirli ve uyarı halinde olan sporcuların yatıştırılması.
e. Koşu performasyonunu azaltıcı (romatizma, tendinitis ve kemik deformasyonları gibi) kusurları olan sporcuların kusurlarının yarış müddetince geçici bir sürede olsa tedavisi amacıyla kullanılan maddeler.

Doping; sporcuyu yarış dışı bırakır ve sağlıklı bir şekilde yarışmasını engeller (Kaya, 2014).

Dünya Dopingle Mücadele Ajansının (WADA) tarafından her yeni yılla birlikte güncellenen ve yenilenen Yasaklı Maddeler ve Yöntemler Listesi'nde bilgiler ayrıntılı bir şekilde bulunur. Sporcular için yasaklı olan maddelerin büyük kısmı ilaç olarak da önemlidir. Bazı durumlarda sporcu rahatsızlığı nedeniyle tedavi olmak için "Yasaklı Maddeler Listesi''in deki bir ilacı kullanırsa bu maddeleri Tedavi Amaçlı Kulanım Komitesi (TAKİ) "TherapeuticUseExemption Committee" (TUEC) onayını alarak ve belirlenmiş bürokratik işlemleri

gerçekleştirerek kullanabilmektedir. TAKİ onayı alınarak lüzumu olan ilacın kullanılnasına izin verilir. Doping numunesinde yasaklı kimyasal tespit edilirse TAKİ izin belgesi dikkate alınırak yaptırımlardan korunmuş olur.

1.1. Dünyadaki Durum:

Dünya Antidoping Ajansı (WADA) sportif amaçlı yarışılan tüm branşlarda sporcular için dopingle mücadelede uygulanacak kural ve yönetmelikleri 2003 yılında Unesco Genel Kurulunda oybirliği ile kabul edilen yetkiyle Dünya Anti-Doping Kodu adı altında toplamıştır. İlk kez, dünya genelinde spor camiası için dopingle mücade tüzüğünün tüm ülkelerde aynen uygulanmasını sağlamıştır. Sporcularda doping analizlerinin valide edilmiş kabul edilen yöntemler ile nasıl yapılması gerektiği ve sonuçların nasıl değerlendirilmesi gerektiği de kurallara bağlanmış ve bu amaçla tüm dünya ülkelerinin sonuçlarını kabul ettiği sayılı akredite analiz laboratuarları kurulmuştur.

1.2. Türkiye'de Doping:

Ülkemizde de bu amaçla Türkiye Doping Kontrol Merkezi (TDKM): 1989 yılında T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı Spor Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Hacettepe Üniversitesi (H.Ü.). arasında imzalanan anlaşma ile kurulmuştur. Protokole göre HÜ; personel temini, mesleki eğitimleri, çalışma ortamının düzeni ve sarf malzemelerinin temini konusunda görevlendirilmiştir. Gençlik Spor Bakanlığı'na bağlı Spor Genel Müdürlüğü'nce analiz cihazlarının temini ve bakımları, laboratuvarın altyapı hizmetlerinin temini ve yeni alınan cihazlarla ile

ilgili eğitim çalışmalarına ve bilimsel toplantılara katılım konusunda maddi destek verilmesi kararlaştırılmıştır. TDKM dopingle mücadelede amacı sadece sporcuların kan, idrar numunelerinde akredite edilmiş metodlarla tetkiklerini ve Ar-Ge sini yürütmeye başlamıştır. İşleyiş; TDKM, HÜ ile GSB, GSM arasında 2015 yılında yenilenen protokol ile yeniden yapılandırılmıştır (Başaran, 2016).

1.3. Yasakli Madde Analizi:

WADA tarafından, her sene güncellenerek yayınlanan ve sporcularca uygulaması yasaklı ya da sınırlı ilaç veya etken madde ve metot adlarını bildiren kimyasallar, kimyasalın kendisi, metaboliti veya miktarı şeklinde sonuçları tarama ve doğrulama analizleri ile tespit edilmektedir. Bu tetkiklerde, son teknoloji yöntem ve cihazlar tarafından yapılmaktadır.

a. Devamlı yapılan araştırmalarla yasaklı kimyasallar ve tetkik usulleri devamlı güncellenmektedir. Bu kimyasalların vücutta oluşan metabolitleri vücuttan farklı sürelerde atılmaktadır. Labaratuvarda geliştirilen yöntem ve cihazların hassasiyetine göre yasaklı maddeler ve sınırları tekrar düzenlenmektedir.

b. Her yıl daha küçük miktarlar ölçülmektedir. WADA tarafından yayınlanan belgelerde her yıl yasaklı maddelerin limitleri azaltılmaktadır.

c. İdrar ve kan gibi örneklerin yanı sıra yasaklı maddelerin atılımları saç ve tırnak gibi biyolojik materyallerde daha uzun kalıyor

olması ve bu materyallerin sporculardan daha kolay alınabilmesi nedeniyle uygun yöntemler araştırılmaktadır.

1.8. Doping Çeşitleri:

a. Yarıştaki amaç kazanmak ise buna**; ileri doping** denir.
b. Rakibin kazanmasını engellemek ise buna da **geri doping** denir.
c. Hastalık hallerinin (ağrı, topallık ve solunum sistemi rahatsızlığı gibi) hastalık hallerinden giderilmesi için ilaç kullanılıyorsa buna da **tedavisel doping** denir.
d. Bilmeyerek yapılan tedavi ve çevreden bulaşan kirleticiler gibi ise **rastlantısal doping** denir. Bu kapsamda enerji içecekler, kafein, ağrı kesiciler ve semptomimetikler gibi.

1.5. Doping Araçları

1.5.1. Yasaklı İlaç Madde Kullanımı:

Kan, gen/hücre, oksijen alınması, taşınması ve kullanılmasını kolaylaştıran maddeler gibi.

a. **Fiziksel:** İdrarın alınması sırasında bilerek hile karıştırılıp karışıklık yapılması.

b. **Kimyasal:** Vücudun tamponlama yeteneğinin arttırılması için sodyum bikarbonat kullanılması.

c. **Farmakolojik Müdahele:** Probenesid ile steroidlerin idrarla çıkarılmasının önlenmesi, idrara epitestesteron katılarak T/E oranının düşürülmesi.

1.6. Doping ve Ahlak:

Doping maddesi kullanımı için ciddi yaptırımlar getirilmelidir. Antrenörler, sporcular farmakolojik uygulama yapılmaksızın da iyi ve doğru beslenme düzenli ve sıkı bir antremanla başarılı olunacağına inanmaları gerekir. Doping hiledir. Sporun amacı olan hakça oyun, eşit şans ve kurallara uygun yarışma gibi ilkelere aykırıdır. Toplumsal değerlere aykırı güven sarsıcıdır. Yürürlükteki mevzuata karşı gelmektir. Tüm bunlara rağmen bilindik yöntemlerin dışında kan ve idrarla atılmayan atılımı ötelenen maddelerin kullanımı bilinmektedir.

1.7. Doping ve Sağlık:

Dopingin; sporcuların sağlığı ve yarış ömrü üzerinde önemli kısıtlayıcı etkileri vardır. Doping aslında sporcunun sağlığının güvencesidir. Doping için kullanılan birçok madde sporcunun biyolojik düzenini bozar. Özellikle kas-iskelet sistemi olmak üzere vücudunda kalıcı bozukluklara neden olabilir. Sporcunun yarış ömrünü kısaltır. Ani kalp krizi gibi zararlı etkileri vardır. Bu kimyasalların alımı ve aşırı kullanılmasıyle ruhsal dengesizlik, antrenman düzensizlikleri, depresyon, konsantre olamama, uyuma zorluğu, kilo düzensizlikleri gibi belirtiler ortaya çıkar (TDKM, 2016).

1.8. Yarışta Oluşacak Fiziko-Kimyasal Olaylar:

Sporcuların yarış esnasında; çizgili kas, solunum ve dolaşım sistemi aktiftir. Bu kas faaliyetlerindeki artma sonucu vücutta laktik asit ortya çıkarak doku stresine neden olur. Hipofiz bezi olmak üzere hormonal sistem etkin hale gelir. Vücutta yıkımlayıcı-salıverici–enerjiverici

hormonlar (katekolaminler ve glikortikoitler)'le birlikte yapıcı-onarıcı-hormonların (büyüme, tiroit, insulin ve anabolik hormonlar) aktivitesi artar.

1.9. Doping Maddelerinin Sınıflandırılması:

Doping amaçlı kullanılan maddeler, insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olabileceği gibi, doping amaçlı hazırlanmış sentetik veya fizyolojik bir madde de olabilir. Bu maddeleri doping yapma amacına göre aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz (WADA, 2016).

1.9.1. Yarış Performansını Arttıranlar:

Bu grup ilaçlar merkezi sinir sistemini (MSS)'ni uyaranlar (kafein, amfetamin ve efedrin gibi), solunum sistemini uyaranlar (efedrin, klenbuterol ve β2 agonistler), sempatomimetik ilaçlar (adrenalin, noradrenalin ve dobutamin), parasempatolitik ilaçlar (atropin ve skopolamin), narkotik olmayan ağrı kesiciler (asetil salisilik asit, fenilbutazon ve fluniksin), lokal anestezikler (prokain, dibukain ve lidokain), otonom gangliyonları uyaranlar (nikotin ve lobelin), anabolik maddeler (bolasteron, nandrolon, testosteron ve metiltestosteron), narkotik ağrı kesiciler/opiyatlar (morfin, heroin, kokain, petidin ve metadon), vitaminler (A, E, C, D ve B12) ve mineraller (arsenik, fosfor, selenyum, iyot ve demir), hormonlar (kortizol, prednizon, deksametazon, testosteron ve esterleri, progesteron, insülin ve tiroksin), kalbi uyaran ilaçlar (digitoksin ve digoksin), kan ve kan yapımını

arttıranlar (demir, bakır, B12 vitamini ve folik asit) ve enerji sağlayan (fruktoz-1,6-difosfat ve taurin) maddelerdir.

1.9.2. Yarış Performansını Azaltanlar:

Yatıştırıcı ve uyku ilaçları, sakinleştirici ve nöroleptik ilaçlar, çırpınma önleyici maddeler, genel anestezikler, kas gevşetici ilaçlar, sempatolitik ilaçlar, parasempatomimetik ilaçlar, otonom gangliyonları bloke eden ilaçlar, kalp zehirleri, antihistaminik ilaçlar (H_1 reseptör blokörü), ishal yapıcı ilaçlar ile fazla soğuk su içirilmesi veya yemek yedirilmesidir.

1.9.3. Diğer Doping Maddelerinin Kinetiğini Değiştirenler:

İdrar söktürücü ilaçlar (furosemid), sistemik alkalileştirici ve asitleştirici maddeler, elektrolit ve sıvı dengesini etkileyen maddelerdir (Kayaalp, 2012).

1.9.4. Düşük Yarış Performansını Normale Getirebilmek için Kullanılanlar:

Yerel ve yüzeysel olarak kullanılmak koşuluyla; ağrı kesiciler, yerel anestezikler, glukokortikoid hormonlarve antibakteriyel ilaçlardır.

1.9.5. Kalıntı Bulunmama Kuralı (Sıfır Tolerans Kuralı):

Yarış öncesi veya sonrasında doping kontrolü için sporculardan alınan; idrar, kan gibi şüpheli örnekte herhengi bir ilaç ya da maddenin, metabolitinin, izomerinin bulunmaması gerekir. Bunlardan birinin bulunması doping yapıldığını gösterir. İtiraz edilme durumunda B-örneği analiz edilir. Analiz raporu sonucu yapılan işlem kesindir.

1.9.6. Eşik Değeri Kuralı (Tolerans Düzeyi Kuralı):

Bu kurala göre bazı numunelerde (idrar, kan ve serum gibi) bazı maddelerin belli miktarlarda bulunmasına müsaade edilmektedir. Büyüme hormonu ve somatedinler, testosteron, ostrojen, böbrek, böbrek üstü bezi hormonları (kortizol ve kortizon gibi), eritropoetin (EPO) gibi maddeler canlının vücudunda da bulunurlar. Bunların miktarları doping dışı faktörlerlede arttığı için bunların sonuçlarının değerlendirilmesi oldukça zordur.

1.9.7. Tarama Değeri Kuralı:

Sağaltım amaçlı bazı ilaçların kullanılmasına (kontrollü ilaç kullanımı) bunların idrar veya kanında belli miktara kadar (tarama değeri) bulunmasına izin verilmektedir.

1.9.8. Zaman Kuralı (Tespit Süresi ve Bekletme Süresi):

Doping tespitinde hatalı durumun ortadan kaldırılması için tedavide kullanılan ilaçların belli bir süre öncesinde sporculara verilmesinin durdurulması lazım. Zaman kuralı aslında ilacın farmakokinetiği (vücutta özellikle dağılım hacmi ve atılması) ile ilgilidir. Tedavi amaçlı verilen ilaçların müsabakadan en az 8 gün önce kesilmesi gerekir.

