

سورة التوبة



دانشکده تربیت بدنی

پایان نامه کارشناسی ارشد فعالیت بدنی و تندرستی

تأثیر مصرف استروئید آنابولیک بولدنون و عصاره عناب همراه با هشت هفته تمرین استقامتی بر آسیب های ساختاری بافت کبد در رت های نر ویستار

نگارنده: حسین عرب چم جنگلی

استاد راهنما

جناب آقای دکتر علی حسنی دکتر

استاد مشاور

جناب آقای دکتر سید جواد ضیاءالحق

بهمن ۱۳۹۵

شماره: ۲۲,۲۳۵۲
تاریخ: ۹۵/۱۲/۱
ویرایش: -

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره ۷: صورتجلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی دوره کارشناسی ارشد

با تأییدات خداوند متعال و با استعانت از حضرت ولی عصر (عج) ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای حسین عرب چم جنگلی به شماره دانشجویی ۹۳۱۱۹۶۴ رشته فیزیولوژی ورزشی گرایش فعالیت بدنی و تندرستی تحت عنوان: تأثیر مصرف استروئید آنابولیک بولدنون و عصاره عناب همراه با هشت هفته تمرین استقامتی بر آسیب های ساختاری بافت کبد در رت های نر ویستار که در تاریخ ۱۳۹۵/۱۱/۱۳ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با درجه: <u>۱۷/۷۵</u>) امتیاز: <input type="checkbox"/>	دفاع مجدد <input type="checkbox"/>	مردود <input type="checkbox"/>
نوع تحقیق: نظری <input type="checkbox"/> عملی <input checked="" type="checkbox"/>		

۱- عالی (۲۰-۱۹)

۲- بسیار خوب (۱۸/۹۹-۱۸)

۳- خوب (۱۶-۱۷/۹۹)

۴- قابل قبول (۱۵/۹۹-۱۴)

۵- نمره کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر علی حسینی	دانشیار	
۲- استاد مشاور	دکتر سید جواد ضیاءالحق	استادیار	
۴- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی	دکتر حسن بحر العلوم	دانشیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر علی یونسیان	دانشیار	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر فرهاد غلامی	استادیار	

رئیس دانشکده:

تعهد نامه

اینجانب حسین عرب چم جنگلی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی فعالیت و تندرستی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه تأثیر مصرف استروئید آنابولیک بولدنون و عصاره عناب همراه با هشت هفته تمرین استقامتی بر آسیب های ساختاری بافت کبد در رت های نر ویستار تحت راهنمایی دکتر علی حسنی و مشاوره دکتر سید جواد ضیاءالحق متعهد می شوم .

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

حمد بی کران و سپاس بی پایان خدایی را که:

به قلم و هر آنچه می نگارد، قسم یاد می کند

**تقدیم به روح پر فروغ پدرم که یادش همواره در
دلم می درخشد**

و تقدیم به مادر مهربانم
آن دو فرشته ای که از خواسته هایشان گذشتند، سختی
ها را به جان خریدند و خود را سپر بلاي مشکلات و
ناملايمات کردند تا به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده
ام برسم

تقدیم به همسر عزیز و صبورم:
پناه و امید زندگی ام که وجودش نشانه لطف الهی در
زندگی من است.

تقدیم به برادر عزیزم:
که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بود و
وجودش مایه دلگرمی من می باشد

و تقدیم به خواهر عزیزم ، همراه همیشگی ام

تشکر و قدردانی

منت خدای را که نیکی های آفرینش را بر ما برگزید
و سپاس را به ما الهام نمود.

پایان نامه حاضر حاصل الطاف خداوند و مساعدت و
عنایت سرورانی است که در به تحقق رساندن آن مرا
یاری رساندند. لذا بر خود واجب می دانم تا مراتب
سپاس و قدر دانی خود را نسبت به این عزیزان ابراز
دارم .

بدینوسیله از اساتید راهنما و مشاور بسیار عزیز و گرانقدرم جناب آقای دکتر علی حسنی و جناب آقای دکتر سید جواد ضیاء الحق که در طول تهیه و تدوین این پایان نامه از راهنمایی های حکیمانه ایشان بسیار بهره برده ام ، کمال تشکر و امتنان را داشته و از خداوند متعال آرزوی توفیق الهی و پر فروغ بودن شمع وجود پر برکتشان را دارم .

از استاد محترم جناب آقای دکتر یحیایی که در مطالعه بافت ها مرا یاری رساندند صمیمانه سپاسگذارم و توفیق روز افزون را از خداوند منان برای ایشان مسئلت دارم .

از اساتید محترم جناب آقای دکتر علی یونسیان و جناب آقای دکتر فرهاد غلامی که بازرنگری و داوری این پایان نامه را بر عهده داشته و از راهنمایی های ایشان بسیار استفاده کردم ، صمیمانه سپاسگذارم .

و در نهایت...

از همه عزیزانی که به نحوی در انجام این مطالعه یاریگر بودند کمال سپاس را دارم .

چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر استروئید آنابولیک بولدنون همراه با هشت هفته تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب بر تغییرات ساختاری بافت کبد در رت نر ویستار است. به این منظور تعداد ۴۲ سر رت نر ویستار با سن ۸ - ۶ هفته و وزن اولیه $36/50 \pm 204/24$ گرم به عنوان نمونه آماری انتخاب و به طور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند: ۱- کنترل (بدون تمرین-بدون استروئید)، ۲- (فقط تزریق استروئید)، ۳- (تمرین استقامتی+ تزریق استروئید)، ۴- (تمرین استقامتی+ تزریق استروئید+

مصرف عصاره عناب)، ۵- (مصرف عصاره عناب+ تزریق استروئید)، ۶- شم (بدون تمرین+ روغن زیتون). بعد از ۸ هفته به روش های اخلاقی معدوم و کبد آنها بوسیله میکروسکوب نوری مورد ارزیابی مورفولوژیک قرار گرفت. یافته ها نشان داد گروه های دریافت کننده بولدنون افزایش وزن معناداری را نسبت به دیگر گروه ها نداشتند. رنگ آمیزی بخش هایی از کبد موش ها نشان داد گروه کنترل سالم بودند، اما در گروه های دریافت دارو، آسیب های کبدی از جمله پرخونی عروقی، واکوئل های چربی، التهاب و دژنراسیون مشاهده شد. آسیب ها در گروه دوم شدیدتر بود. براساس یافته ها، تمرین استقامتی و عصاره عناب قادر به جلوگیری از آسیب های کبدی ناشی از بولدنون نیستند. بنابراین ورزشکاران نباید از استروئید های آنابولیک (از جمله بولدنون) برای افزایش عملکرد، استفاده نمایند.

کلمات کلیدی: استروئید آندروژنیک، آنابولیک، بولدنون، تمرین استقامتی، آسیب کبدی.

فهرست مطالب شماره صفحه

۱	فصل اول
۲	۱-۱. مقدمه
۴	۲-۱. بیان مسئله
۶	۳-۱. اهمیت و ضرورت
۷	۴-۱. اهداف پژوهش

- ۷-۴-۱. هدف کلی تحقیق ۷
- ۸-۴-۲. اهداف اختصاصی تحقیق ۸
- ۸-۵. فرضیه های تحقیق ۸
- ۹-۶. محدودیتهای تحقیق ۹
- ۹-۷-۱. تعاریف واژه ها و اصطلاحات ۹
- ۹-۷-۱. کبد ۹
- ۹-۷-۲. پرخونی کبدی ۹
- ۹-۷-۳. التهاب سلول های کبدی ۹
- ۱۰-۷-۴. واکوئل های چربی کبدی ۱۰
- ۱۰-۷-۵. دژنراسیون سلولهای کبدی ۱۰
- ۱۰-۷-۶. موش نر ویستار ۱۰
- ۱۰-۷-۷. هورمونهای استروئیدی ۱۰
- ۱۱-۷-۸. بولدنون ۱۱
- ۱۱-۷-۹. عناب ۱۱
- ۱۱-۷-۱۰. تمرین استقامتی ۱۱
- ۱۳ فصل دوم ۱۳
- ۱۴-۲. مبانی نظری تحقیق: ۱۴
- ۱۴-۲-۱. آناتومی کبد و فیزیولوژی اعمال آن: ۱۴
- ۱۵-۲-۲. تشریح فیزیولوژیک کبد ۱۵
- ۱۶-۲-۳. فیزیولوژی کبد ۱۶
- ۱۷-۲-۴. عروق خونی کبدی ۱۷
- ۱۷-۲-۵. کبد به عنوان یک منبع ذخیره خون عمل میکند ۱۷
- ۱۷-۲-۶. کبد جریان لنف بسیار زیادی دارد ۱۷
- ۱۸-۲-۷. تاثیر افزایش فشار عروقی کبد در ایجاد آسیت ۱۸
- ۱۸-۲-۸. سیستم ماکروفاژی کبدی: عمل کبد در پاک کردن خون ۱۸
- ۱۸-۲-۹. اعمال متابولیک کبد ۱۸
- ۱۹-۲-۱-۹. متابولیسم کربوهیدراتها ۱۹
- ۱۹-۲-۲-۹. متابولیسم چربی ۱۹
- ۲۰-۲-۳-۹. متابولیسم پروتئینها ۲۰
- ۲۱-۲-۴-۹. اعمال متابولیک متفرقه کبد ۲۱
- ۲۱-۲-۹-۱-۴. ذخیره ویتامین ها ۲۱
- ۲۱-۲-۹-۲-۴. رابطه کبد با انعقاد خون ۲۱
- ۲۱-۲-۹-۳-۴. ذخیره آهن ۲۱
- ۲۱-۲-۹-۴-۴. حذف یا دفع داروها، هورمونها و سایر مواد ۲۱
- ۲۲-۱-۱۰. سیروز کبدی مقاومت در برابر جریان خون را شدیداً افزایش می دهد ۲۲
- ۲۲-۱-۱۱. ترمیم بافت کبد ۲۲