1.9.8.1. Tespit Süresi:

Son ilaç uygulamasını takiben denemeye alınan tüm sporcuların idrarlarındaki (plazma) ilaç, metabolit veya izomer yoğunluğunun rutin analitik metodlarla tarama sınırının altına veya tespit edilemeyecek seviyeye gelinceye kadar bekleme süresini ifade eder. Tespit süresi

doping pozotif örnek riskini azaltmak veya önlemek için ilaca (doz, formülasyon, verilme yolu ve tedavi süresi gibi) cinsiyet, ırk, yaş ve eksersiz gibi değişkenlere göre değişebilen yarış öncesi arınma süresi bekletme süresi diyede bilinir.

1.9.8.2. Bekletme Süresi:

Sporcuya ve ilaca bağlı değişkenler sebebiyle doping–pozotif örnek riskinden kaçınmak için tedavi edilen sporcunun yarış öncesi bekletme süresi idrar, kan gibi örneklerde ilacın tespit süresinden daha uzundur. Bekletme süresinin belirlenmesinde güven faktörü/belirsizlik faktörü eklenmelidir (tespit süresi ve güven faktörü). Sporcuda doping pozotif riskini azaltmak veya önlemek için tespit süresini 2 ila çarpmak ve bulunan süreyi yarış öncesi bekletme süresi olarak almaktır.

2. Doping Kontrolü:

Şüpheli örneğin usulüne uygun alınması bölümlenmesi (A ve B örneği olarak), uygun şekilde ağzının kapatılması, etiketlenmesi, şifrelenmesi, korunması, doping kontrol labaratuvarlarına ulaştırılması, labaratuvarların analiz kapasitesi A-örneğinin alınması ile sonucun verilmesi arasındaki geçen süre, raporlanması. A-örneğinin doping pozotif (şüpheli-pozotif) çıkması halinde B-örneğinin istenmesi ve analizi, bunun raporlanması yaptırım gerektiren durumlarda adli süreç gibi.

2.1. Doping Analizi İçin Örnek Alma

2.1.1. Örnek Alım İşlemlerinin 11 Aşaması

a. **Sporcu Seçimi**: Doping için şüphenilen sporcudan numune alınabilir.

b. **Bildirim:** Doping görevlisi ya da yardımcısı tarafından doping kontrolü için seçildiğinize dair bildirim yapılır. Doping görevlisi ya da yardımcısı sizi sorumluluklar ve haklarınız hususunda bilgilendirir. Temsilci bulundurma hakkı da dahildir. Doping kontrolü için olan formu imzalamanız gerekir.

c. **Kontrol İstasyonuna Varış:** Acilen istasyona gitmeniz gerekir. Bu zamandan itibaren örnek alma sonuçlanıncaya kadar gözlem altında tutulursunuz.

d. **İdrar Kabının Seçimi:** Bir tane kap seçmeniz istenir. Kabın üzerinde oynanmamış olduğunu doğrulamanız gerekir. İşlem sonuçlanana kadar kabın kontrolünü sağlamanız gerekir.

e. **Numune Alma:** Numune alma sırasında siz ve aynı cinsten bir görevlinin size eşlik etmesi istenir.

f. **İdrar Miktarı:** İdrar miktarının 90 ml ve üstü olması istenir.

g. **Numunenin Bölünmesi:** Açılmamış ve üzerinde oynanmamış kitlerden bir tane seçip onaylamalısınız. Kiti açıp, kapaklar, şişeler ve kutu üstündeki örnek kod numaralarının aynı olduğunu kontrol edin. İlk önce B şişesine en az 30 ml boşaltarak ve gerisini

A şişesine dökerek numuneyi ayırın. İdrar kabında çok az olan kısmı ile görevli özgül ağırlık ölçümü yapar.

h. **Numunelerin Mühürlenmesi:** A ve B şişelerinin ağızlarını kapatıp poşetlere koyun.

i. **Özgül Ağırlık Tetkiki:** Görevli örneğin özgül ağırlığını ölçmelidir (Kurtdede ve Aktaş, 2014).

j. **Doping Kontrol Formunun Doldurulması:** Kullandığınız her türlü ilacı ya da besin destek maddelerini yazmalısınız. Numunenin barkod numarası da dahil size ait olan her şeyin doğruluğundan emin olmalısınız. Formu imzaladıktan sonra bir kopyasını almalısınız.

k. **Labaratuvar Süreci:** Numuneler paketlenir. WADA tarafından akredite olmuş laboratuvara gönderilir. Taşıma zincirinin doğruluğu teyit edilir. A numunesi tetkik edilir. B numunesi ise saklanır. A numunesinin pozotif çıkması durumunda durumun teyidi için kullanılır. İlgili laboratuvar analizin neticesini WADA'ya bildirir. İdrar örneğindeki koşulların aynısı kan numunesi için de geçerlidir.

2.2. Reşit Olmayan Engelliler İçin Kurallar:

18 yaşın altında ve engelli sporcuysanız, doping kontrolüne tabi tutulduğunuza dair bildirim üçüncü bir şahsa da bildirilebilir. Numune verme esnasında 18 yaşının altında olanlar ve engelli sporcular yanlarında 3. bir kişi bulundurabilirler. Laboratuvar görevlileri numuneleri incelerken isimleri değil, barkod numaralarını görür.

Sporcunun A numunesini analiz eden laboratuvar, sonuçları WADA ve ilgili Dopingle Mücadele Kuruluşuna gönderir.

2.3. Aykırı Analitik Bulgu:

A numunesinin pozitif çıkması, durumunda Dünya Dopingle Mücadele Kurallarına göre "Aykırı Analitik Bulgu" olarak tanımlanır ve sorumlu kuruluş bir ön inceleme başlatılır.

2.3.1. Bu İnceleme İki Nokta Üzerinde Çalışır:

a. **Numunedeki madde için:** Tedavi amaçlı kullanım istisnasına başvurulmuş mu?

b. **Numune alımı ve analizi kurallara uygunmu**? Sonuç ve B numune tetkikine ilişkin haklarınız size yazılı olarak iletilecektir. Eğer B numunenizin tetkikini isterseniz ya da Dopingle Mücadele Kuruluşu B numunenizin tetkikini isterse, siz ya da sizi temsilen bir kişi takip için laboratuvara gidebilir. Bu esnada A numune tetkiki, Tanımlanmış Maddeler haricindeki bir kimyasal ya da yasaklı bir metoda ait Aykırı Analitik Bulguyla neticelenirse, sporcuya tedbir uygulanır. Bu esnada; dünya dopingle mücadele kurallarına göre tedbir uygulaması durumunda, savunma hakkını kullanabilirsiniz. Verilen haklar, vakanın durumuna göre değişebilir. B numunesi, A numunesi analiz neticesini tasdik ederse, Dopingle Mücadele Kuruluşu, adil yargılanma hakkınızı gözeterek sonuçları değerlendirme işlemine geçecektir. B numunesi, A numunesi tetkik neticesini teyit etmezse, tedbir kalkacaktır (TDKM; 2016). Doping için; idrar, kan doku ve organ

gibi örneklerde yapılır. Alınan örnek şüpheli olarak kabul edilir. Örnekleme yarışı takiben yapılır. Ama yarış öncesinde antrmandada (kan) örnekleme yapılabilir. Karbondioksit (CO) için örnekleme yarış öncesinde yapılır. Güvenlikle ilgili sorunlar (örneğin değiştirilmesi veya yanlış etiketleme gibi) olabilmektedir. İdrarın kokusu, çözücü ile özütlenmesini takiben yapılan analizde kalıntıların tipi önemlidir. İdrarda; kafein, kotinin, nikotin ve ürik asit gibi maddelerin bulunması idrarın insan kaynaklı olduğunu gösterir.

2.4. Tetkik Yapılan Parametreler

a. **İdrar:** İlaç ve metabolitlerini fazla miktarda içerir. Metabolit ve birleşme ürünü halinde atılan maddelerin ana madde yoğunluğu son derece düşük olmaktadır. İdrar boksta yarış sonrası alınır (Kayaalp, 2012).

b. **Kan:** Kan şüpheli örneği önce birinci tüpe (A-örneği), sonra ikinci tüpe (B-örneği) alınır. Kan tek kullanımlık vakumlu steril heparinli tüplere alınır. Yarışlarda hemotokrit değeri > %50 olan birisinin yarışa girmesine izin verilmemektedir.

c. **Tükürük:** Yeteri miktarda alınma güçlüğü çok az sayıdaki madde yoğunluğunun plazmaya göre daha yüksek olması gibi olumsuz yönleri vardır. Dopingde seyrek olarak alınır.

d. **Ter:** Gerek görüldüğünde steril bir spatül yardımı ile boyun bölgesinden alınır. Şüpheli örneği 10 cm genişlik 40 cm

uzunluktaki tampon gazlı bezlere emdirilir. 2 eşit kısma bölünerek tek kulanımlık kilitli kaplara konur.

e. **Dışkı:** Temiz tek kullanımlık kaplara kafi miktarda alınır. Alınan material ikiye bölünerek tek kullanımlık kilitli kaplara konur.

f. **Kıl:** Dopingde kıl analizleri önceden (morfin ve kokain gibi yasal olmayan veya anabolik steroitler gibi uzun-süreli etkili) kullanıp kullanılmadığının tespiti bakımından önemlidir (Küçükibrahimoğlu, 2011).

2.5. Örneğin Bölümlenmesi ve Analizi

Alınan numuneler ikiye bölünerek A- örneği (şüpheli örnek) ve B-örneği (şahit örnek) diye işaretlenir. Örnekler yarış komitesi tarafından saklanır. ‘’Doping Muayene Heyeti’’tarafından analizler yapılır. Analizde yasaklı veya eşik tarama değerini aşan bir madde çıktığında (şüpheli-pozotif) ya doğrudan ya da sporcunun isteği ile B- örneğinin analizi yapılır. Ya aynı labaratuvarda ya da akredite bir labaratuvarda yapılır. Aynı labaratuvarda yapılsa bile aynı kişi tarafından yapılmamamlıdır.

2.6. Analiz Yöntemleri:

Vücutta şekillenen bazı doğal hormonların (kortizol, nandrolon ve testesteron gibi) dışarıdan verilip verilmediğini (doğal mı, sentetik mi) izomerlerin (testesteron ve epitestesteron gibi) tanımlanmasını sağlayan metotlar geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Bu kullanılan metodlar (Vural, 2000).

a. **GK-MS:** Amfetamin, α-adrenerjik reseptör uyarıcıları, β2-adrenerjik reseptör blokörleri, anabolik steroitler, aspirin gibi ilaçlar; efedrin, EPO, glukokortikoitler, idrar söktürücüler, opioidler, peptid hormonlar ve yerel anestezikler.

b. **YBLK:** İdrar söktürücüler, ksantinler ve glikokortikoitler.

c. **GK/C/IRMS:** Vücutta doğal olarak şekillenen ve sentetik olarak hazırlanan steroitler (beldenon, kortizol, nandrolon ve testesteron gibi).

d. **GK-HRMS:** Anabolik steroitler ve maskeleyici maddeler.

e. **Elisa (Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay):** Anabolik steroitler, barbitüratlar, EPO, rEPO, kokain, kortikosteroitler, opioidler, peptid hormonlar, promazin ve solunum yollarını genişletenler gibi.

f. **RIA:** Anabolik steroitler.

2.7. Doping Kontrolünde Karar:

Doping için analiz edilen şüpheli örnekte (A-örneği) yasaklanmış maddelerden herhangi birisinin kendisi veya metabolitinin veya metabolit izomerinin belirlenmesi ve eşik değerini aşması (testesteron/epitestesteron olduğu gibi) ve bunun tespiti neticesi doping yapıldığını gösterir. Ama sonuç şüpheli olarak kabul edilir. Böyle bir durumda şahit örnek (B-örneği) analiz edilir. Burada ortaya çıkan sonuç kesindir. Doping pozotif sonucun idari adli ve maddi para cezası vardır (IOC, 1980).

3. Doping-İlaç İlişkisi:

İlaç olarak kullanılan maddelerin bir kısmı doping amaçlı da kullanılabilmektedir. Bu ilaçların uygulama miktarı, şekli, zamanı ve süresinin belirlenmesi kullanım amacı hakkında bilgi verir. Doping amaçlı kullanılabilen ilaç ve kimyasal maddelerin yarışlardan çok önce ve tümüyle iyi niyetle veya zorunlu görülen bir tedavinin kaçınılmaz sonucu olarak sporcularda kullanılması gerekir. Ayrıca, tedavi amacıyla kullanılan ilaçların metabolitleri doping etkisine sahip maddeler olabilir. Bu nedenlerle, tedavi amacıyla kullanılan ilaçların bilinçli ve kontrol altında hekimler tarafından kullanılması gerekir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla; bazı ağrıkesiciler, balgam eriticiler, glukokortikoitler, sakinleştiriciler, spazm çözücüler ve yerel anestezikler gibi kontrollü kullanımına izin verilmektedir. Yarış esnasında eklem kas gruplarının fazla zorlanması kan basıncının fazla artmasına binaen akciğer-burun kanamaları düşme çarpma sebebiyle küçük yaralanmalar ilaç kullanımını zorunlu kılmaktadır. Bunların bazılarıda haricen kullanılan; merhem, krem ve jel tarzında hazırlanmış ağrı kesici ve yangı önleyici ilaçlardır.

3.1. İzinli Serbest Maddeler:

a. **Antibiyotikler:** Hekimin reçetesi ile bu maddeler hastalarda kullanılabilirler.

b. **Antelmentikler:** Levamizol/Tetramizol hariç; bunlar bağışıklık sistemini uyarırlar.

c. **Merhem- Krem-Losyonlar:** Haricen kullanılan tüm bu maddeler olan kortikosteroit, yerel anestezik ve kapsasin gibi irkiltici maddeler hariç.

d. **Eklem/Tendo Hastalıklarında Kullanılan Maddeler:** Glukozamin, orgotein ve pentosan maddeler.

e. **Parenteral Sıvı/Elektrolitler:** Parenteral ve ağızdan verilebilirler.

f. **B-vitaminleri ve Amino Asitler:** Ağızdan ve parenteral verilebilirler.

3.2. MSS'ni Etkileyenler

3.2.1. MSS'yi Uyaranlar:

Beyin kabuğu, medullayı veya omiriliği uyaran ilaçlar vardır. Sempatomimetikler (adrenalin ve efedrin). Amfetaminler (amfetamin ve dokstroamfetamin). Bazı yerel anestezikler (kokain) gibi. Analeptikler (aminofilin, kafein, teofilin ve striknin). Sinir ucuna geri alınmayı engelleyenler (benzil piperazin, fenkamfabin ve kokain. Monoaminoksidaz (MAO) etkinliğini engelleyen (fenelzin ve selegilin). Bu ilaçlar sinaptik aralıkta bazı nöro mediyatör maddelerin (dopamin, noradrenalin ve serotonin) geri alınmasını engelleme, salıverilmesini arttırma gibi mekanizmalarla etki ederler. Bu ilaçlar beyin kabuğunu solunum ve kalp damar merkezini uyarır ve çizgili kas faaliyetini arttırırlar. Böylece canlının gücünü arttırır, tepki verme zamanını kısaltır ve yarış performasyonunu pozotif etkilerler. Amfetamin grubu ilaçlar; sporda uzun mesafeli ve dayanma gücü

gerektiren yarışlarda (maraton koşucuları ve bisiklet yarışları gibi) kullanılıralar (Vural ve Saygı, 1983). Bunlardan kokain; yorgunluğu azaltıp kendini iyi hissettirir, soğuğa ve açlığa dayanmayı arttırır, bağımlılık olışturur.

Zararlı Etkileri: Beyin kabuğunu uyaranlar (kafein ve kokain gibi) sürekli uyarı ve neticede bitme ve tükenme izler. Böyle bir durumda yere yıkılıp kalınabilir. Eski gücünü bir türlü toparlayamama durumu ortaya çıkar.Yüksek dozlarda kullanıldıklarında uykusuzluk, çarpıntı, panik hali gibi belirtiler ortaya çıkar ve ölüm gelişebilir. Ölüm nedeni; beyin kanaması, akut klap yetmezliği ve vücut sıcaklığında artmadır. Kokain özellikle aşırı kilolu kişilerde kalp krizini tetikler (Vural, 1984).

3.2.1.1. Nöroleptikler:

Asepromazin, azeperon ve klorpromazin gibi ürünler; çevreye ilgisizlik, hareketlerde yavaşlama yaparlar. Etkilerine dopaminerjik reseptörleri bloke ederek gösterirler.

Zararlı Etkileri: Parkinsonizm belirtilerinden motor tepkimeler kapsamında; dil, yüz, boyun ve bacak kaslarında spazmlar oluşur.

3.2.1.2. Trankilazanlar:

Diazapam ve rezerpin gibi maddeler; korku, heyecanda yatışma, uyku hali, motor faaliyetlerde düzensizlik yaparlar. Etkilerine gamma amino bütirik asit (GABA) aracılık eder. Omirilikteki ara nöronları etkileyerek çizgili kas gevşemesi ve kas güçsüzlüğü yaparlar.

3.2.1.3. Yerel Anestezikler:

Prokain, lidokain ve kokain gibi maddeler yerel ağrıyı yatıştırmak için kullanılırlar (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

Zararlı Etkileri: Topallığı geçici bir süre hafifletmek için bile olsa kullanımı yasaklanmıştır. Ağrının hafifletilmesi neticesinde ağrının olduğu yerdeki organik bozukluk aşırı zorlama sonucunda dönüşümsüz bozuukluklara sebep olmaktadır.

3.2.1.4. Narkotik Ağrı Kesiciler (Opioidler):

Doğal (kodein, morfin ve tebain gibi) yarı sentetik (etorfin ve heroin gibi) ve sentetik (butorfenol ve deksiromoramid)'dur. Opioidler doz ve ilaç çeşitlerine göre; yatıştırıcı narkotik ağrı kesici ve bağımlılık yapıcı olarak etkirler. MSS'yi baskı altına alırlar (Kayaalp, 2012).

Zararlı Etkileri: Medulladaki solunum merkezini baskı altına almaları ve psişik ve fiziksel bağımlılık yapma etkileri vardır. Kanser hastalarının son dönemi, ishal, kusturucu ve öksürük kesici hariç, bazılarının özel kullanımı komple yasaktır.

3.2.1.5. Aspirin ve Benzerleri (Steroid yapıda olmayan ağrı kesiciler):

Pirazolon (fenilbutazon ve metamizol), nikotonik asit (fluniksin), propoyonik asit (kaprofen, ketoprofen ve naproksen), asetik asit (diklofenak ve indometasin), oksikam türevleri (meloksikam) ve koksibler (derakoksib ve firokoksip) romatizmal hastalıklar dahil kas eklem rahatsızlıklarının yangı ve ağrılarında kullanılır. Etkilerini

prostaglandin sentetazı engelleyip araşidonik asidin endoperoksitler ve prostaglandinlere çevrilmesini engellemeleriyle ilgilidir. Bu ilaçlardan bir çoğunun tarama ve tespit süresi dikkate alınarak sağıltımına izin verilmiştir (Katzung, 2016).

Zararlı Etkileri: Mide (ülser ve yara), kemik iliği (anemi), sıvı elektrolit (vücutta su/tuz tutulması ve ödem oluşması), kalp-damar (ödem nedeniyle kalbin önündeki yükün artmasıyla kalp krizi) ve böbrek (idrar şekillenmesinde azalma) (Katzung, 2016).

3.2.1.6. Anti Depresan İlaçlar:

Beyinde monoamain aracıların (dopamine, noradrenalin ve serotonin) eksikliği kişide depresyona fazla salgılanmasıda cinnete-deliliğe sebep olur. Monoaminlerin sinir ucuna alınmasını seçici olmayan biçimde engelleyen (trisiklik antidepresanlar ve imipramine) serotonin alınmasını seçici biçimde engelleyen (paroksetin ve sertraline) ilaçlar uyanmaya canlanmaya sebep olurlar. Bu maddeler sinaptik aralıkta monoaminlerin yoğunluğunu arttırarak aracılık ettikleri uyarının geçişini de arttırırlar.

3.2.1.7. Saptırıcılar:

Kendir bitkisi ve reçinesi (esrar, marijuana ve hashish) ve kannabinoidler MSS'ini etkileyerek saptırıcı etki (hayal görme ve kendine fazla güvenme) gibi etki yapar. Kendir otu bitkisi reçinesi genellikle hashish, kuru çiçek ve yapraklarından marijuana diye bilinir. Kalbi yavaşlatır, solunumu baskılar, kan basıncını arttırır, dengeyi ve

uyumu bozar, iştahı arttırır, hafıza ve öğrenme yeteneğini bozar ve uyku basar.

3.3. Otonom Sinir Sistemi İlaçları

3.3.1. Sempatomimetikler:

Adrenalin, efedrin, amfetamin ve pseudoefedrin gibi sempatomimetikler beyin kabuğu da dahil MSS'inde özellikle medulladaki solunum ve dolaşım aneleptiği olarak etkimeleri, solunum yollarını genişletmeleri, çizğili kas damarlarını genişletip buradan kan akımını arttırmaları neticesinde kaslar oksijenlenir ve enerji sağlanması artar. Bir taraftanda yıkımlanma ürünlerinin uzaklaştırılması artar. Glikojenin glikoza dönüşümünü hızlandırıp ATP üretimini teşvik etmeleri oksijen tüketimini %20-30 artırmaları gibi işgücü verimini artırırlar. Özellikle; amfetamin ve efedrin gibi maddeler yorgunluğu azaltırlar.

Zararlı Etkileri: Terleme, halsizlik, beyin kanaması, kalp hızında artış ve ritim düzensizlikleri gibi yan etkiler ortaya çıkar. Fazla efor yapmasıyla dokudaki glikojenin tükenmesi, laktik asit birikmesi neticesi kas ağrıları ve kas güçsüzlüğüne neden olur.

3.3.2. Sempatolitikler:

Asebutolol, alprenolol ve propranolol gibi β- adrenerjik reseptör blokörleri insanlar arasında sakinleşme isteyen özellikle; atıcılık, bilardo, golf, kayak, atlama ve okçuluk gibi yarışlarda kullanılır. Ellerde heyacanla oluşan titremeleri önler ve yarışmacıyı sakinleştirir ve kalp çarpıntısını azaltır.

Zararlı Etkileri: Kalbin çalışma performasyonunu negatif etkilerler. Atletizm vb. dallarda eksersiz performasyonunu eksiltirler. Atlama, atıcılık ve kayak vb. ise fazlalaştırılar. Solunum yolunda daralma, nefes alıp vermede zorluk, uykusuzluk ve yorgunluk gibi fiziksel aktivitede düşme yaparlar.

3.3.3. Parasempatolitikler (Atropin):

Atropin ve skopolamin gibi ilaçlar kolinerjik-muskarinik reseptörleri kapatarak parasempatik sistemin kalp kası, düz kaslar ve salgı bezlerine olan etkilerini önlerler. Atropin medulla ve yüksek beyin merkezlerini uyarırken skopolamin MSS'ini baskı altına alarak uyuşukluk, yatışma ve yorgunluğa yol açar. Skopolamin dışındaki atropin benzeri maddeler kalp ve solunum aneleptiği olarak etkilerler. Böylece yarışta performans arttırırlar (Erdem, 2017).

Zararlı Etkileri: Pupilları genişletip göz uyumunu bozmaları ile özellikle engelli yarışlarında ciddi kazalara sebep olabilirler.

3.4. Anabolik Maddeler:

Bu gurupta anabolic ve androjenik steroitler, ASS'ler, β2-adrenerjik reseptör uyarıcıları (klenbuterol ve salmeterol) ve diğer anabolik maddeler (tibolon ve zeranol) bulunur. Bu maddeler dokularda azotun tutulmasını ve protein sentezini hızlandırırlar. Büyümeyi ve gelişmeyi hızlandırırlar. Tüm bu etkiler çizgili kas kütlesinin artması ve kasların güçlenmesi neticesi yarış gücünü arttırırlar. Antreman ve eksersiz sırasında uzun süre kullanılmaları gerekir. Yarış öncesi belli süre önce kullanım dışı kalındığında idrar da görülmediği için çok sık kullanılan

maddelerdendir. Anabolik steroitlerden bazıları (testosterone ve nandrolon gibi) ön madde halinde hazırlanmışlar uzun süre destek maddesi olarak atletler tarafından kullanılmışlardır.

Zararlı Etkileri: Uzun süre kullanılmaları su ve tuzun tutulması, sarılık, kemiklerde epifiz plağın erken kapanması sonucu ciddi metabolik ve gelişme bozukluklarına sebep olurlar. Erkeklerde; kilo alma, saç dökülmesi, bedende kıllanma ve sesin kalınlaşması gibi erkeksel özelliklerin oluşması. Kadınlarda gögüslerin anormal boyutlarda büyümesi (TDKM, 2016).

3.5. Kalp İlaçları:

Kardiyotonik glikozitlerden; digitoksin, gitoksin ve gitalin ile kalp aneleptikleri; kafein, teofilin ve adrenalin gibi doku ve organlara giden kanı fazlalaştırarak bu organların daha iyi beslenmelerini sağlayarak yarış performasyonunu arttırırlar.

3.6. Hormonlar

3.6.1. Erkeklik ve Dişilik Hormonları:

Erkeklik (testesteron ve esterleri, stanazolol ve nandrolon gibi) ve dişilik (östradiol-17β ve esterleri ve mestranol gibi) hormonları ve sentetik çeşitleri anabolik etki etmeleri sebebiyle doping maddesi olarak kullanılırlar. Östrojenik maddeler doping olarak kullanılmazlar. Kızgınlık öncesi ve sonrası gerginlik oluşturacak steres durumunu baskılayacak anabolik etkisi zayıf etkili olan maddeler kısa bir süre için kullanılabilirler (Kaya, 2011).

3.6.2. Adrenal steroitler:

Kortizon, kortizol ve prednizolon gibi maddeleri vücutta yağ, şeker, protein metabolizması ile sıvı elektrolit dengesi, kalp-damar ve bağışıklık sistemine yönelik çok geniş etkisi vardır. Glikokortikoitler; protein ve yağların parçalanmasına yol açıp glikoz şekillenmesinin yanında glikojenide glikoza çevrilmesini hızlandırırlar. Böylece yarışçılara ektra enerji sağlarlar. Fosfolipaz A_2'yi engelleyerek aspirin ve diğer steroid yapıda olmayan ağrı kesicilerden daha güçlü yangı önleyici (akut ve kronik yangı) etki sağlıyor. Glikokortikoitlerden bazıları (deksametazon ve prednizolon gibi) yasal arınma süresine uyularak kullanılmasına izin verilmiştir.