- ۲۲-۱-۲. مقدمه ای بر دستگاه غدد درون ریز: ۲۲
- ۲۳-۱-۲.۱-۱۲-۱. غدد، بافت هدف و هورمون ۲۳
- ۲۳-۱-۲.۲-۱۲-۱. تقسیم بندی هورمون ها: ۲۳
- ۲۳-۱-۲.۳-۱۲-۱. انتقال و شیوه عمل هورمون ها ۲۳
- ۲۴-۱-۲.۴-۱۲-۱. هورمون های استروئیدی و شیوه عمل ۲۴
- ۲۴-۱-۲.۱۳-۱. تستوسترون ۲۴
- ۲۴-۱-۲.۱-۱۳-۱. فیزیولوژی تستوسترون ۲۴
- ۲۵-۱-۲.۲-۱۳-۱. نقش تستوسترون ۲۵
- ۲۵-۱-۲.۱-۲-۱۳-۱. اعمال تستوسترون در دوران تکامل جنینی ۲۵
- ۲۶-۱-۲.۲-۲-۱۳-۱. اثر بر روی پایین آمدن بیضه ها ۲۶
- ۲۶-۱-۲.۳-۲-۱۳-۱. اثر تستوسترون روی پیدایش صفات اولیه و ثانویه جنسی ۲۶
- ۲۶-۱-۲.۴-۲-۱۳-۱. اثر بر روی توزیع مو در بدن ۲۶
- ۲۷-۱-۲.۵-۲-۱۳-۱. طاسی ۲۷
- ۲۷-۱-۲.۶-۲-۱۳-۱. اثر بر روی صدا ۲۷
- ۲۷-۱-۲.۷-۲-۱۳-۱. اثر بر روی پوست و پیدایش آکنه ۲۷
- ۲۷-۱-۲.۸-۲-۱۳-۱. اثر بر روی تشکیل پروتئین ها و رشد عضلانی ۲۷
- ۲۸-۱-۲.۹-۲-۱۳-۱. اثر بر روی رشد استخوانی و احتباس کلسیم ۲۸
- ۲۸-۱-۲.۱۰-۲-۱۳-۱. اثرات ویژه تستوسترون بر روی لگن ۲۸
- ۲۹-۱-۲.۱۱-۲-۱۳-۱. اثر بر روی گلبول های قرمز خون ۲۹
- ۲۹-۱-۲.۳-۱۳-۱. بیوسنتز و متابولیسم تستوسترون ۲۹
- ۲۹-۱-۲.۴-۱۳-۱. کنترل و تنظیم تستوسترون توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی ۲۹
- ۳۰-۱-۲.۵-۱۳-۱. ورزش و تستوسترون ۳۰
- ۳۱-۱-۲.۱۴-۱. استروئید های آندروژنیک - آنابولیک: ۳۱
- ۳۱-۱-۲.۱-۱۴-۱. تاریخچه ۳۱
- ۳۲-۱-۲.۲-۱۴-۱. استروئید های آندروژنیک - آنابولیک ۳۲
- ۳۲-۱-۲.۳-۱۴-۱. جایگاه استروئیدها در علم پزشکی ۳۲
- ۳۳-۱-۲.۴-۱۴-۱. ساختار استروئیدهای آندروژنیک - آنابولیک ۳۳
- ۳۳-۱-۲.۵-۱۴-۱. نسبت تاثیر آنابولیک به آندروژن ۳۳
- ۳۳-۱-۲.۶-۱۴-۱. بولدنون (Boldenone Undecylenate) ۳۳
- ۳۵-۱-۲.۱-۶-۱۴-۱. تبدیل به هورمون استروژن ۳۵
- ۳۶-۱-۲.۲-۶-۱۴-۱. عوارض آندروژنی ۳۶
- ۳۶-۱-۲.۳-۶-۱۴-۱. مهار ترشح طبیعی تستوسترون ۳۶
- ۳۶-۱-۲.۴-۶-۱۴-۱. تاثیر منفی بر کبد: ۳۶
- ۳۸-۲-۲. پیشینه تحقیق: ۳۸
- ۳۸-۲-۲.۱-۲-۲. مطالعه بر روی انسان ۳۸
- ۳۹-۲-۲.۲-۲-۲. مطالعات حیوانی: ۳۹

۴۳	۳-۲. جمع بندی
۴۵	فصل سوم
۴۶	۱-۳. مقدمه
۴۶	۲-۳. روش تحقیق:
۴۶	۳-۳. جامعه و نمونه آماری:
۴۶	۴-۳. نمونه گیری
۴۷	۵-۳. روش اجرای تحقیق
۴۸	۶-۳. مراحل آماده سازی بافت جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری:
۴۸	۷-۳. متغیرهای تحقیق:
۴۸	۱-۷-۳. متغیرهای مستقل:
۴۹	۲-۷-۳. متغیرهای وابسته:
۴۹	۸-۳. پروتکل تمرین استقامتی:
۴۹	۹-۳. امکانات و ابزار مورد استفاده:
۵۰	۱۰-۳. روش جمع آوری اطلاعات:
۵۰	۱-۱۰-۳. اندازهگیری وزن:
۵۰	۱۱-۳. روش های آماری:
۵۱	فصل چهارم
۵۲	۱-۴. مقدمه
۵۲	۲-۴. آمار توصیفی
۵۴	۳-۴. آمار استنباطی
۵۴	۱-۳-۴. تعیین چگونگی توزیع داده ها
۵۴	۲-۳-۴. تعیین میزان اختلاف بین گروهی
۵۵	۵-۴. یافته های مربوط به فرضیه های تحقیق
۵۵	۱-۵-۴. آزمون فرضیه اول
۵۵	۲-۵-۴. آزمون فرضیه دوم
۵۶	۴-۴. نتایج مطالعات هیستوپاتولوژی
۶۲	۷-۴-۴. تفکیک تغییرات پدید آمده
۶۲	۶-۴. جمع بندی
۶۳	فصل پنجم
۶۴	۱-۵. مقدمه
۶۴	۲-۵. خلاصه تحقیق
۶۵	۳-۵. بحث و بررسی
۶۵	۱-۳-۵. تغییرات وزنی
۶۶	۲-۳-۵. مطالعه هیستوپاتولوژی
۷۰	۴-۵. نتیجه گیری کلی
۷۰	۵-۵. پیشنهادات تحقیق

- ۵-۵-۱ پیشنهادات برگرفته از تحقیق ۷۰
- ۵-۵-۲ پیشنهادات برای سایر محققین ۷۰
- منابع ۷۲

فهرست شکل ها شماره صفحه

- شکل ۱-۲. کبد ۱۴
- شکل ۲-۲. کانالیکول های صفراوی ۱۵
- شکل ۲-۳. تفاوت ساختاری بولدنون و تستوسترون ۳۳
- شکل ۲-۴. مشتقات طبیعی و مصنوعی بولدنون ۳۴
- شکل ۴-۱. یک ورید مرکزی و هیپاتوسیت های اطراف آن ۵۶
- شکل ۴-۲. الف: ارتشاح سلول های التهابی و ب: سلول های سالم ۵۷
- شکل ۴-۳. الف: آسیب سلولی و ب: سلول های سالم ۵۸
- شکل ۴-۴. الف: سلول های آسیب دیده و ب: سلول های سالم ۵۹
- شکل ۴-۵. الف: سلول های آسیب دیده و ب: سلول های سالم ۶۰
- شکل ۴-۶. الف: سلول های آسیب دیده و ب: سلول های سالم ۶۱