Zararlı Etkileri: Yüksek dozlarda uzun süreyle kullanımı sonucu cushing hastalığı, kemiklerde erime, çizgili kaslarda zayıflama ve genel güçsüzlük, bağışıklık sisteminin baskılanması neticesi kanın pıhtılaşma yeteneğinde azalma ve kan şekerinde yükselme gözlenir.

3.6.3. Diğer Hormonlar:

a. **İnsülin:** Hücrelere amino asit girişini ve enerjinin açığa çıkmasını arttırır. Anabolik etki oluşturur. Kan şekerinin düşmesi, güçsüzlük, uyku basması, koma, beyin hasarı ve ölüm gibi ciddi zararlı etkileri vardır.

b. **Tiroksin ve Triiyodotronin:** Gelişme ve büyümenin düzenlenmesi, kalori sağlanması, kalp damar sistemi faaliyetlerinin düzenlenmesinde iş görür. Hücrelere amino

asitlerin girişini arttırır. Tüm hücrelerde büyüme hormonu ve kalp kasında β-adrenerjik reseptörlerinin sıklığını arttırır.

c. **Biyüme Hormonu (BH) veya Somatomedinler:** Canlıda anabolizan etki (hücrelere glikoz ve amino asit girişinde artış, protein sentezinde hızlanma ve bu nedenle çizgili kas kütlesinde artış) görülür.

d. **Koryonik Gonadotropin (HCG):** Plesenta kaynaklıdır ve dişilerde progestron, erkelerde testesteron salgılanmasını uyarır. Verilmesini takiben 2 saat içinde plazmadaki testesteron seviyesi %50 artar.

e. **Kortikotropin:** Hipofizden salgılanır ve böbrek üstü bezinden; kortizon ve kortizol gibi enerji açığa çıkartıcı hormonların salgılanmasını arttırır. Etkileri bakımında glikortikoitlere benzer. Böbrek üstü bezlerden anabolik etkili androjenlerin salıverilmesini arttır ve anabolik etki oluşturur.

f. **Eritropoietein (EPO):** Böbrek kaynaklı protein hormondur. Kemik iliğini etkileyerek alyuvar üretimini ve Hb miktarını arttırır. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesi artar. DNA teknolojisi ile daha uzun etkili bileşik olan rdEPO oluşturulmuştur. EPO'nun kullanımı kanın oksijen taşıma kapasitesi ve yarışçının aerobik kapasitesini önemli ölçüde arttırır.

3.6.4. Diğer Peptit Hormonlar:

a. **İnsülin Benzeri Gelişme Faktörü (IGF-I):** İsmini insüline benzer yapıda olması ile almıştır. Karaciğerde hazırlanır, BH'yi takiben miktarı önemli ölçüde artar. İnsülin resptörlerine bağlanır. İnsüline benzer etkiler (protein sentezinin artması ve kas kitlesinin yıkımlanmasının azalması gibi) oluşturur. Kas kitlesini arttırır ve yağ miktarını azaltır.

b. **Damar-Endotelyal Gelişme Faktörü (VEGF):** Damarların şekillenmesini veya damarlaşmayı uyaran maddedir. Dolaşım yetmezliğinde dokulara oksijenli kan temininde görev yapar. Embiryonik gelişme sırasında yeni damarlaşma oluşturma ve by pas ameliyatı sonrası yeni damarlaşma oluşturmaktır.

c. **Fibroblast Gelişme Faktörü (FGFs):** Çok çeşitli dokularda üreme-gelişme ve farklılaşma faktörü olarak görev yapar. Özellikle yara iyileşmesi ve damarlaşmayı (damar endotel hücrelerinin şekillenmesini bunun tüp şeklinde yapılanmasını) teşvik eder.

d. **Hepatosit Gelişme Faktörü (HGF):** Mezenşim hücrelerinde şekillenir ve salıverilir. Öncelikle epitel ve endotel hücreleri ile kemik iliğinde kan yapıcı hücreleri etkiler. Kasların gelişmesi, embiryonik organların gelişmesinde yetişkinlerde doku ve organların iyileşmesi ve yenilenmesinde görev alırlar.

e. **Trombosit Kaynaklı Görüşme Faktörü (PDGF):** Trombositlerde şekillenirler, depolanır ve salıverilir. Diğer bazı

hücrelerde (damar endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve etkin makrofaj gibi) de şekillenir. Embiryonik gelişme, hücre üremesi, hücre gücü, kan damarlarının gelişmesi ve yara gelişmesinde önemli rol oynar.

f. **Peroksizom Çoğaltıcı-Etkinleşmiş Reseptör Delta (PPARö) Agonistleri:** Memelilerde yazım faktörü olarak görev yapan çekirdek faktör proteinleridir. Hücrelerin faklılaşması, gelişmesi ve metabolizmasında önemli rol oynar. Egsersiz yarış gibi durumlarda vücudun enerji için şeker ve kas kitlesi yerine yağ dokuyu kullanmasını teşvik eder. Yağsız kas kütlesini ve dayanıklılığını arttırır.

Zararlı Etkileri: BH'nin uzun süreyle kullanılması; çene, el, ayak, bilek ve gögüs kafesinde normal olmayan gelişmelerle akromegaliye, kısa sürede fazla kilo alınması sebebiyle de kalbin aşırı derecede zorlanmasına ve kalp büyümesine neden olurlar. EPO kanın akıcılığın azalmasına, dokularda ka akımının zayıflamasına trombüs emboli tehlikesi (kalp infarktüsü ve felç gibi) yol açabilir.

3.7. İdrar Söktürücüler:

Furosemid ve etakrinik asit gibi idrar söktürücüler ağırlık kategorisi olan sporlarda (boks, halter ve güreş gibi) kilo kaybetmek idrar hacmini arttırıp ilaçların idrardaki yoğunluğunu azaltarak doping amaçlı analizlerde belirlenmesini zorlaştırmak için kullanılırlar. Furosemid için tarama süresi belirlenmiş arınma süresine dikkat edilmek kaydıyla tedavi amaçlı kullanılabilir.

Zararlı Etkileri: Beden de; su, potasyum ve sodyum kaybına yol açarak elektrolit dengede bozulmaya neden olurlar.

3.8. Solunum Sistem İlaçları

3.8.1. Solunum Yollarını Genişletenler:

Özellikle; adrenerjik β2-reseptör agonistleri (klenbuterol ve terbutalin gibi), metilksantinler (aminofilin ve teofilin gibi), glikokortikoitler, kromolin, prostaglandin E, H_1 reseptör blokörleri (difenhidramin) gibi çok sayıda ilaç değişik etki şekilleriyle solunum yollarını genişletirler. Yasaklı kapsamındadırlar. B_2-adrenerjik reseptör agonistleri (klenbuterol) tarama değeri belirlenmiş arınma süresi dikkate alınarak kullanımına izin verilmiştir (Gupta, 2007).

3.8.2. Balgam Söktürücüler:

Bir çok madde solunum yollarından balgamın çıkarılmasını (gayakol, gliserin ve gayakolat gibi) veya erimesini sağlayarak (ambroksol, asetilsistein ve bromhekzin gibi) çıkarılmasını kolaylaştırırlar. Yasaklı kapsamındadırlar. Bunlardan; bromhekzin ve dembreksin için bazı uluslar arası kuruluşlar tarama değeri belirlemişlerdir. Tespit süresi ve öngörülen bekletme süresi dikkate alınarak tıbbi amaçlı kullanılabilmektedirler.

3.9. Sindirim Sistemi İlaçları:

Bazıları; iştah açıcı (kına kına ve acı kırmızı biber gibi) bazıları antasid (mağnezyum oksit, omeprazole ve ranitidin gibi), bazıları sürgüt (hint yağı ve sodium sülfat gibi) kullanılırlar. Omeprazol için bazı uluslar arası kuruluşlar tarafından tarama değeri belirlenmiştir. Tarama değeri

dikkate alınarak tespit süresi ve öngörülen bekletme süresi esasına göre ilaçlar tedavi amaçlı kullanılabilmektedirler.

3.10. Vitaminler ve Minareller:

a. **Vitamin A:** Epitel dokunun gelişimi, bütünlüğünün sağlanması, görme, kemik dokunun gelişmesi ve üreme de önemli etkiler oluşturur.

b. **Vitamin C ve Vitamin E:** Etkin grupların (oksijen grupları ve lipid peroksil grupları gibi) şekillenmesini ve zararlarını önleyerek hücre zarlarının bütünlüğünün korunması üzerine etkileri vardır.

c. **Vitamin D:** Kalsiyum konsantrasyonunu başta nöro müsküler yolaklar olmak üzere (uyarı geçişini hızlandırmak için) arttırarak çizgili kas faaliyetlerini hızlandırırlar (Kaya, 2013).

d. **Vitamin B12:** Hemoglobin (Hb) oluşumuna giren glikojeni depolayarak propiyonik asitin kullanmasını sağlarlar (Diaz, 2006).

e. **Çinko ve Fosfor:** Genel güçlendirici olarak bilinir.

f. **Krom Pikolinat:** Vücutta yağsız et oranını arttırmak için kullanılan gıda destek maddesidir. Halterciler ve vücud geliştiriciler tarafından kullanılırlar. Kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir.

g. **Selenyum:** Özellikle etkin oksijen gruplarının zararsız kılınmasına giren glutasyon peroksidaz aracılığında hücre

zarlarında fosfolipid yapılarının bütünlüğünün korunmasında görev yapar (Diamond et al., 1996).

h. **İyot:** Tiroid bezi hormonlarının (T3, T4 gibi) yapısına girer.

i. **Demir:** Hb'nin yapısına girer (Güner, 2014).

3.11. Metabolizmayı Destekleyici Maddeler:

Vücutta bulunan ya da metabolik olaylar esnasında meydana gelen maddelerden bir kısmıda bu amaçla uygulanabilirler.

a. **Fruktoz-1, 6-difosfat**: Glikoz kullanımını taşvik eder.

b. **Kreatin Fosfat:** Şekerlerin yükseltgenmesi ''parçalanma ''sırasında ortaya çıkan kimyasal enerjinin biyolojik yönden biriktirici olarak görev görür.

c. **Kreatinol Fosfat**: Bir öncekine benzer; oksidatif fosforolasyona etkiyerek kaslarda yükseltgenme olaylarını hızlandırır.

d. **L-karnitin:** Serbest yağ asitlerinin stoplazmadan mitokondrionlara taşınmasını sağlayarak, yağların enerji teminini arttırır ve yağ asitlerinin vücutta zararlı olacak şekilde birikmesini önler.

e. **Taurin:** Kalp kası hücrelerinde oksijen eksikliği esnasında görevsel metabolizmayı düzeltir.

Bu maddeler dışardan verildiklerinde yarış performasyonunu arttırırlar. Metabolik enerji eksikliğini tamamlarlar. Yıkımlanma ürünlerinin vücuttan atılmasını kolaylaştırırlar.

3.12. Tampon Maddeler (Soda Doping):

Vücud sıvılarının (plazma ve serum) pH'sını değiştirmek için daha ziyade alkalileştirici maddeler; magnezyum oksit, sodium bi karbonat ve sodyum sitrat gibi. Sodyum bikarbonat; ekseriya yarıştan genellikle 30 dk önce verilir. Yarış veya antreman sırasında aerobik ve anaerobik olarak yoldan gelen enerjiyi kullanır. Anaerobik metabolizma sırasında aşırı kas faaliyeti ile fazla miktarda laktik asit açığa çıkar. Bacak kaslarında laktik asit birikmesi; yorgunluğa ve kas faaliyetlerinin düşmesine neden olur. Şüpheli örnekte, CO_2 yoğunluğu 36 mmol/L olmalıdır. Miktarın bunu aşması doping ihlalini gösterir. Bikarbonatla beraber glikoz kullanılması bi karbonatın emilmesini hızlandırır. CO_2 yogunluğunu da arttırır.

Zararlı Etkileşmeler: Vücutta su tutulması ve sodyum yüklemesi sebebiyle; ödem, kalpte baskı ve atım düzensizlikleri ile karşılaşılabilir. Vücut sıvılarının alkalileşmesi bazik özellikteki bazı yasaklı maddelerin (amfetaminler ve pseudoefedrin gibi) yarı ömrünü uzatır. Zehirliliklerini arttırıken idrarın şekillenmesini arttırıcı ve iyonlaşma oranına etkisi sebebiyle asidik maddelerin idrarda daha düşük çıkmalarına belirlenme zorluklarına neden olurlar.

3.13. Kan Dopingi (Kan Nakli ve Kan Yapımını Arttırıcı Maddeler):

Kan nakli, kan ürünü (alyuvar ve hemoglobin) nakli ve kan oluşumunu teşvik edicilerden demir bileşikleri, kobalt, vitamin B12, bakır, anabolik maddeler, folik asit, eritropoietin ''dEPO'' vb. yarış

performansını arttırmak için kullanılırlar. Yarış esnasında oksijen tüketiminin artması alyuvarların dalaktan dolaşıma geçmesi hızlanır. Dolaşımdaki alyuvar sayısı %10-25 oranında artar.