فهرست نمودارها شماره صفحه

- نمودار ۴-۱. میانگین وزن نمونه گیری رت ها ۵۳
- نمودار ۴-۲. میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری رت ها ۵۴

فهرست جداول شماره صفحه

- جدول ۳-۲. تمرین استقامتی ۴۹
- جدول ۴-۱. میانگین وزن اولیه رت ها و وزن نمونه گیری ۵۲
- جدول ۴-۲. میانگین نسبت وزن بافت کبد به وزن نمونه گیری رت ها ۵۳
- جدول ۴-۳. آزمون نرمال بودن تمام گروه ها ۵۴
- جدول ۴-۴. اختلاف میانگین های بین گروهی وزن نمونه گیری ۵۵
- جدول ۴-۵. اختلاف میانگین های بین گروهی نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری ۵۵

جدول ۴-۶. نتایج آزمون LSD..... ۵۶

جدول ۴-۷. تفکیک و درجه بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت کبد: ۶۲

فصل اول

کلیات تحقیق

۱-۱. مقدمه

امروزه مصرف مواد مختلف نیروزا جهت افزایش عملکرد ورزشی یک مشکل بزرگ در سراسر دنیا محسوب می شود و علاقه به مصرف این مواد در سطح بین المللی در حال افزایش است. البته این تنها ورزشکاران حرفه ای نیستند که از مواد نیروزا به منظور افزایش عملکرد استفاده می کنند، بلکه ورزشکاران تفریحی، غیر ورزشکاران و حتی دانش آموزان نیز از این مواد استفاده می نمایند. (۱)

استفاده از داروهای استروئیدی، در میان جوانان به ویژه ورزشکاران با هدف تقویت عضلات و بالا بردن توانائی جسمی شیوع پیدا کرده است. این داروها در بدن دارای دو اثر آندروژنی و آنابولیکی می باشند و ورزشکاران به دلیل اثر آنابولیکی آنها، جهت بهبود و پیشرفت کارآیی ورزشی خود از آنها استفاده می کنند. (۲)

طبق گزارشات منتشر شده از آزمایشگاه های معتبر کمیته بین المللی المپیک استروئیدها فراوان ترین ماده تشخیص داده شده از کل نمونه های مثبت دوپینگ هستند (۳). برای اولین بار، بوژ در سال ۱۹۳۹ اظهار کرد تزریق تستوسترون و مشتقات آن ممکن است عملکرد ورزشکاران را افزایش دهد. استروئیدهای آندروژنیک - آنابولیک ترکیباتی مشتق شده از تستوسترون، هورمون اصلی مردانه می باشند (۴). این هورمونها در اواخر سال ۱۹۳۰ برای درمان هیپوگنادیسم و تحلیل رفتگی شدید به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفتند (۵). هورمونهای استروئید آنابولیک اغلب از سوی ورزشکاران به عنوان داروی آنابولیک به منظور بهبود عملکرد ورزشی مورد سوء مصرف قرار می گیرند (۶). از لحاظ فیزیولوژیکی مصرف این داروها موجب افزایش توده عضلات اسکلتی، سنتز پروتئین و بهبود اندازه عضله، توده بدن و قدرت می شود. علاوه بر این، تستوسترون و مشتقات مصنوعی آن به بلوغ و گسترش صفات ثانویه جنسی مردانه منجر می شوند (۷).

استفاده از این داروها به سرعت در حال گسترش است، به طوری که پس از جنگ جهانی دوم، ورزشکاران آشکارا از هورمونهای استروئید آنابولیک برای افزایش عملکرد استفاده میکردند (۴). در سال ۱۹۳۵ تأثیرات مثبت آندروژن بر روی آنابولیسم پروتئین به اثبات رسید و تقریباً از سال ۱۹۵۰ به بعد ورزشکاران رشته های قدرتی بالاخص وزنه برداران از این دارو ها به امید بهبود عملکرد ورزشی و افزایش قدرت استفاده نمودند. دسته استروئیدهای آنابولیک در سال ۱۹۷۴ به لیست داروهای ممنوعه کمیته بین المللی المپیک اضافه شدند. (۱)

در ساخت داروهای استروئید آنابولیک سعی شده است تا تأثیرات آندروژنیک و آنابولیک آنها از یکدیگر جدا شود، به نحوی که اثرات جانبی آندروژنیک آنها در حداقل و اثرات آنابولیک آنها در

حداکثر قرارگیرد. البته جداسازی اثرات آنابولیک و آندروژنیک این داروها به طور کامل غیر ممکن است. در نتیجه تمامی این داروها دارای خاصیت آندروژنیک هستند. (۱).

مهمترین فرم آنها به صورت استروئیدهای آنابولیک ۱۷-آلفایی است که در مقادیر زیاد توسط ورزشکاران مرد، بدنسازان و نوجوانان مورد سوء استفاده قرار میگیرد (۸ و ۴) این گروه شامل بولدنون^۱، ميبولرون^۲، استانوزولول^۳، ترنبولون^۴ و دیگر استرها و ایزومرهای آنهاست. (۹).

از آن جایی که عوارض و اثرات جانبی آندروژن ها شامل آکنه، رویش موهای صورت، خشونت و تغییر صدا، طاسی با الگوی مردانه، تغییر در تمایلات جنسی و آتروفی بیضه ها می گردد اثر آن بر روی جنس مؤنث در صورتی که تجویز آن باعث ترشح گنادوتروپین ها شود، سیکل های قاعدگی را نامنظم می سازد. (۱)

به دنبال افزایش سوء استفاده درازمدت از استروئیدهای آنابولیک، نگرانی ها برای آثار مضر آنها افزایش یافته است. عمده نگرانی در افرادی که از استروئیدهای آندروژنیک - آنابولیک استفاده میکنند، مربوط به تأثیرات آنها روی کبد، قلب و عروق، کلیه ها، سیستم هورمونی، تولیدمثل و وضعیت روانی است. (۱۰، ۱۱، ۱۲).

تحقیقات متعددی که به ارزیابی آگاهی مصرف کنندگان این گونه داروها در مورد تأثیرات و عوارض جانبی این داروها پرداخته اند، نشان داده اند که ورزشکاران در مورد مصرف این داروها به اندازه کافی اطلاع نداشته و در انتخاب داروها کمتر دقت می کنند. (۱)

پزشکان نگرانی خود را غالباً اثرات جانبی این داروها روی کبد عنوان کرده اند زیرا کبد جایگاه اولیه سم زدایی هورمون های استروئیدی می باشد (۱).

با توجه به مصرف گسترده این داروها توسط ورزشکاران قدرتی و به ویژه بدنسازان و اینکه در کشور ما بدون هیچ نظارتی توسط افراد بدون صلاحیت به ورزشکاران و جوانان در سطح وسیع تجویز می شوند، محقق درصدد برآمد تا با مطالعه تأثیر بولدنون تزریقی روی تغییرات ساختاری کبد موش صحرائی نر ویستار در یک دوره هشت هفته ای به همراه تمرینات استقامتی و مصرف عصاره عناب و تعمیم نتایج به دست آمده از آن به جامعه، ورزشکاران و جوانان را با عوارض جانبی این داروها آشنا کند تا بتوانیم در جهت پیش برد و اعتلای فرهنگ ورزش و جامعه ای سالم گام برداریم.

1. 17-b-Bo
2. miboleron
3. Stanozolol
4. Trenbolone

۲-۱. بیان مسئله

استروئیدهای آندروژنیک آنابولیک ترکیباتی مشتق شده از تستوسترون هورمون جنسی اصلی مردانه می باشند (۱۳). این هورمون‌ها در اواخر ۱۹۳۰ برای درمان هیپوگنادیسم و تحلیل رفتگی شدید بطور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفتند (۵). از لحاظ فیزیولوژیکی مصرف استروئیدهای آنابولیک- آندروژنیک باعث افزایش توده عضلانی اسکلتی (هیپرتروفی)، سنتز پروتئین و بهبود در اندازه عضلات، توده بدن و قدرت می شود. علاوه بر این، تستوسترون و مشتقات مصنوعی آن باعث بلوغ و گسترش صفات ثانویه جنسی مردانه می شوند (۷). تستوسترون در مردان به وسیله بیضه ها تولید می شود و نوعی هورمون آنابولیک نیرومند است که ساخت پروتئین و بالاگیری اسیدهای آمینه درون عضلانی را تحریک و باعث تعادل مثبت پروتئین و هایپرتروفی عضلانی می شود (۱۴). مطالعات گسترده بر روی استروئیدهای آنابولیک نشان دادند، این مواد محرک قوی تعادل نیتروژن مثبت در سگ‌ها و موش‌های عقیم می‌باشند. استروئیدهای آندروژنیک آنابولیک دارای فرم‌های مختلفی بوده و بصورت‌های مختلف از جمله خوراکی و تزریقی استفاده می شوند. استروئیدهای آندروژنیک آنابولیک را می‌توان به دو گروه عمده ۱۷-آلفا آلکیلی با گروه اتیل و یا متیل، و یا استرهای ۱۷-بتا با گروه هیدروکسیل تقسیم کرد. استروئیدهای آنابولیک ۱۷-آلفایی در دوزهای بالا توسط ورزشکاران مرد، بدنسازان و نوجوانان مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند (۱). بولدنون دارویی است که با توجه به نحوه عمل در جدول تقسیم بندی داروهای استروئید آنابولیک در گروه سوم یا ۱۷-آلفا قرار می‌گیرد (۱). بولدنون یک استروئید آنابولیک- آندروژنیک مصنوعی و تجاری می‌باشد. این استروئید بر پایه تستوسترون بوده و دارای اثرات آنابولیکی قوی و آندروژنی متوسط است (۱). بولدنون دارای نیمه عمر دارویی بالایی بوده و در تست‌های استروئیدی تا یک سال و نیم قابل مشاهده است. دلیل این امر طولانی مدت بودن متابولیسم استر آندیکیلنات متصل به استروئید می‌باشد (۱) عمده نگرانی در افرادی که از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی استفاده می‌کنند مربوط به اثرات آن بر روی کبد، قلب و عروق، سیستم تولید مثل و وضعیت روانی می باشد (۱۰، ۱۱، ۱۲). آسیب‌های کبدی گزارش شده در تحقیقات عبارتند از: ۱- سطح سرمی ترانس آمیناسیون‌های کبدی ۲- محتوای سیتوکروم‌های کبدی P_450 و 3-b-5- پراکسیداسیون چربی‌های غشای کبدی ۴- آسیب به بافت کبدی ۵- وضعیت پلوئیدی و چرخه سلولی سلول‌های کبدی در سطح داخل سلولی و نیز آسیب‌های ساختاری مانند پرخونی و خونریزی عروقی، ایجاد کانونهای آماسی یا التهاب لوبول‌ها، دژنراسیون و تغییر شکل سلولی و هسته، ایجاد واکوئل چربی در سیتوپلاسم که در تحقیقات به آنها توجه می شود. در میان موارد ذکر شده تغییرات بافتی کبدی برای تشخیص آسیب‌ها، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱).

از آنجا که بولدنون دارویی است که توسط ورزشکاران پرورش اندام در خارج از فصل و قبل از مسابقات مورد استفاده قرار می گیرد (۱۵) بنابراین می تواند به عنوان نمونه خوبی از استروئیدهای آنابولیکی مصرفی توسط ورزشکاران مورد مطالعه قرار گیرد.

علل برخی از بیماری های کبدی ناشناخته است، ولی بدون شک عوامل اکسید کننده نقش مهمی در ایجاد تغییرات پاتولوژی کبد به ویژه در کبد های سمی و الکلی دارند. بدین صورت که این ترکیب ها، با پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع، غشاهای بیولوژیکی ساختار غشاء سلولی را دچار اختلال می کنند و باعث تغییرات پاتولوژیکی می شوند. در بسیاری از مواقع مکانیسم های مهاری مختلف در بدن نمی توانند نقش حفاظتی کاملی را اعمال کنند و نیاز به ترکیب های کمکی به ویژه آنتی اکسیدان های غذایی می باشد. برخی از ترکیب های طبیعی و سنتتیک دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشند که در محافظت از کبد در مقابل عوامل مخرب نقش مهمی دارند. (۱۶)

از جمله این ترکیب های طبیعی گیاهی میتوان به عناب اشاره کرد. عناب از گذشته های دور به عنوان گیاه دارویی مصرف داشته و در کشورهای شرق آسیا از آن در درمان بیماری هایی از قبیل؛ اختلالات کبدی، کم خونی و تنگی نفس استفاده می شد. از میوه گیاه عناب ترکیبهای تری ترپنوئیدی، فلاونوئیدی و آلکالوئیدی تخلیص شده است، همچنین نوعی ترکیب فنیل گلیکوزیدی با عنوان ژوژوفنوزید نیز از میوه عناب به دست می آید. بررسی ها نشان داده است که این گیاه دارای ترکیبهای فعال بوده که اثر مهاری بر آزاد سازی هیستامین، فعال شدن سیکلو اکسیژنازهای I و II و فعالسازی کولین استراز دارند. علاوه بر این دارای اثرات سیتو توکسیستی و فعال کردن سازگاری بیولوژیکی می باشد. دانه عناب دارای مقادیر زیادی موسیلاژ، اسید مالیک، اسید سیتریک و ویتامین C و مواد قندی، مواد پروتئینی و املاح آلی است. (۱۶)

چنگ (۲۰۰۰) با تخلیص هشت نوع فلاونوئید از میوه عناب بخشی از ویژگی های دارویی آن را به خواص آنتی اکسیدانی این ترکیب ها نسبت دادند. ویلی (۲۰۰۷) در مطالعه ای، ضمن بیان برخی از خواص دارویی وسیعی که عناب در طب سنتی و مدرن چین دارد، بیان نمود که وجود نوعی پروتئوگلیکان در میوه این گیاه نقش مهمی در خواص دارویی آن دارد. (۱۶)

اجرای فعالیت هوازی و افزایش مصرف اکسیژن به دنبال آن، باعث پراکندگی مولکولها و گونه های مختلف اکسیژن در بدن می شود. گونه های اکسیژن فعال مانند رادیکال های آزاد به مولکولهای مشتق از اکسیژن معمولی گفته می شود که فعال بوده و یا به آسانی به گونه های فعال تبدیل خواهند شد. تولید گونه های اکسیژن فعال، سبب بروز استرس اکسایشی شده و با ایجاد اختلال در موازنه اکسیدانت ها و آنتی اکسیدانت ها، اثرات مخربی را در سلولها به وجود می آورد و این در حالی است

که آنزیم های آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتیون پراکسیداز (GPX)، به عنوان عوامل مداخله گر، برای جلوگیری از بروز واکنش های زنجیره های رادیکال های آزاد، وارد عمل شده و در تعدیل فشار اکسایشی نقش مؤثری ایفا می کنند. اگرچه، فعالیتهای ورزشی از یک سو با افزایش فشار اکسایشی، احتمال تشکیل رادیکال های آزاد مضر را افزایش می دهند، اما از طرف دیگر با القای آنزیم های ضد اکسایشی، سبب کاهش رادیکال های آزاد نیز می شوند. (۱۷) برخی پژوهش ها اینگونه نشان داده اند که تمرینات کوتاه مدت شدید ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) را کاهش می دهند. (۱۸). محققان مشاهده کرده اند که تمرینات شدید، فشار اکسایشی را در هر دو جنس افزایش می دهند. (۱۹) در عین حال مطالعات دیگر نشان داده اند که تمرین استقامتی و سازگاری با تمرینات سبک و هوازی، باعث کاهش معنی داری در فشار اکسایشی عضلات اسکلتی می شود و میزان آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند CAT و GPX را بالا می برد (۲۰ و ۲۱).

اگونووسکی در تحقیق خود گزارش کرد که تمرینات منظم باعث کاهش تولید گونه های اکسیژن فعال در بافت کبد می شوند. (۲۲)

با توجه به موارد ذکر شده و اینکه تاکنون تحقیق دقیقی روی آسیب های کبدی ناشی از مصرف هورمون های استروئیدی همراه با تمرین استقامتی و مصرف موادی با خاصیت آنتی اکسیدانی نظیر عصاره عناب در شرایط یکسان تمرینی و تغذیه ای انجام نگرفته است، محقق در صدد برآمد تا تأثیر مصرف استروئید بولدنون به همراه تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب را روی تغییرات ساختاری کبد در رت های نر ویستار در یک دوره ۸ هفته ای بررسی نماید.

۳-۱. اهمیت و ضرورت

تستوسترون مهم ترین آندروژن تولید شده در بدن انسان توسط بیضه است. تستوسترون و مشتقات آن به منظور استفاده از تاثیرات آنابولیک آنها و همچنین درمان جایگزینی در کمبود تستوسترون بکار رفته اند (۱). مصرف استروئیدهای آنابولیک آندروژنی باعث افزایش توده عضلانی اسکلتی (هیپرتروفی) و سنتز پروتئین می شود. هیچگونه شواهد علمی قاطع مبنی بر اینکه استفاده مقادیر زیاد از استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک بتواند عملکرد ورزشی را بهتر یا بدتر کند در دست نیست (۲۳).