Zararlı Etki: Allerjik tepkiler.

KAYNAKÇA

Başaran, A.A. (2016). Dopingle mücadele ve Türkiye doping kontrol merkezi. TDKM Başkanıhttp://www.tdkm.hacettepe.edu.tr/duyuru080416.pdf. Erişim Tarihi: 25.08.2020.

Diamond, A.M., Dale, M.P., Murray, J.L., & Grdina, D.J. (1996). The inhibition of radiation induceed mutagenesis by the combined effects of selenium and the aminothiol WR-1065. Mutation Research, 356, 147-154.

Diaz, J.H. (2006). Color Atlas of Human Poisoning and Envenoming. New York, USA. CRC Press Taylor & Francis Group.kafein

Dökmeci İ. ve Dökmeci A.H., (2016). Sağlık Yüksek Okulları İçin Farmakoloji.2.Baskı. İstanbul, Türkiye, Tıp Kitabevi.

Erdem, Ş.R. (2017). Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El kitabı. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitabevleri.

Gupta, R.C. (2007). Veterinary Toxikology. Newyork, USA, Elsevier Inc.

Güner, U. (2014). Toksikoloji. Edirne. Türkiye, Trakya Üniversitesi Basım Evi.47-9 pp.

Hodgson, E. (2004). A Textbook of Modern Toxicology. New Jersey, USA, A John Wiley & Sons, İnc. 68-9 pp.

IOC. (1980). The International Olmypic Committee. Medical Controls XIII. Olympic Winter Games. Lake Placid. Erişim Tarihi: 25.08.2020.

Katzung, B.G. (2016). Temel ve Klinik Farmakoloji Ankara, Türkiye, Nobel Tıp Kitapevi. 612-4 pp.

Kayaalp, S.O. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Türkiye,

Pelikan Yayın Evi.

Kaya, S. (2011). Temel Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji. Eskişehir, Türkiye, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını. 69-70 pp.

Kaya, S. (2013). Veteriner Farmakoloji. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi. 229-60 pp.

Kaya, S. (2014). Veteriner Toksikoloji. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi.

Kaya, S. (2015). At yarışlarında doping. Ankara, Türkiye, Medisan yayınevi.

Kurtdede, E., ve Aktaş, İ. (2014). Klinik toksikolojide biyokimyasal testler. Türk veteriner hekimler birliği dergisi, 3-4, 84-96.

Küçükibrahimoğlu, E. (2011). Adli Tokskoloj. web.itu.edu.tr › ~ozcanm › kim › toksikoloji. Erişim tarihi. 15.08.2020.

Roberts, S.M., James, R.C., & Milliams, P.L. (2015). Environmental and Industrial Applications. P rinciples of Toxicology: Third ED. Newjersey. USA. John Willy and Son. 409-430 pp.

TDKM, (2016). http://www.tdmk.org.tr/wp-content/uploads/2016/03 /TR_web_A4.pdf. Erişim Tarihi: 25.08.2020.

Vural, N. (1984). Toksikoloji. Ankara, Türkiye, Ankara Üni. Eczacılık Fak. Yayınları No: 56. 182-183 pp

Vural, N. (2000). Toksikoloji laboratuvar kitabi. Ankara, Türkiye, Ankara Üniversitesi Basımevi.179-94 pp.

Vural, N., ve Saygı, Ş. (1983). Organik baz yapısındaki stimulan ilaçların (Doping maddeleri) idrardan izolasyonları, nitel ve nicel analizlerinin kromatografik yöntemlerle araştırılması. A. U. Ecz, Fak. Mec, 13, 65-77.

WADA. (2016). https://www.wada-ama.org/en/resources. Erişim Tarihi: 25.08.2020.

Yarsan, E., ve Aktaş, İ. (2012). Biyotoksinlerin Ağrı Kesici Olarak Kullanımı.THVB, 2(1-2), 128-38.

BÖLÜM 2

VİTAMİNLER VE TOKSİK ETKİLERİ

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ[2]

[2] Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Adıyaman, Türkiye. sbilgic@adiyaman.edu.tr

VİTAMİNLER VE TOKSİK ETKİLERİ

GİRİŞ

Vitaminler, organizmada biyokimyasal faaliyetleri sürdürmek için gerek duyulan organik maddelerdir. Organizmada yetersiz sentezlenmesinden dolayı takviye olarak diyetle de alınması gerekir. Genellikle vitaminlerin ana kaynağı yeşil bitkiler olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda metabolizmada çeşitli fonksiyonların sürdürülmesinde rol oynarlar. Kısacası enzimlerin ve proteinlerin yapısına katılarak biyolojik faaliyetlerin devamlılığını sağlarlar. Diğer bir ifade ile vitaminler metabolizmada esansiyel olarak bulunur, doğal maddelerde ise çok az miktarlarda yer almaktadır. Aynı zamanda vitaminler doku yapısına katılmazlar ve organizmada enerji sağlamayan bir çeşit kompleks organik bileşikler olarak da ifade edilebilirler.

1. ÇÖZÜNÜRLÜKLERİNE GÖRE VİTAMİN ÇEŞİTLERİ

1.1. Yağda Çözünen Vitaminler

Vitamin A (Retinol, Retinal, Retinoik asit, β-karoten)

Vitamin D (Kalsiferol)

Vitamin E (Tokoferol)

Vitamin K (Naftakinon)

1.2. Suda Çözünen Vitaminler

Tiamin (B1 vitamini)

Riboflavin (B2 vitamini)

Niasin (Nikotinamid, PP vitamini, Nikotinik asit, B3 vitamini)

Pantotenik asid (B5 vitamini)

Piridoksin (B6 vitamini)

Biotin (H vitamini, B7 vitamini)

Folik asid (B9 vitamini)

Kobalamin (Vitamin B12)

C Vitamini (Askorbik asid)

1.3. Vitamin Eksikliği ve Fazlalığının Etkileri

Organizmada herhangi bir vitamin'in yoksunluğuna avitaminozis ve en düşük gereksiniminden daha az alınmasına ise hipovitaminozis denir. Eğer birden fazla vitamin yoksunluğu varsa poliavitaminozis terimi kullanılır. Diğer taraftan birden fazla vitamin minimum seviyeden daha az alınıyorsa bu durumda da polihipovitaminozis ifadesi kullanılır. Hipovitaminozis durumlarında genç canlılarda genellikle dokularda büyüme gerilikleri ve çevreye karşı ilgisizlikler meydana gelir. Ayrıca enfeksiyonlara karşı direnç azalmasıda görülebilir. Bu durum; yetişkinlerde sınırlı aktiviteye, verimlilikte azalmaya ve seksüel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabilir.

Organizmada genellikle vitaminler kolaylıkla parçalanabilir ve fazlalığının metabolizasyon sonucu atılması nedeniyle yüksek doz alımları da çoğu zaman tolere edilebilir. Ancak depolanabilirlik özelliklerinden dolayı aşırı dozda alınan A ve D vitaminleri ağır hasarlara, sonrasında da ölümlere sebebiyet verebilirler. Vitaminlerin aşırı dozda alımı durumu için hipervitaminozis terimi kullanılmaktadır.

2. A VİTAMİNİ

A vitamini; ilk bulunan vitamin olup bitkilerde provitamin karoten olarak, hayvan dokularında ise retinol, retinal, retinoik asit halinde yer almaktadır. Retinoidler, A vitamininden türetilmiş bir grup bileşikler olarak omurgalı sistemlerde çok sayıda fonksiyonu bulunmaktadır. Aynı zamanda retinoidler, doğal yada yapay vitamin A aktivitesi gösterebilen formlar için kullanılan bir terimdir (Bremner ve McCaffery 2008).

- Retinol: Primer bir alkol olup doymamış düz zincirli, β-iyonon halkası bulundurmaktadır. Ayrıca hayvanlarda retinol uzun zincirli yağ asitleriyle retinil esteri meydana getirirler.
- Retinal: Bir aldehit olup retinol'ün oksidasyonu sonucu oluşur. Aynı zamanda retinal ve retinol birbirlerine çevrilebilme kapasitesine sahiptirler.
- Retinoik asit: Retinal'in yükseltgenmesi sonucu oluşan bir üründür. Biyolojik metabolizmalarda retinoik asit'in indirgenmemesinden dolayı retinal ve retinol'e çevrilemez. Diğer taraftan retinoik asit, retinol ile beraber glikoprotein sentezinde, epitel hücreleriyle ilgili değişik faaliyetlerde görev alırlar.

- β-karoten: Vitamin A'nın bir provitamini olup bitkilerde bulunmaktadır (Albahrani ve Greaves 2016).

2.1. Vitamin A'nın Fonksiyonları

- A vitamini'nin primer fonksiyonu görme ile ilgilidir. Ayrıca üreme, büyüme ve epitel dokunun sağlığının sürdürülmesi için gerekli bileşiklerdir. Gözde kornea tabakasının sağlıklı işlev görmesi için gereklidir. Organizmalarda loş ışıkta görme işlevi rodopsin pigmenti ve parlak ışıkta görme işlevi ise iodopsin adlı görme pigmentleri vasıtasıyla meydana gelir.

- Retinol, bir hormon olarak fonksiyon görebilir. Büyümede çeşitli rolleri olmakla beraber yumuşak dokuların, kasların ve kemiklerin gelişimi ile ilgili işlevlere sahiptir.

- A vitamini, metabolizmada enfeksiyonlara karşı direnci arttırabilir. Ayrıca bu vitamin; retinoik asitte ve β-karotenlerde yer alan konjuge çift bağlar vasıtasıyla antikanser ve antioksidan özellikler gösterebilir.

- A vitamini, proteinlere bağlanabilir ve bu özelliklerinden dolayı bazı genlerin ifadelerini kontrol etmede kullanılabilir. Oluşturulan bu etki steroid hormonlarının etkisine benzerlik göstermektedir.

- A vitamini; deri, solunum ve genital sistemdeki epitel doku ve mukoz zarlarının farklılaşması ve mukus salgılanması için gereklidir.

- Retinol ve retinal üreme fonksiyonunun sağlıklı sürdürülmesi için gerekli vitaminlerdir. Ayrıca bunlar; erkeklerde spermatogenezi destekler, kadınlarda ise fetüsün rezorpsiyonunu engelleyebilirler. (Kohlmeier 2015).

2.2. A Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- A vitamini yetersizliği; gece körlüğü ve korneada geri dönüşsüz hasarlar meydana getirebilir. Genellikle bu eksiklik geri dönüşümlü gece körlüğüne yol açmaktadır. Ayrıca gözün yapısında çeşitli değişikliklere ve görme yeteneğinin kaybına sebep olabilir.

- A vitamini'nin yetersiz alınması nedeniyle epitel doku zarar görebilir. Ayrıca bu yetersizlik; hiperkeratoz ve diğer cilt lezyonlarının da oluşmasına sebep olabilir.

- Vitamin A yetersizliği; büyümenin, doku ve kemik gelişiminin yavaşlamasına yol açabilir. Genel olarak 5 yaşından küçük çocuklarda meydana gelir. Bu durum çoğunlukla diyetle yeterli beslenmenin olmadığı bireylerde görülmektedir. Bunun yanı sıra vitamin A'nın eksikliği, kronik yağ emilim bozukluğundan da kaynaklanabilir.

- Vitamin A'nın yetersizliği; vücudun enfeksiyonlara karşı direncini azaltabilir, özellikle küçük yaştaki çocuklarda immün sistem fonksiyon bozukluklarına yol açabilir.

- A vitamini'nin yüksek dozda alınması toksik etki gösterebilir. Bu durumda hipervitaminoz A olarak ifade edilen toksik bir sendroma neden olabilir. Genellikle A vitamini vücutta depolanabilir. Aşırı dozda retinol alımı yaşlılarda kemik kırılması riskini arttırabilir (McLaren ve Frigg 2001).
- Çok yüksek dozda A vitamini tüketimi teratojenik olabilir. Bu riskin yol açabileceği potansiyel sonuçlar nedeniyle A vitamini yetersizliği çok ihtiyaç olmadıkça hamileliğin birinci trimesterinde kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

3. D VİTAMİNİ (KALSİFEROL)

D vitamini, biyolojik organizmalarda kalsiyum dengesi ve kemik mineralizasyonu fonksiyonlarını gerçekleştiren bir hormon öncülüdür. İnsanların deri tabakalarında yapıları benzeşen ve D vitamini etkisi gösteren çok sayıda kalsiferol bileşiği bulunmaktadır. Bu vitamin'in ergokalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) olmak üzere iki temel formu bulunmaktadır. İhtiyaç duyulan D vitamini iki yolla karşılanabilir. Bunlar; alınan besinler vasıtasıyla ve vücudun deri tabakasında yer alan kalsiferoller olarak adlandırılan D vitamini provitaminlerinin güneş ışığı (UV) etkisiyle D vitaminine dönüşümü yoluyla temin edilebilirler (Borradale ve Kimlin 2009). D2 vitamini, ergosterol'ün ultraviyole B ışınının bir ürünü olarak bitkilerde yer almaktadır. D3 vitamini ise dehidrokolesterolden oluşur. Ayrıca previtamin D3 içinden ultraviyole B ışını geçtikten sonra meydana gelen bir üründür. Bu vitamin, insan epidermisinde sentezlenebilir ya da balık yağı ile zenginleştirilmiş besinlerden elde edilebilir (Whayne

2011). Diğer taraftan D vitamini, yağda eriyebilen vitaminler arasında yer almaktadır. Biyolojik ortamlarda uygun şartlarda sentezlenebildiklerinden dolayı hormon ve hormon öncülü sterol olarak da tanımlanmaktadırlar. Asıl fonksiyonlarının kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerine olduğu kabul edilmektedir (Champe ve ark. 2007).