هورمون های استروئید آنابولیک در درمان بیماری های مختلف استفاده می شوند و اغلب از سوی ورزشکاران به عنوان یک داروی آنابولیک برای بهبود عملکرد ورزشی مورد سوء استفاده قرار می گیرند (۲۴ و ۲۵). در اعلامیه رسمی کمیته بین المللی المپیک آمده است که مصرف استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک اعم از اینکه در بدن تولید شوند یا مطلقاً مصنوعی باشند، دوپینگ محسوب می شود. میزان آثار جانبی معمولاً بستگی به مقدار و مدت مصرف آن دارد (۲۶). مصرف مقادیر زیاد استروئیدهای

آنابولیک-آندروژنیک بالقوه خطرناک است و سلامتی مصرف کننده را به خطر می اندازد (۲۷). پزشکان نگرانی خود را غالباً اثرات جانبی این داروها بر روی دستگاه‌های با سلول‌های پارانشیمی مانند کبد و طحال عنوان کرده‌اند. افرادی که بیماری کبد یا نارسایی کلیوی دارند به هیچ عنوان نباید خود را درگیر مصرف و یا آزمایش‌های استروئیدها نمایند (۲۳). استفاده از استروئیدهای آنابولیک - آندروژنیک در افراد سالم و تندرست زیر ۵۰ سال در مقادیر درمانی مورد تأیید پزشکی غالباً سبب بهبود مهمی در قدرت، استقامت هوازی، توده عضلانی بدون چربی یا وزن نمی گردد (۲۸). استفاده طولانی مدت استروئیدهای آنابولیک سبب انباشت این داروها در کبد شده و به سمی شدن کبد یا هپاتیت شیمیایی در مصرف کنندگان منجر می شود. پاره ای از این اختلال‌ها ظاهراً با قطع دارو برگشت پذیر است، ولی دیگر تغییرات مانند ساختاری برگشت ناپذیرند. (۱۶ و ۱۷). ساختمان این داروها از نظر شیمیایی چنان می‌باشد که ضمن کاهش دادن خواص آندروژنی (تولید صفات ثانویه جنسی مردانه) به خواص آنابولیکی (سنتز پروتئین) کمک می‌کنند. لازم به ذکر است محققین تابحال به نتایج مبهمی در زمینه اثرات این داروها دست یافته‌اند (۲۳). بولدنون دارویی است که از لحاظ شیمیایی شبیه به تستوسترون بوده اما در بدن بصورت طبیعی تولید نمی‌شود بنابراین استروئیدهای آنابولیک-آندروژنی مصنوعی خوانده می‌شوند. بولدنون یک استروئید آنابولیکی قوی با خاصیت آندروژن متوسط به شمار می‌رود (۲۹). با توجه به عوارض و مشکلات این داروها به ویژه اینکه در کشور ما بدون هیچ نظارتی و توسط افراد بدون صلاحیت به ورزشکاران و جوانان در سطح وسیع تجویز می‌شود و اینکه تا به حال تحقیق جامعی که تأثیر تمرین استقامتی و مصرف موادی با خواص آنتی اکسیدانی نظیر عصاره عناب را روی ورزشکارانی که داروهای استروئید آنابولیک استفاده می‌کنند، مورد مطالعه قرار دهد انجام نگرفته است، ضروری به نظر می‌رسد تا به بررسی تأثیر تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب روی متابولیسم این داروها از جمله بولدنون در بافت کبد بپردازیم و جامعه و ورزشکاران را از عوارض احتمالی مصرف این نوع داروها آگاه سازیم.

۱-۴. اهداف پژوهش

۱-۴-۱. هدف کلی تحقیق

تعیین تأثیر مصرف یک دوره بولدنون، عصاره عناب و تمرین استقامتی بر نشانگرهای آسیب کبدی رت‌های نر ویستار هدف کلی این پژوهش را تشکیل می‌دهد.

۲-۴-۱. اهداف اختصاصی تحقیق

- ۱- تاثیر مصرف یک دوره استروئید آنابولیک به همراه تمرین استقامتی و عصاره عناب بر پرخونی کبدی.
- ۲- تاثیر مصرف یک دوره استروئید آنابولیک به همراه تمرین استقامتی و عصاره عناب بر التهاب سلولی بافت کبد.
- ۳- تاثیر مصرف یک دوره استروئید آنابولیک به همراه تمرین استقامتی و عصاره عناب بر واکوئل چربی سلولهای بافت کبد.
- ۴- تاثیر مصرف یک دوره استروئید آنابولیک به همراه تمرین استقامتی و عصاره عناب بر دنژنراسیون سلولی سلولهای بافت کبد.
- ۵- تاثیر مصرف یک دوره استروئید آنابولیک به همراه تمرین استقامتی و عصاره عناب بر وزن رت های نر ویستار
- ۶- تاثیر مصرف یک دوره استروئید آنابولیک به همراه تمرین استقامتی و عصاره عناب بر نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری رت های نر ویستار

۵-۱. فرضیه های تحقیق

۱. ۸ هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر میانگین وزن نمونه گیری رت های نر ویستار اثر دارد.
۲. ۸ هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری رت های نر ویستار اثر دارد.
۳. ۸ هفته تمرین استقامتی بر پر خونی کبدی، التهاب سلولی، افزایش واکوئل های چربی سیتوپلاسمی و دنژنراسیون سلول های کبدی رت های نر ویستار اثر دارد.
۴. ۸ هفته تزریق بولدنون بر پر خونی کبدی، التهاب سلولی، افزایش واکوئل های چربی سیتوپلاسمی و دنژنراسیون سلول های کبدی رت های نر ویستار اثر دارد.
۵. ۸ هفته مصرف عصاره عناب بر پر خونی کبدی، التهاب سلولی، افزایش واکوئل های چربی سیتوپلاسمی و دنژنراسیون سلول های کبدی رت های نر ویستار اثر دارد.
۶. ۸ هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر پر خونی کبدی، التهاب سلولی، افزایش واکوئل های چربی سیتوپلاسمی و دنژنراسیون سلول های کبدی رت های نر ویستار اثر دارد.

۱-۶. محدودیت‌های تحقیق

- ۱- وجود تفاوت‌های فردی و ژنتیکی در پاسخ به متابولیسم هورمون مورد نظر
- ۲- وجود تفاوت‌های فردی و ژنتیکی در پاسخ به ورزش
- ۳- وجود تفاوت‌های فردی و ژنتیکی در پاسخ به مصرف عصاره عناب

۱-۷. تعاریف واژه‌ها و اصطلاحات

۱-۷-۱. کبد

تعریف مفهومی: کبد یا جگر بزرگترین غده بدن با وزن ۱۵۰۰ گرم می باشد که از دو لوب راست و چپ تشکیل شده است. اکثر فعالیت های متابولیک، ذخیره مواد معدنی و ویتامین ها، تبدیل آمونیاک به اوره و مهمتر از همه عمل به عنوان یک صافی برای خون توسط این غده انجام می شود. در صورتی که این غده از ادامه فعالیت باز ایستد فقدان آن حداکثر در عرض ۲۴ ساعت منجر به مرگ می شود (۱).

تعریف عملیاتی: در این تحقیق کبد رت های نر نژاد ویستار جهت بررسی آسیب های ساختاری وارده در اثر مصرف استروئید آنابولیک مورد مطالعه قرار گرفت.

۱-۷-۲. پرخونی کبدی

تعریف مفهومی: یک روند غیر فعال است که به علت اختلال خروج خون از بافت ایجاد میشود. در پرخونی مزمن پارگی مویرگ ها ممکن است ایجاد کانون های خونریزی کوچک کرده و تجمع سلول های ایمنی را موجب شود (۳۰).

تعریف عملیاتی: در این تحقیق پرخونی کبدی با استفاده از میکروسکوپ نوری روی لام های تهیه شده از بافت کبد مورد بررسی قرار گرفت.

۱-۷-۳. التهاب سلول های کبدی

تعریف مفهومی: نوعی پاسخ محافظتی است که هم سبب حذف عامل آسیب سلولی شده و هم سلول ها و بافت های نکروتیک ناشی از آسیب را پاک میکند. به همین علت التهاب ارتباط نزدیکی با ترمیم دارد. در هنگام ترمیم بافت آسیب دیده توسط رژنراسیون سلول های مزانشیمی جایگزین می شود و یا نقص حاصل توسط اسکار فیبروبلاستیک پر می شود. (۳۰)

تعریف عملیاتی: در این تحقیق التهاب سلول های کبدی با استفاده از میکروسکوپ نوری روی لام های تهیه شده از بافت کبد مورد بررسی قرار گرفت.

۴-۷-۱. واکوئل های چربی کبدی

تعریف مفهومی: تولید سلول های چربی در اثر متابولیسم کلسترول و رسوب آن در کبد و تجمع و ایجاد التهاب و پرخونی بصورت مزمن و درازمدت می باشد. (۳۰)

تعریف عملیاتی: در این تحقیق واکوئل های چربی کبدی با استفاده از میکروسکوپ نوری روی لام های تهیه شده از بافت کبد مورد بررسی قرار گرفت. (۳۰)

۵-۷-۱. دژنراسیون سلولهای کبدی

تغییر آسیب شناختی پس رونده در سلول ، اجزای سلول یا بافت می باشد که در نتیجه آن ممکن است کارکرد سلول یا بافت مختل شود یا کاملاً از کار بیفتد. (۳۰)

۶-۷-۱. موش نر ویستار

تعریف مفهومی: طول عمر رت ها ۲-۳ سال می باشد و وزن بالغین حدود ۱۸۰ گرم می باشد. طول دوره بارداری آنها ۲۱-۲۳ روز می باشد. غذای مصرفی آنها روزانه ۲۰ گرم و آب مصرفی روزانه ۵۰ میلی لیتر می باشد. مناسب ترین دمای نگهداری آنها ۲۵ درجه سانتی گراد و مناسب ترین رطوبت آنها ۵۵ درصد می باشد. (۱).

تعریف عملیاتی: در این مطالعه، تعداد ۳۸ سر رت نر ویستار با سن ۸-۶ هفته و وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم به عنوان آزمودنی های این پژوهش از مرکز جهاد کشاورزی دامغان خریداری و بعد از قرنطینه و وزن کشی بصورت تصادفی به گروه های مختلف تقسیم بندی شدند.

۷-۷-۱. هورمونهای استروئیدی

تعریف مفهومی: استروئید آنابولیک ترکیبات مشتق شده از تستوسترون می باشند که جهت افزایش قدرت و استقامت در سگ سانان، اسب سانان و انسانها (ورزشکاران) از طریق افزایش در تولید پروتئین های عضلانی و مواد اولیه سازنده مرتبط با هورمونهای جنسی، مورد استفاده قرار میگیرد (۱۵). مهمترین نوع استروئید در بدن انسان کلسترول نام دارد. علاوه بر این در بدن انسان، استروئیدها بصورت هورمونهایی همچون استروژن، تستسترون، و کورتیزول دیده می شوند. استروئیدها در بدن دو نقش مهم بازی می کنند اول آنابولیک دوم اندروژنیک. آنابولیک اثراتی می باشد که باعث رشد توده عضلانی در بدن می شوند و اندروژنیک اثرات تغییرات هورمون های جنسی می باشد. استفاده

از استروئیدها هر دو اثر را روی بدن به جا می‌گذارد. به همین دلیل تمام آنها در کنار اثرات آنابولیکی قوی دارای عوارض اندروژنیکی نیز هستند. (۱)

تعریف عملیاتی: در این تحقیق از بولدنون که یکی از مشتقات مصنوعی استروئیدهای آنابولیک می باشد استفاده شد.

۸-۷-۱. بولدنون

تعریف مفهومی: بولدنون، استروئید آنابولیکی است که دارای خواص آنابولیکی بالا و اندروژنیکی متوسط می باشد (۱۵). بولدنون دارویی است که برای استفاده حیوانی ساخته شده و با توجه به نحوه عمل در جدول تقسیم بندی داروهای استروئید آنابولیک در گروه سوم یا ۱۷-آلفا قرار می‌گیرد. (۱)

تعریف عملیاتی: در این تحقیق گروه‌های دریافت کننده هورمون بولدنون، ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بولدنون حیوانی ساخت شرکت مرک آلمان را یک بار در هفته به مدت ۸ هفته به صورت تزریق عمیق عضلانی دریافت کردند.

۹-۷-۱. عناب

تعریف مفهومی: عناب از گذشته های دور به عنوان گیاه دارویی مصرف داشته و در کشورهای شرق آسیا از آن در درمان بیماری هایی از قبیل؛ اختلالات کبدی، کم خونی و تنگی نفس استفاده می شد. دانه عناب دارای مقادیر زیادی موسیلاژ، اسید مالیک، اسید سیتریک، ویتامین C و مواد قندی، مواد پروتئینی و املاح آلی است. (۱۶)

تعریف عملیاتی: در این تحقیق گروه‌های مصرف کننده عصاره عناب، ۶۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره عناب را سه بار در هفته به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی دریافت کردند (۳۱). عصاره عناب به مقدار ذکر شده با آب آشامیدنی حیوانات مخلوط شده و در ظروف آب آنها قرار داده شد.

۱۰-۷-۱. تمرین استقامتی

تعریف مفهومی: اجرای فعالیت هوازی و افزایش مصرف اکسیژن به دنبال آن، باعث پراکندگی مولکولها و گونه های مختلف اکسیژن در بدن می شود. اگرچه، فعالیت های ورزشی از یک سو با افزایش فشار اکسایشی، احتمال تشکیل رادیکال های آزاد مضر را افزایش می دهند، اما از طرف دیگر با القای آنزیم های ضد اکسایشی، سبب کاهش رادیکال های آزاد نیز می شوند (۱۷). مطالعات نشان داده اند که تمرین استقامتی و سازگاری با تمرینات سبک و هوازی، باعث کاهش معنی داری در فشار

اکسایشی عضلات اسکلتی می شود و میزان آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند CAT و GPX را بالا می برد. (۲۰ و ۲۱)

اگونووسکی در تحقیق خود گزارش کرد که تمرینات منظم باعث کاهش تولید گونه های اکسیژن فعال در بافت کبد می شوند. (۲۲)

تعریف مفهومی: در این تحقیق تمرینات استقامتی به مدت ۸ هفته و بر روی نوارگردان مخصوص در آزمایشگاه حیوانات انجام شد. تمرینات در آغاز شامل ۳ روز در هفته، هر روز ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه و در پایان دوره، هر جلسه تمرین ۶۰ دقیقه روی تردمیل جوندگان (ساخت ایران) و با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه (معادل ۷۰ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) بود. (۳۱)

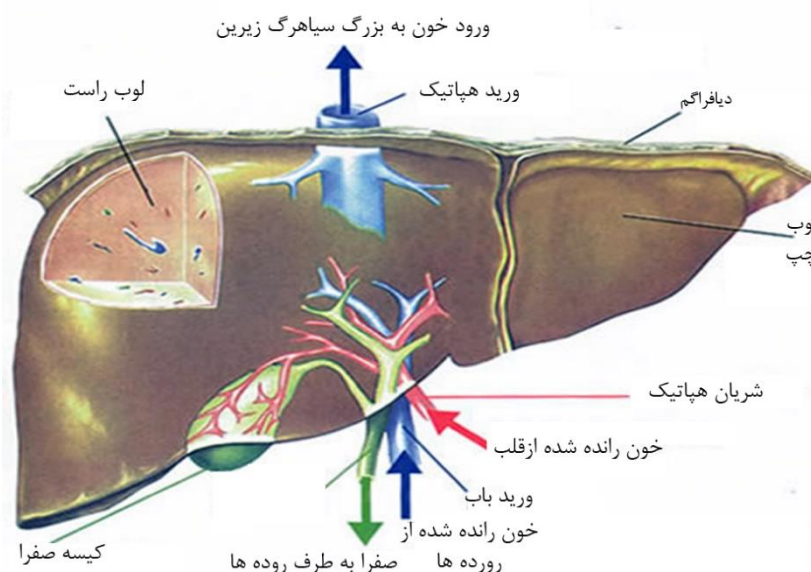
فصل دوم

ادبیات و پیشینه تحقیق

۲-۱. مبانی نظری تحقیق:

۱-۱-۲. آناتومی کبد و فیزیولوژی اعمال آن:

جگر یا کبد بزرگترین غده بدن است و ۲ درصد از کل وزن بدن به آن اختصاص دارد که در یک مرد بالغ متوسط، حدود ۱/۵ کیلوگرم می شود. (۳۳) رنگ آن در حالت تازه قرمز تیره یا قهوه ای متمایل به قرمز بوده و به خوبی با عروق خونی حمایت شده است. (۳۴). کبد از لحاظ آناتومی در جایی قرار گرفته است که بین محل جذب مواد از روده و گردش خون سیستمی است و نیز از لحاظ فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی دارای انواع متعددی از آنزیم های متابولیزه کننده است؛ در نتیجه کبد به عنوان مهم ترین اندام در متابولیسم و حذف مواد خارجی عمل می کند. (۳۵). کبد خون سیلیاک و خون لوله گوارش را از طریق ورید پورت دریافت می کند. خون وریدی آن به ورید اجوف تحتانی وارد می شود. تمام مواد جذب شده از روده به استثنای چربی که بیشتر توسط سیستم لنفاوی منتقل می گردد به کبد وارد می شوند. علاوه بر مواد هضم و جذب شده که در کبد تلفیق شده و ذخیره می گردد خون ورید پورت مواد سمی مختلفی را به کبد می آورد که در آنجا یا خنثی شده و یا بوسیله کبد دفع می شوند. محل ورود ورید پورت و شریان کبدی به کبد و محل خروج مجاری کبدی (صفراوی) از کبد ناحیه ای به نام ناف کبد است که یک شیار عرضی در سطح تحتانی کبد است. بقیه کبد توسط کپسولی همبندی لیفی به نام کپسول گلیسون پوشیده شده و از آن تیغه های نازکی در محل ناف به کبد وارد شده و آن را به لوبها و لوبولها تقسیم می کند. (۱)(شکل ۱-۲).