3.1. Vitamin D'nin Fonksiyonları

- Parathormon ve kalsitonin hormonları birlikte D vitamini metabolizmasında kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini gerçekleştirirler.
- D vitamini, Ca eksikliğinde kemiklerden kana Ca geçişini sağlayabilir. Dolayısıyla bu vitamin; raşitizm ve osteomalazia hastalıklarının görülmesini engeller. D vitamininin aktif formu 1,25-dihidroksivitamin D, kemik ve bağ dokularının gelişmesinde fonksiyonel düzenleyici rolü bulunmaktadır. Aynı zamanda yetersiz D vitamini'nin alınması kemik metabolizmasında bozukluklara yol açarak kemik erimesine de neden olabilir (Albahrani ve Greaves 2016).
- Ca ve P eksikliğinde, D vitamini bunların ince bağırsaklardan emilip kemiklerde depo edilmesini sağlayabilir.
- D vitamini, kollajen proteininin sentezlenmesinde ve kemiklerde enzimlerin aktif hale geçmesinde görev alır.
- İhtiyaç durumunda D vitamini idrarla Ca ve P'nin atılımını azaltır (Farrell ve Herrmann 2013).

3.2. D vitamini İntoksikasyonu

- D vitamininin yüksek dozda alınması toksik etki gösterebilir. Literatürde D vitamini toksisitesi, hipervitaminoz D olarak ifade edilir. Genellikle D vitamininin oluşturduğu toksisite beslenme veya güneşe maruziyet sonucu oluşmaz. Bu toksisite takviye yapılan D vitamininin aşırı dozda alınması ile oluşur (Marcinowska-Suchowierska ve Płudowski 2016). Genellikle D vitamini seviyesinin >120 nmol/L üzerinde seyretmesi D vitamini hipervitaminozu şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durumda yağ dokusunda depolanan D vitamini miktarı bazen bir yıla yetecek seviyeye çıkabilmektedir. D vitamini miktarının sürekli yüksek olması intestinal Ca emilimini artırarak şiddetli hiperkalsemiye yol açabilmektedir (McDowell 2000).

- D vitamini'nin yetersizliği, genellikle koyu cilt rengi veya yetersiz güneş ışığına maruziyet sonucu meydana gelir (Wang ve ark. 2008). Kış aylarında güneş ışığına maruziyetin azalması sebebiyle D vitamini'nin deri yoluyla emiliminde bu aylarda azalma görülebilir. Ayrıca deri pigmentasyonu'nun da bu vitamin eksikliği üzerinde fonksiyonel bir rolü bulunmaktadır (Harris ve Dawson-Hughes 1998). Koyu cilde sahip bireylerde yüksek oranda melanin bulunduğu için güneş ışınlarının emilimini bloke edebilir (Goswani ve ark. 2000).

- D vitamini genellikle ileumdan emildiği için bağırsaklarda oluşabilecek çok sayıda gastrointestinal rahatsızlık bu vitamin'in eksikliğine neden olabilir. Çölyak hastalığı, malabsorbsiyon

sendromları gibi çok sayıda bağırsak problemi D vitamin'in eksikliği ile paralellik gösterir. Diğer taraftan obezite durumunda, yağda çözünen vitaminler dolaşıma katılmak yerine yağ dokusunda depo edildiğinden dolayı D vitamini eksikliğine yol açar (Heath ve ark. 2006). Ayrıca D vitamini yetersizliğini tetikleyen diğer faktörler arasında ileri yaş, genetik faktörler, kapalı ortamlarda yaşam, sigara, hava kirliliği, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı da bulunmaktadır (Khadilkar ve Khadilkar 2013).

3.3. D Vitamini İntoksikasyonu Bulguları

- Kaslarda güçsüzlük
- Halsizlik
- Depresif ruh hali, psikoz
- İştahsızlık, bulantı, kusma
- EKG bozuklukları
- Hipertansiyon
- Hiperkalsiüri
- Böbrek taşları (Dittmer ve Thompson 2011).

4. E VİTAMİNİ (TOKOFEROLLER)

Doğal olarak tokoferoller ve tokotrienoller olmak üzere iki grup E vitamini bulunmaktadır. Tokoferoller, tokol çekirdeğinin farklı bölgelerine farklı sayıda metil (–CH3) grupların bağlanmasıyla meydana gelir. Bu bileşim sonucu α, β, γ, Δ tokoferol gibi farklı çeşitler oluşur. Bunlar arasında α-tokoferol, doğadaki en çok bulunan ve en fazla aktiviteye sahip tür olarak kabul edilmektedir. E vitamini, antioksidan, antiproliferan, antiinflamatuvar ve kısırlığı önleyici (antisterilitik) dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca E vitamini lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres kaynaklı hastalıkların tedavisindeki etkileri de kanıtlanmış durumdadır (Brigelius-Flohé ve Traber 1999).

4.1. Vitamin E'nin Fonksiyonları

- E vitamini, antioksidan etki göstererek hücreleri oksidatif stres kaynaklı hastalıkların oluşturabileceği tahribata karşı koruyabilir.
- E vitamini, hücrede çok sayıda organeli peroksitlerin oluşturabileceği zararlara karşı koruyarak yaşlanmayı geciktirebilir.
- E vitamini eksikliğinde, hücrelerde yağların oksidatif stres etkisi ile bozulması neticesinde yaşlılık pigmentleri erken yaşta belirebilir.
- E vitamini; eritrositleri zararlı oksijen radikallerine karşı koruyarak hemolize olmalarını engeller ve bireyi anemiden korur.

- E vitamini, A vitamini'nin okside olmasını engeller ve etkinliğini arttırabilir. Böylece A vitamini'nin karaciğerde depo edilmesi işlemine katkıda bulunmuş olur.
- E vitamini, bitkisel yağlarda peroksitlerin oluşmasını engelleyerek yağların acılaşmasını önleyebilir.
- α tokoferol, immün sistemde ve lenflerde bulunan enzim ve moleküllerin aktifliklerini arttırır. Ayrıca trombositlerin toplanmalarını engelleyerek damar genişlemesini sağlayabilir.
- E vitamini, üreme sisteminde kısırlığı önleyici bir biyolojik aktiviteye sahiptir (Case ve ark 2011).
- E vitamini, antioksidan etkisi sayesinde serbest radikallere karşı koruyucu etkisi vasıtasıyla kanser riskini azaltabilir. (Harris ve ark. 2005).

4.2. E Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- E vitamini eksikliği, yaygın olarak refleks kaybına, duygu ve koordinasyon bozukluğuna neden olabilir.
- Genellikle E vitamini eksikliği; genetik, kistik fibroz, kronik hepatit ve gastrointestinal bozukluklar sonucu meydana gelen emilim bozuklukları neticesinde görülmektedir. Bu vitamin'in yetersiz alımında; ateroskleroz, parkinson ve kanser hastalıklarının ilerlediği görülür. Ayrıca bağışıklık sistemde fonksiyonel işlev kaybına yol açabilir (Zingg 2007).

- Yüksek dozlarda alınan E vitamini, K vitamini'nin aktivitesini etkiler ve kumarin grubu antikoagülasyon ilaçlarının etkinliklerini arttırabilir.

5. K VİTAMİNİ (NAFTAKİNON)

K vitaminleri, naftokinon türevleri olup antihemorajik vitaminler olarak adlandırılırlar. Bu vitamin yapısında naftakinon halkası ve bir alifatik yan zincir bulundurmaktadır. Doğada yan zincirlerinde farklılık olan iki çeşit K vitamini (K1 ve K2) bulunmaktadır.

- K1 (filokinon) vitamini genelde bitkilerde bulunmaktadır.
- K2 (menakinon) vitamini, organizmada bazı bakteriler vasıtasıyla üretilen menakinon bileşikleridir.
- K3 vitamini (menadion), sentetik olarak üretilen bir K vitaminidir. Doğal olarak üretilen K vitaminlerinden 2 kat daha güçlü olduğu tahmin edilmektedir. Bu vitamin, biyolojik organizmalarda kalın bağırsak mikroflorasında yer alan bakteriler vasıtasıyla üretilmektedir (Ravisankar ve ark. 2005).

5.1. Vitamin K'nın Fonksiyonları

- K vitamini, kanın pıhtılaşma mekanizmasında fonksiyonel rol oynamaktadır. Bu vitamin'in ismi koagülasyon (pıhtılaşma) kelimesinin baş harfinden alınmadır.
- K vitamini kanda pıhtılaşma meydana gelmesi için protrombin sentezini gerçekleştirir.

- K vitamini pıhtılaşma olabilmesi için çok sayıda pıhtılaşma etmenini aktive eder (Aminipour ve ark. 2011).
- K vitamini, kanın pıhtılaşmasını sağlayarak aşırı kanamanın engellenmesinde rol oynamaktadır.
- K vitamini, çeşitli proteinlere ve yumuşak dokulara etki ederek damar duvarlarının kireçlenmesini engellemiş olur. Bu yolla K vitamini, doku mineralizasyonunu da sağlayabilir.
- K vitamini hücre bölünmesi ve farklılaşması işlemlerinde de çok sayıda düzenleyici rolü bulunmaktadır.

5.2. K Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- K vitamini yetersizliğinden kaynaklanan öncül hastalık, kanın pıhtılaşma kapasitesinin kaybı sonucu kanama olasılığının artmasını ifade eden hipoprotrombinemi'dir. Bu vitamin eksikliğinin primer belirtisi kanda pıhtılaşmanın oldukça yavaş ilerlemesi ve sonrasında küçük yaralanmalarda bile uzun süren kanama riskinin olmasıdır. Sürekli antibiyotik kullanımı bazı bireylerde kanamaya yol açabilir.
- Yeni doğanlarda K vitamini sentezi yapabilecek bağırsak florası henüz yeterince gelişmediği için genellikle kanamalar gerçekleşebilir (Dinicolantonio ve ark. 2015).
- Aşırı miktarda K vitamini, pıhtılaşma sonucu damar tıkanmalarına yol açmaktadır (Suttie 2004).

- K vitamini eksikliği; damar kalsifikasyonuna ve osteoporoza yol açtığı bilinmektedir.
- Doğal olarak K1 ve K2 vitaminleri'nin toksik etkileri bulunmamaktadır. Ancak K3 vitamini'nin ve sentetik formlarının toksik etkileri olduğu bilinmektedir.
- K vitamini'nin yüksek dozlarda alımı eritrositlerde bozulmalara ve karaciğer hasarına yol açmaktadır.

6. SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Suda çözünebilen vitaminler grubu; B kompleks vitaminleri (vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B6, vitamin B7, vitamin B9, vitamin B12) ve askorbik asit (C vitamini) vitamini'ni kapsamaktadır.

7. B1 VİTAMİNİ (TİAMİN)

B grubu vitaminleri'nin bir üyesi olarak tiamin; suda eriyen, sinir ve sindirim sistemi üzerine ciddi etkileri olan bir vitamindir. Ayrıca, karbonhidrat metabolizmasında da çeşitli fonksiyonları olduğu bilinmektedir. B1 vitamini çok sayıda bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerde bulunmaktadır. Tiamin, değişik dokularda fosfatla birleşerek tiamin pirofosfat'ı (TPP) meydan getirir. Aynı zamanda TPP çok sayıda reaksiyonda aldehit grubunu transfer eden bir koenzimdir (Combs 2008).

7.1. Vitamin B1'in Fonksiyonları

- TPP, çok sayıda enzim için koenzim olarak görev yapar. Genellikle karbohidrat metabolizmasının başlıca koenzimi olarak bilinmektedir.
- TPP, glikolizde pirüvik asid'in koenzim A (CoA)'ya çevrilmesi işleminde görev almaktadır.
- Tiamin yetersizliğinde, glikozun oksidatif yıkılımında bozulmalar meydana gelir. Sinir ve beyin hücrelerinde laktik asit birikimi oluşmaya başlayabilir. Bu durumda hücrelerde ciddi hasarlar gözlemlenebilir.
- Tiamin'in, O2'li solunum sırasında amino asit metabolizmalarında da önemli ölçüde işlevleri bulunmaktadır.
- Vitamin B1; yağ asitlerinin ve sterol'ün üretimine katılabilir. Bu şekilde tüketilmiş olan karbohidratların ihtiyaç duyulduğunda tekrar kullanılmak üzere yağa çevrilip depo edilmesini sağlayabilir.
- Vitamin B1, sinir iletiminde görevli asetil kolin maddesinin üretilmesinde önemli role sahiptir.
- Tiamin'in; kas tonusu ve iştah üzerine ciddi etkileri olduğu bilinmektedir.
- Tiamin'in; büyüme ve zihinsel aktiviteler üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır.