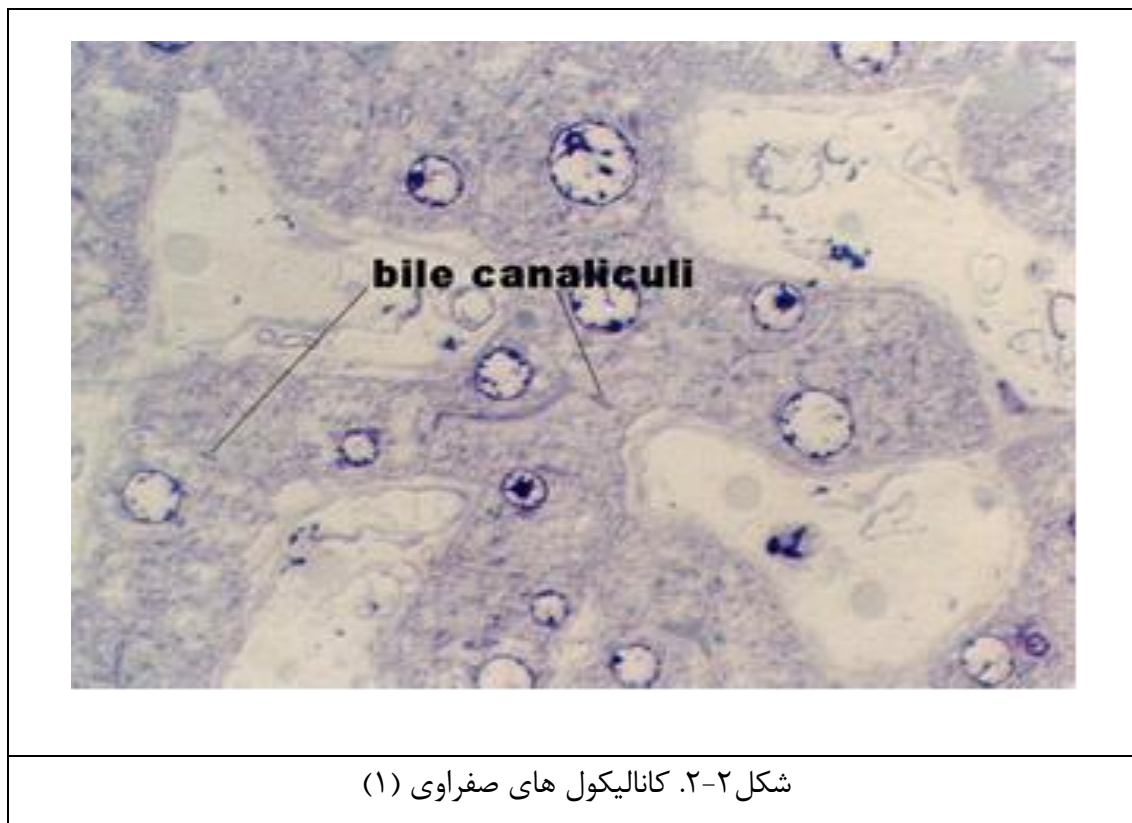


شکل ۱-۲: کبد (۱)

۲-۱-۲. تشریح فیزیولوژیک کبد

واحد اصلی عملکردی کبد لبول کبدی است. لبول کبدی حول یک ورید مرکزی سازمان می یابد که به ورید های کبدی و سپس به ورید اجوف تخلیه می شود. هر لبول به طور عمده خود شامل تعداد زیادی صفحه های سلولی کبدی است که همانند پره های چرخ از ورید مرکزی به محیط می روند. به طور معمول هر صفحه کبدی به اندازه دو سلول ضخامت دارد و بین سلولهای مجاور هم مجاری کوچک صفراوی واقع شده اند که به مجاری صفراوی در دیواره فیبروزی جدا کننده لبول های کبدی مجاور تخلیه می شوند. (۳۳)

پارانشیم کبد از توده های سلولهای اپی تلیال (هپاتوسیتها) به شکل صفحات پیوند شده به هم و منشعب از یکدیگر که یک شبکه سه بعدی می سازند، تشکیل شده است. بین صفحات سلولی عروق خونی سینوزوئیدی قرار دارند و از این لحاظ ساختمان کبد شبیه غدد اندوکراین است. در ساختمان کبد همچنین مناطقی به نام فضا یا کانال پورت وجود دارد که محتوی یک شاخه از ورید پورت، یک شاخه از شریان کبدی و یک مجرای صفراوی و اغلب یک رگ لنفاوی است و مجموعاً درون مقدار کمی بافت همبند قرار دارند. هر طناب سلولی از یک تا دو ردیف سلول کبدی تشکیل شده و بین آنها مجاری ظریفی به نام کانالیکول های صفراوی وجود دارند که ترشحات خود را در محیط لبول به مجاری صفراوی می ریزند. این کانالیکول های صفراوی فضاهای ساده ای بین سلولهای رتیکولر اندوتلیال پوشیده شده و سلولها درون شبکه ای از الیاف رتیکولر ظریف قرار دارند (شکل ۲-۲). (۱).



شکل ۲-۲. کانالیکول های صفراوی (۱)

۳-۱-۲. فیزیولوژی کبد

کبد وظایف زیادی بر عهده دارد که بسیاری از آنها با یکدیگر در ارتباط هستند. این ارتباط در بیماری‌های کبدی بهتر به چشم می‌خورد، زیرا بسیاری از وظایف کبد هم زمان مختل می‌شود. کبد یک نیروگاه پروسه کننده بیوشیمیایی بالقوه است و به طور تقریبی عهده دار بیش از ۵۰۰ عملکرد می‌باشد. از جمله آنها می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد (۳۳):

- ۱- تولید صفرا که برای جذب کامل چربی مورد نیاز می‌باشد
- ۲- تبدیل پروتئین به کربوهیدرات و چربی به عناصر دیگر
- ۳- متابولیزه کردن داروها و الکل
- ۴- تفکیک سموم از داخل خون
- ۵- تولید فاکتور انعقاد خون
- ۶- ذخیره مواد مغذی مانند ویتامین‌های محلول در چربی مثل ویتامین‌های E, D, A, K و ویتامین B۱۲ و گلیکوژن.

۷) حفظ و تثبیت سطح گلوکز خون به وسیله تجزیه گلیکوژن و فرستادن آن به شکل گلوکز به داخل جریان خون

۸) ساخت فاکتورهای ایمنی سیستم ایمنی بدن.

۴-۱-۲. عروق خونی کبدی

کبد دارای جریان خون زیاد و مقاومت عروقی کم است. حدود ۱۰۵۰ میلی لیتر خون در هر دقیقه از ورید پورت و ۳۰۰ میلی لیتر دیگر نیز از شریان کبدی، به درون سینوزئیدهای کبدی جریان می‌یابد که در کل به طور متوسط حدود ۱۳۵۰ میلی لیتر در دقیقه می‌شود. این مقدار حدوداً با ۲۷ درصد برون ده قلبی در حال استراحت برابر است. فشار در ورید پورت که وارد کبد می‌شود، به طور متوسط تقریباً ۹ میلی‌متر جیوه و در ورید کبدی که به ورید اجوف منتهی می‌شود، صفر میلی‌متر جیوه است. این اختلاف فشار اندک یعنی فقط ۹ میلی‌متر جیوه نشان می‌دهد، مقاومت در برابر جریان خون از سینوزئیدهای کبدی به طور طبیعی بسیار پایین است. بویژه زمانی که می‌بینیم حدود ۱۳۵۰ میلی لیتر خون در هر دقیقه از این راه عبور می‌کند. (۳۳)

۵-۱-۲. کبد به عنوان یک منبع ذخیره خون عمل می‌کند

از آنجایی که کبد یک اندام قابل اتساع است، مقادیر زیادی خون می‌تواند در رگ‌های خونی آن انبار شود. مقدار طبیعی حجم خون کبد، یعنی خون موجود در وریدها و سینوس‌های کبدی ۴۵۰ میلی-لیتر یا تقریباً ۱۰ درصد حجم کل خون است. هنگامی که فشار زیاد در دهلیز راست خون را به کبد پس زده و موجب اتساع کبد می‌شود گاهی حدود نیم تا یک لیتر خون اضافی در وریدها و سینوس‌های کبدی ذخیره می‌شود. این امر بویژه در نارسایی قلبی همراه با احتقان محیطی رخ می‌دهد. به این ترتیب کبد در واقع یک اندام وریدی قابل اتساع بزرگ است که در موارد زیاد بودن حجم خون به عنوان یک مخزن خونی با ارزش عمل می‌کند و در مواقع کاهش حجم خون قادر به تامین خون اضافی است. (۳۳)