- Tiamin, ateroskleroz oluşumunu engelleyerek damar tıkanıklıklarını önleyebilir (Podell 2004).

7.2. B1 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- Yorgunluk ve isteksizlik,
- İştah kaybı,
- Kusma ve sindirim sistemi bozuklukları,
- Kalp yetmezlikleri,
- Huzursuzluk,
- Tiamin yetersizliğinde, beriberi hastalığı olarak bilinen ve genellikle sinir sistemi bozukluğu şeklinde tanımlanan bir hastalık meydana gelir (Karapinar 2008).

8. B2 VİTAMİNİ (RİBOFLAVİN)

Riboflavin kelimesi, vitaminin yapısında yer alan riboz şekeri ve flavin gruplarından gelmektedir. Bilindiği gibi riboz; beş karbonlu basit bir karbohidrat, flavin ise sarı renkli bir pigmenttir. Bu vitamin; bitkilerde ve hayvanlarda fosforik asit esteri şeklinde yada proteinlere bağlı olarak bulunmaktadırlar. Aynı zamanda B2 vitamini, flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) denen iki tane koenzimin bileşeni olarak bilinmektedir. FMN ve FAD solunum sisteminde indirgenme yükseltgenme enzimlerinde prostetik grup olarak yer alırlar (Powers 2003).

8.1. Vitamin B2'in Fonksiyonları

- Riboflavin, hücrenin solunum sisteminde görev alan bir vitamindir.
- Vitamin B2, hücrenin enerji üretiminde rol alabilir.
- Riboflavin, enzimlerin ve proteinlerin yapılarına katılabilir.
- Riboflavin, antioksidan etki göstererek glutatyon enziminin yapısına katılır.
- Riboflavin, enerji metabolizmasındaki rolü vasıtasıyla büyümede de olumlu katkıda bulunur.
- Vitamin B2, kan homosistein proteini'nin seviyesini düşürerek kalp hastalıklarının görülme risklerini azaltabilir.
- Riboflavin, solunum sistemi ile hücrenin oksijenlenmesini sağladığından görme, saç, cilt ve deri sağlığınada olumlu katkıda bulunur.
- Vitamin B2, çeşitli amino asitlerin ve eritrositlerin yapımına katılır.
- Riboflavin, baş ağrısı tedavisinde de kullanılabilir (Delaney ve Fascetti 2012).

8.2. B2 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- Büyümede gecikme veya yavaş seyretme,

- Deride kepek oluşumu ve saçlarda dökülme,
- Ciltte çeşitli yaraların (dermatit) oluşumu,
- Sinir sisteminde hasar oluşumu,
- Çeşitli anemiler (kansızlık) meydana gelebilir.
- Sindirim sisteminde ishal oluşabilir ((Annicchiarico ve Taibi 2004).

9. B3 VİTAMİNİ (NİASİN, NİKOTİNAMİD, NİKOTİNİK ASİT, PP VİTAMİNİ)

Niasinamit, vücuda girdikten sonra niasin'e çevrildiğinden vitamin B3'e dahil edilmektedir. Genellikle niasin PP vitamini isminin verilmesinin sebebi pellegra hastalığının tedavisinde kullanılmasındandır (Prousky ve ark. 2011).

9.1. Vitamin B3'in Fonksiyonları

- Niasin vitamini, enerji metabolizmasında önemli fonksiyonlara sahip bir koenzimdir. ATP'lerin yapım aşamasında besin kaynaklarının yıkılımında ve H^+'ları taşımada görevlidir.
- Vitamin B3 türevlerinden NAD (nikotinamid adenin dinükleotid) ve NADP (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) koenzimleri; enerji metabolizmasında birçok etkinliğe sahiptir.
- Niasin vitamini, yağ asitlerinin yapım aşamasında rolü bulunmaktadır.

- Niasin vitamini, amino asitlerin parçalanması sürecinde birçok fonksiyonu bulunmaktadır.
- Niasin vitamini, midede sindirimin gerçekleşmesi için gerekli olan asitlerin yapımında rolü bulunmaktadır.
- Vitamin B3, toksik maddelerin atılımında çok sayıda etkinliğe sahiptir.
- Vitamin B3, çok sayıda cinsiyet hormonlarının sentezinin gerçekleşmesinde ciddi katkısı bulunmaktadır.
- Vitamin B3, cildin sağlıklı olması için gerek duyulan bir vitamindir.
- Vitamin B3, kan dolaşımında etkindir. Kolestrol'ün ve trigliserid'in düşük seviyede seyretmesini sağlamaktadır (Santos 2011).

9.2. B3 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- Vitamin B3'ün fazla alınması durumunda ciltte yanma hissi ve karaciğerde bozulmalar görülebilir.
- Tüketilen besinlerle yeterli niasin alınmaması durumunda sinir sisteminde ve sindirim sisteminde bozulmalar oluşur. Ayrıca bu tabloya deride çeşitli yaraların oluşması durumunun eklenmesiyle pellegra hastalığı meydana gelir (Sarwar 1999).

10. B5 VİTAMİNİ (PANTOTENİK ASİT)

Pantotenik asit, temel besin gruplarından (protein, yağ ve karbohidrat) enerjinin elde edildiği krebs halkasını başlatan koenzim A (CoA) enziminin bileşimine katılmasından dolayı önemli bir B grubu vitamini olarak kabul edilmektedir (Ragaller ve ark. 2011).

10.1 Vitamin B5'in Fonksiyonları

- B5 vitamini, enerji üretim mekanizmasında önemli fonksiyonları bulunmaktadır.
- B5 vitamini, yağ asitlerinin üretiminde rol almaktadır.
- Pantotenik asit, kortizon gibi steroid yapıya sahip hormonların üretilmesi için böbrek üstü bezine etkide bulunarak bu hormonların üretilmesini gerçekleştirir.
- Pantotenik asit'in üretimine katkıda bulunduğu hormonların etkisi ile yaşlanma ve cilt kırışıklıkları önlenmiş olur.
- Pantotenik asit; yaraların ve yanıkların kolaylıkla iyileşmelerini gerçekleştirmektedir.
- B5 vitamini, antidepresif etki göstererek ruhsal yapıya olumlu katkıda bulunmaktadır.
- B5 vitamini, sindirim sistemi ve kas gelişimi üzerinde olumlu katkıları bulunmaktadır.

- B5 vitamini, lökosit ve antikor üretimine olumlu etkilerde bulunarak enfeksiyonların önlenmesini sağlamaktadır (Kelly 2011).

10.2. B5 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- B5 vitamini eksikliğinde, metabolizmada çok sayıda sistemin yetersiz çalışmasından dolayı çeşitli sağlık sorunları görülebilir. Bunlar arasında; ciltte kırışıklıkların, yaraların ve yanıkların da dahil olduğu bir çok rahatsızlık bulunmaktadır.
- B5 vitamini yetersizliğinde, bağışıklık sisteminin zayıflaması sonucu enfeksiyon riski artabilir.
- Pantotenik asit eksik alımında insanlarda kasılma nöbetleri, yorgunluk gibi bulgular görülebilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda büyüme geriliği, kısırlık, sinir sisteminde bozukluklar, ince bağırsakta ülserler, saç dökülmeleri gibi farklı bulgularada rastlanmıştır (Burgos ve ark. 2006).

11. B6 VİTAMİNİ (PRİDOKSİN)

Pridoksin olarak da bilinen B6 vitamini suda eriyebilen ve vücutta depo formu olmayan bir vitamindir. Bu vitamin alınan besinlerde pridoksin, pridoksamin ve pridoksal olmak üzere üç değişik formda bulunmaktadır. Bu formlar metabolizmada gerekli durumlarda birbirine dönüştürülebilir. Genellikle bitkisel besin kaynaklarında pridoksin, hayvansal kaynaklarda ise pridoksamin ve pridoksal olarak yer almaktadır. Bu vitamin'in aktif şekli pridoksal fosfat (PLF) olarak

bilinmektedir. Ayrıca PLF; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında da önemli fonksiyonları olan bir koenzim olarak kabul edilmektedir (Gliszczynska-Swiglo ve Szymusiak 2007).

11.1. Vitamin B6'nın Fonksiyonları

- B6 vitamini, amino asit metabolizmasında yapım ve yıkım faaliyetlerinde rol oynar.
- B6 vitamini, çok sayıda enzimin protein metabolizmasında görev yapabilmesi için gereklidir.
- B6 vitamini; kalori yetersizliğinde glikoz, niasin, nükleik asit ve vitamin A sentezinde rol oynamaktadır.
- B6 vitamini, sinir sisteminin sağlıklı faaliyet gösterebilmesi için çok sayıda nörotransmitter madde ve prostoglandin sentezinde rol almaktadır.
- B6 vitamini, vücutta sıvı-elektrolit dengesini koruyarak kalp ve kas dokularının etkin faaliyet göstermesini sağlayabilir.
- B6 vitamini; eritrosit ve antikor üretiminde rol oynamaktadır. Bundan dolayı bağışıklık sistemi faaliyetlerinin ve alerjik reaksiyonların azaltılmasında etkin rolü bulunmaktadır.
- B6 vitamini, kolesterol'ün damarlarda oluşturabileceği ateroskleroz riskini ve böbrek taşı oluşumunu önleyebilir.
- B6 vitamini, kan şekeri seviyesinin normal düzeylerde sürdürülmesini sağlar (Fitzpatrick ve ark. 2007).

11.2. B6 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- B6 vitamini eksikliğinde, amino asit metabolizmasında çok sayıda bozukluklar meydana gelir.
- B6 vitamini yetersizliğinde; sinir sistemi bozuklukları ve kan hücrelerinin üretiminde yetersizlikler meydana gelir.
- B6 vitamini yetersizliğinde; deride ve dudak kenarlarında yara oluşumları görülebilir.
- B6 vitamini eksikliğinde; büyüme geriliği, sindirim sistemi bozuklukları ve böbrek taşı oluşumu da görülebilen bulgular arasında yer almaktadır (Combs 2008).

12. B7 VİTAMİNİ (BİOTİN, H VİTAMİNİ)

Genellikle B7 vitamini; biyotin yada H vitamini olarak da adlandırılmaktadır. Biyotin, mikroorganizmalar ve bitkiler tarafından sentez edilebilirler. İnsanlarda biyotin ince bağırsak bakterileri tarafından da üretilebilir. Aynı zamanda vitamin B7, karboksilaz enzim sisteminin prostetik grubu olarak da bilinmektedir (Mock 2001).

12.1. Vitamin B7'nin Fonksiyonları

- Vitamin B7, enerji üretim mekanizmalarında (yağ, protein ve karbonhidrat) koenzim olarak görev alır.
- Vitamin B7, kan şekerinin normal seviyelerde devamlılığını sağlar.

- Vitamin B7, kemik iliği ve sağlıklı sinir dokuları için etkin bir vitamindir.
- Vitamin B7, saçlara ve tırnak sağlığında olumlu etkileri olduğu bilinmektedir ((Bender 2003).

12.2. B7 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- B7 vitamini eksikliğinde, bireylerde iştahsızlık görülebilir.
- B7 vitamini yetersizliği, depresif ruh haline yol açabilir.
- B7 vitamini yetersizliği, kolesterol artışında etkindir.
- B7 vitamini eksikliği, yorgunluk ve anemiye sebep olabilir.
- B7 vitamini'nin yetersiz tüketiminde; deride yaralar ve kas ağrıları gibi bulgulara rastlanabilir (Watanabe ve ark. 2009).

13. B9 VİTAMİNİ (FOLİK ASİT)

B9 vitamini, folik asit olarak da adlandırılmaktadır. Bu vitamin'in; amino asit metabolizmasında, nükleik asit sentezinde ve anemi ile mücadelede çok sayıda fonksiyonu bulunmaktadır. Folik asit, metabolizmada serbest hale geçtikten sonra kullanılabilir. Aynı zamanda folik asit'in aktif olabilmesi için C vitamini ve niasin koenzimi NADP'nin yardımı ile tetrahidrofolik asit'e (THFA) indirgenmesi gerekmektedir (Neuhouser ve Bresford 2001).

13.1. Vitamin B9'un Fonksiyonları

- B9 vitamini; eritrositlerin yapımında ve proteinlerin metabolizmasında önemli etkinliğe sahiptir.
- B9 vitamini, immün sistemin etkin çalışmasında rolü bulunmaktadır.
- B9 vitamini, DNA ve RNA sentezinde de görev aldığı bilinmektedir.
- B9 vitamini, erken doğum riskini azalttığı kabul edilmektedir.
- B9 vitamini; bebeklerde sinir sistemi ve omuriliğin gelişiminde çok önemli role sahiptir.
- B9 vitamini, ateroskleroz riskini azalttığından kalp hastalıklarına karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir.
- B9 vitamini, homosistein seviyelerini düşük tutmasından dolayı depresyon riskini azaltmaktadır.
- B9 vitamini, hücre yenilenmesinde etkin olduğundan dolayı kansere karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir (Crider ve ark. 2011).

13.2. B9 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- B9 vitamini yetersizliği, megaloblastik anemi oluşumuna yol açabilir.
- B9 vitamini eksikliği, erken doğum riskini arttırmaktadır.

- B9 vitamini yetersizliği, bebeklerde beyin-omurilik hasarlarına neden olabilir.
- B9 vitamini yetersizliği, eritrosit üretiminde azalmaya yol açabilir (Hazra ve Tripathi 2001).

14. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN, EKSTRİNSİK FAKTÖR)

B12 vitamini, B grubu vitaminleri içerisinde en kompleks yapıya sahip olanıdır. Bu vitamin yapısında kobalt bulunduğundan dolayı kobalamin veya siyanokobalamin olarak da bilinmektedir. Ayrıca bu vitamin'in sentezi oldukça zor ve çok basamaklıdır (McDowell 2000).

14.1. Vitamin B12'nin Fonksiyonları

- B12 vitamini; eritrositlerin üretimi ve olgunlaşmasında rolü bulunmaktadır.
- B12 vitamini, folik asitle birlikte hücre bölünmesi işleminde görev almaktadırlar.
- B12 vitamini; protein metabolizması ve DNA sentezinde çeşitli fonksiyonları olduğu bilinmektedir.
- B12 vitamini, bağışıklık sisteminin güçlenmesinde etkin olduğu kabul edilmektedir (Watanabe 2007).

14.2. B12 Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- B12 vitamini yetersizliğinde, pernisiyöz anemi'nin meydana geldiği bilinmektedir.
- B12 vitamini yetersizliğinde, sinir sisteminde çeşitli bozuklukların oluştuğu kabul edilmektedir (Singh ve Sanhan 2011).

15. VİTAMİN C (ASKORBİK ASİT)

Genellikle C vitamini'nin, kimyasal adı L-askorbik asit olarak bilinmektedir. Aynı zamanda bu vitamin; askorbik asid'in kristallerinden, askorbik asid'in kalsiyum veya sodyum tuzlarından da meydana getirilebilir. C vitamini; insanların plazmasında, çok sayıda dokunun sulu bölümlerinde yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Diğer taraftan bitkiler ise yapılarında bulundurdukları glikozu değerlendirerek C vitamini üretebilirler. İnsanlar ve primatlar haricinde çok sayıda memeli, karaciğerde glikozu kullanarak C vitamini sentezleyebilmektedir. Dolayısıyla bu canlıların, glikozu C vitamini'ne çevirebilmeleri için gerekli enzimlerin vücutlarında olması gerekmektedir. Mikroorganizmalar ise C vitamini'ne ihtiyaç duymadıklarından dolayı sentezleme gereksinimi de duymazlar (Fettman 2001). Vitamin C eksikliğinde, skorbüt hastalığı meydana gelir (Belin ve ark. 2010).

15.1. C Vitamini'nin Fonksiyonları

- C vitamini, güçlü bir antioksidan olarak bilinmektedir. Dolayısıyla serbest oksijen radikalleri'nin istenmedik etkilerine karşı koruyucu bir vitamindir. Aynı zamanda bu antioksidan etkilerinden dolayı tiamin, riboflavin, pantotenik asit, biyotin, folik asit, E vitamini ve A vitaminlerini de oksijenin olumsuz etkisiyle bozulmalarını önleyebilir.
- Askorbik asit, çok sayıda enzim için kofaktör olarak görev yapmaktadır (Corti ve ark. 2010).
- Askorbik asit'in, immün sistemi güçlendirdiği bilinmektedir.
- C vitamini; amino asit, demir ve folik asit metabolizmalarında da etkin rolü bulunmaktadır.
- C vitamini, kollajen proteininin sentezi için gerek duyulan bir vitamindir.
- C vitamini; kemiklerin ve dişlerin dayanıklılığını sağlamaktadır.
- C vitamini; alerjilerin hafifletilmesinde, yaraların ve yanıkların daha kısa sürede iyileşmesinde rol oynar.
- C vitamini; hormon yapılı ilaçların ve ağır metallerin istenmedik etkilerine karşı koruyucu fonksiyonu bulunmaktadır.
- C vitamini'nin, çok küçük bir miktarı depo edilebilmektedir. Aynı zamanda bu vitamin'in günlük ihtiyaçtan fazlası ise idrarla dışarı atılmaktadır (Plumb 2008).

15.2. C Vitamini Eksikliğinde Veya Fazlalığında Oluşan Durumlar

- C vitamini yetersizliğinde, skorbüt hastalığı meydana gelebilir.
- C vitamini eksikliğinde, diş etlerinde çok sayıda rahatsızlıklar görülebilir.
- C vitamini yetersizliğinde, immün sistemin zayıflamasından dolayı enfeksiyonlara karşı dayanıksızlık görülebilir.
- Yeterli miktarda C vitamini temin edilemediğinde; büyümede yavaş seyretme ve depresyon olabilir.

KAYNAKÇA

Albahrani, A. A., Greaves, R. F. (2016). Fat-soluble vitamins: Clinical indications and current challenges for chromatographic measurement. The Clinical Biochemist Reviews, 37(1), 27-47.

Amini-Pour, H., Sis, N. M., Razlighi, S. N., Salamat-Azar, M., Babazadeh, M. H., Maddah, M. T., et al. (2011). Effects of vitamin K on ruminant animal: a review. J Am Sci,7(9), 135-40.

Annicchiarico, G., Taibi, L. (2004). Dietary intake of vitamins and minerals, and water requirements. In: Pulina, G., Bencini, R., eds. Dairy sheep nutrition. 1st ed. Cambridge: CABI Publishing, p. 51-64.

Brigelius-Flohé, R., Traber, M. G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 13(10), 1145-55.

Belin, S., Kaya, F., Burtey, S., Fontes, M. (2010). Ascorbic acid and gene expression: another example of regulation of gene expression by small molecules. Curr Genomics, 11, 52-57.

Bender, D. A. (2003). Nutritional biochemistry of the vitamins. 2nd ed. New York: Cambridge University Press.

Borradale, D., Kimlin, M. (2009). Vitamin D in health and disease: an insight into traditional functions and new roles for the ‘sunshine vitamin’. Nutrition Research Reviews, 22(02), 118-136.

Bremner, J. D., McCaffery, P. (2008). The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 32, 315-331.

Burgos, S., Bohorquez, D. V., Burgos, S. A. (2006). Vitamin deficiency-induced neurological diseases of poultry. Int J Poultry Sci, 5(9), 804-7.

Case, L. P., Daristotle, L., Hayek, M. G., Raasch, M. F. (2011). Canine and Feline Nutrition. 3rd ed. Missouri: Mosby Elseiver.

Champe, P. C., Harvey, R. A., Ferrier, D. R. (2007). Biyokimya. Çeviri Editörü: Ulukaya, E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri.

Crider, K. S., Bailey, L. B., Berry, R. J. (2011). Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. Nutrients, 3(3), 370-84.

Combs, G. F. (2008). The vitamins, fundamental aspects in nutrition and health. 3rd ed. Burlington: Elsevier.

Corti, A., Casini, A. F., Pompella, A. (2010). Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. Arch Biochem Biophys, 500, 107-115.

Delaney, S. J., Fascetti, A. J. (2012). Basic nutrition overview. In: Fascetti, A. J., Delaney, S. J. eds. Applied Veterinary Clinical Nutrition. 1st ed. Chichester: Wiley, J., & Sons, Inc, p. 9-22.

Dinicolantonio, J. J., Bhutani, J., O'keefe, J. H. (2015). The health benefits of vitamin K. Open Heart, 2, 300.

Dittmer, K. E., Thompson, K. G. (2011). Vitamin D metabolism and rickets in domestic animals: a review. Vet Pathol, 48(2), 389-407.

Farrell, C. J., Herrmann, M. (2013). Determination of vitamin D and its metabolites. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 27(5), 675-688.

Fettman, M. (2001). Nutritional pharmacology. In: Adams, H. R. ed. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th ed. Iowa: Blackwell Publishing Professional, p. 683-782.

Fitzpatrick, T. B., Amrhein, N., Kappes, B., Macheroux, P., Tews, I., Raschle, T. (2007). Two independent routes of de novo vitamin B6 biosynthesis: not that different after all. Biochem J, 407(1), 1-13.

Gliszczynska-Swiglo, A., Szymusiak, H. (2007). Vitamin B6 and its metabolite reveal radical scavenging activity at basic pH. Polish Journal of Food and Nutrition Sciences, 57(4A), 163-7.

Goswani, R., Gupta, N., Goswan, D., Marwaha, R. K., Tandon, N., Kochupillai, N. (2000). Prevalence and significance of low 25- hydroxy vitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. Am J Clin-Nutr, 72, 472-5.

Harris, S. S., Dawson-Hughes, B. (1998). Seasonal changes in plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations of young American black and white women. Am J ClinNutr, 67, 1232-6.

Harris, P. A., Michell, A. R., Scott, P. R., Spencer, C. L., Taylor, D. J. (2005). Drugs affecting nutrition and body fluids. In: Bishop, Y. ed. The Veterinary Formulary 6th ed. Cambridge: Pharmaceutical Press, p. 411-43.

Hazra, A., Tripathi, S. K. (2001). Folic acid revisited. Indian J Pharmacol, 33(5), 322-42.

Heath, K. M., Elovic, E. P. (2006). Vitamin D deficiency: Implications in the rehabilitation setting. Am J Phys Med Rehabil, 85, 916-923.

Khadilkar, V. V., Khadilkar, A. V. (2013). Use of vitamin D in various disorders. Indian J Pediatr, 80, 215-8.

Karapinar, T., Dabak, M., Kizil, O., Balikci, E. (2008). Severe thiamine deficiency in sheep with acute ruminal lactic acidosis. J Vet Intern Med, 22(3), 662-5.

Kelly, G. S. (2011). Pantothenic acid. Altern Med Rev, 16(3), 263-74.

Kohlmeier, M. (2015). Fat-soluble vitamins and non-nutrients. Nutrient metabolism. Elsevier, p, 479-565.

Marcinowska-Suchowierska, E. Płudowski, P. (2016). Vitamin D toxicity. Postępy Nauk Medycznych, 29(10), 756-759.

McDowell, L. R. (2000). Vitamins in animal and human nutrition. 2nd ed. Iowa: Iowa State University Press.

McLaren, D., Frigg, M. (2001). Sight and life guidebook on vitamin A in health and disease.

Mock, D. M. (2001). Biotin. In: Rucker, R. B., Suttie, J. W., McCormick, D. B., Machlin, L. J., eds. Handbook of Vitamins. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc, p.3 97-426.

Neuhouser, M. L., Bresford, S. A. (2001). Folic acid: are current fortification levels adequate? Nutrition, 17(10), 868-72.

Plumb, D. C., Buffington, C. A., Cannon, A. G., Davidson, G., DeClementi, C., DuMond, M., et al. (2008). Plumb's veterinary drug handbook. 6th ed. Iowa: Blackwell Publishing Professional.

Podell, M. (2004). Neurologic manifestations of systemic disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th ed. Missouri: Elsevier Saunders, p. 798-802.

Powers, H. J. (2003). Riboflavin (vitamin B-2) and health. Am J Clin Nutr, 77(6), 1352-60.

Prousky, J., Millman, C. G., Kirkland, J. B. (2011). Pharmacologic use of niacin. JEBCAM, 16(2), 91-101.

Ragaller, V., Lebzien, P., Südekum, K. H., Hüther, L., Flachowsky, G. (2011). Pantothenic acid in ruminant nutrition: a review. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 95(1), 6-16.

Ravisankar, P., Reddy, A. A., Nagalakshmi, B., Koushik, O. S., Vijaya-Kumar, B., Anvith, P. S. (2015). The comprehensive review on fat soluble vitamins. IOSR Journal Of Pharmacy, 5(11), 12-28.

Santos, J. E. (2011). Nutritional management of lactating dairy cows. In: Risco, C. A., Retamal, P. M. eds. Dairy production medicine. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc, p. 33-72.

Sarwar, M., Iqbal, Z., Nisa, M. (1999). Effect of niacin on the performance of dairy cows. Int J Agri BioI, 1(1-2), 79-81.

Singh, V. P., Sanhan, N. (2011). Vitamin B12-a vital vitamin for human health a review. Am J Food Technol, 6(10), 857-63.

Suttie, J. (2004). Vitamin K. In: Fuller, M. F., Benevenga, N. J., Lall, S. P., McCracken, K. J., Omed, H. M., Axford, R, F. eds. The Encyclopedia of Farm Animal Nutrition. 1st ed. Cambridge: CABI Publishing, p. 579-82.

Wang, T, J., Pencina, M. J., Booth, S. L., et al. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease, Circulation, 117, 503-511.

Watanabe, F. (2007). Vitamin B12 sources and bioavailability. Exp Biol Med (Maywood), 232(10), 1266-74.

Watanabe, T., Nagai, Y., Taniguchi, A., Ebara, S., Kimura, S., Fukui, T. (2009). Effects of biotin deficiency on embryonic development in mice. Nutrition, 25(1), 78-84.

Whayne, T. F. (2011). Vitamin D popular cardiovascular supplement but benefit must be evaluated. International Journal of Angiology, 20, 63-71.

Zingg, J. M. (2007). Modulation of signal transduction by vitamin E. Mol Aspects Med, 28, 481-506.

ISBN: 978-625-7139-77-9