۶-۱-۲. کبد جریان لنف بسیار زیادی دارد

از آنجا که منافذ سینوزئیدهای کبدی بسیار نفوذ پذیرند، هم مایع و هم پروتئین‌ها به آسانی وارد فضاهای دیس می‌شوند، لذا لنف خروجی از کبد دارای پروتئین با غلظت حدود ۶ گرم در دسی لیتر است که اندکی کمتر از غلظت پروتئین‌های پلاسما است. همچنین نفوذ پذیری فوق العاده زیاد اپی

تلیوم سینوزوئید های کبدی، اجازه تشکیل مقدار زیادی لنف را می دهد که حدود نیمی از لنف بدن را در شرایط استراحت شامل می شود (۳۳)

۷-۱-۲. تاثیر افزایش فشار عروقی کبد در ایجاد آسیت^۵

اگر فشار در ورید های کبد تنها ۳ تا ۷ میلی متر جیوه از مقدار طبیعی بالاتر رود مقدار زیادی مایع از طریق سطح خارجی کپسول کبد به داخل حفره شکمی نشت می کند. این مایع تقریباً پلاسمای خالص بوده و غلظت پروتئین آن ۸۰ تا ۹۰ درصد پروتئین پلاسمای طبیعی است. در فشارهای ۱۰ تا ۱۵ میلیمتر جیوه ورید اجوف میزان جریان لنف کبدی تا ۲۰ برابر مقدار طبیعی افزایش می یابد و تجمع مایع آزاد در حفره شکمی به آسیت می انجامد. همچنین انسداد جریان خون ورید باب در داخل کبد نیز موجب بالا رفتن شدید فشار مویرگی در سراسر سیستم عروقی بابی شده و منجر به ادم دیواره روده، نشت مایع به حفره شکمی و آسیت می شود (۳۳).

۸-۱-۲. سیستم ماکروفاژی کبدی: عمل کبد در پاک کردن خون

خونی که از مویرگ های روده عبور می کند تعداد زیادی باکتری از روده ها جذب می کند. به طوری که در کشت نمونه ای از خون ورید باب قبل از ورود به کبد تقریباً همیشه باسیل های کولون رشد می کنند، در حالی که رشد آنها در کشت نمونه ای از خون گردش سیستمیک فوق العاده نادر است. مطالعه عمل سلول های کوپفر^۶ به وسیله فیلم برداری مخصوص با سرعت زیاد نشان داده هنگامی که یک باکتری بطور لحظه ای با یک سلول کوپفر تماس پیدا می کند، باکتری در کمتر از یک صدم ثانیه از جدار سلول کوپفر گذشته و به طور دائمی در داخل سلول جای می گیرد تا هضم شود. تنها کمتر از یک درصد باکتری ها موفق به عبور از کبد می شوند (۳۳).

۹-۱-۲. اعمال متابولیک کبد

کبد یک منبع بزرگ از سلول های با سرعت متابولیسم بسیار بالاست که سوپسترا و انرژی را در مسیر- های متابولیک مختلف به جریان می اندازند، می باشد. این سلول ها مواد متعددی را می سازند که به سایر نواحی بدن حمل می شوند و انواع زیادی از سایر اعمال متابولیک را انجام می دهند. بنابر این توصیف واکنش های متابولیک در کبد بسیار مهم می باشد. (۳۳)

۱. در فشار ۱۰ تا ۱۵ میلی متر جیوه ورید اجوف، جریان لنف کبدی تا ۲۰ برابر حالت طبیعی افزایش می یابد و تعریق سطح کبد چنان زیاد می شود که مقدار زیادی مایع آزاد در حفره شکم جمع می گردد. این حالت آسیت (Ascites) نام دارد. (۳۳)
 ۲. ماکروفاژ های مستقر در سینوزوئید های کبد می باشند که باکتری ها و سایر مواد خارجی را در خون سینوس کبدی فاگوسیت می کنند. (۳۳)

۱-۹-۱-۲. متابولیسم کربوهیدرات‌ها

وظایف کبد در متابولیسم کربوهیدرات‌ها عبارتند از :

- ذخیره گلیکوژن
- تبدیل گالاکتوز و فروکتوز به گلوکز
- گلوکونئوزن
- تشکیل تعدادی ترکیبات شیمیایی مهم از فراورده های واسطه ای متابولیسم کربوهیدرات ها. (۳۳)

کبد برای حفظ غلظت گلوکز خون در حد طبیعی اهمیت دارد. ذخیره کردن گلیکوژن به کبد امکان می دهد تا گلوکز مازاد را از خون گرفته و ذخیره کند، سپس هنگامی که غلظت گلوکز خون بیش از حد سقوط می کند آن را به خون باز گرداند. این فرآیند را فعالیت بافر کننده گلوکز توسط کبد می نامند. به عنوان مثال در شخصی که کبدش فاقد این فعالیت است بلافاصله بعد از صرف یک غذای محتوی مقادیر زیاد کربوهیدرات، غلظت گلوکز خون تا حدود سه برابر شخص طبیعی بالا می رود. گلوکونئوزن در کبد نیز در حفظ غلظت گلوکز خون در حد طبیعی اهمیت دارد زیرا گلوکونئوزن فقط هنگامی که غلظت گلوکز خون به زیر حد طبیعی سقوط کند رخ می دهد. (۳۳)

۲-۹-۱-۲. متابولیسم چربی

اگر چه متابولیسم چربی می تواند در بیشتر سلول های بدن انجام شود بعضی از جنبه های متابولیسم چربی بطور عمده در کبد به انجام می رسد. اعمال ویژه کبد در متابولیسم چربی عبارتند از:

۱- سرعت زیاد اکسیداسیون اسیدهای چرب برای تامین انرژی سایر اعمال بدن

۲- تشکیل قسمت اعظم لیپوپروتئین ها

۳- سنتز مقادیر زیاد کلسترول و فسفولیپید ها

۴- تبدیل مقادیر اضافی کربوهیدرات ها و پروتئین ها به چربی (۳۳).

برای آزاد کردن انرژی از چربی های خنثی، چربی نخست به گلیسرول و اسید های چرب تجزیه می شود و آنگاه با بتا اکسیداسیون به استیل کوآنزیم آ تبدیل شده که می تواند وارد سیکل اسید سیتریک شود و اکسیده گردد. مقادیر اضافی استیل کوآنزیم آ به اسید استواستیک تبدیل شده که از سلول های کبدی وارد مایعات خارج سلولی می شود، سپس به سراسر بدن انتقال می یابد و در آنجا مجدداً به استیل کوآنزیم آ تبدیل و اکسیده می گردد. کبد از این راه ها مسئول بخش عمده ای از متابولیسم چربی ها است (۳۳).

حدود هشتاد درصد کلسترول سنتز شده در کبد به املاح صفراوی تبدیل و به داخل صفرا ترشح می شوند. باقیمانده کلسترول در لیپوپروتئین ها توسط خون به سلول های بافتی در سراسر بدن حمل می شوند. کلسترول و فسفولیپید ها برای تشکیل غشاء ساختمان های داخل سلولی و مواد شیمیایی متعدد مشتق از آن ها به مصرف می رسند. چربی ساخته شده در کبد، در لیپوپروتئین ها به بافت چربی انتقال می یابد، تا در آنجا ذخیره گردد (۳۳).

۳-۹-۱-۲. متابولیسم پروتئین ها

اگر کبد در متابولیسم پروتئین ها وظایف خود را انجام ندهد فرد بیش از چند روز زنده نخواهد ماند. مهم ترین اعمال کبد در متابولیسم پروتئین ها عبارتند از: ۱- دامیناسیون اسید های آمینه ۲- تشکیل اوره برای حذف آمونیاک از مایعات بدن ۳- تشکیل پروتئین های پلازما ۴- تبدیل اسیدهای آمینه مختلف به یکدیگر و ساخت مواد دیگر از اسیدهای آمینه. قبل از اینکه اسیدهای آمینه بتوانند برای انرژی به مصرف برسند یا قبل از اینکه بتوانند به کربوهیدرات ها یا چربی ها تبدیل شوند لازم است که نخست دامینه شوند. دامیناسیون به میزان اندک می تواند در سایر بافت های بدن بویژه در کلیه ها انجام شود اما نسبت درصد دامیناسیون در خارج از کبد آنقدر ناچیز است که تقریباً هیچ گونه اهمیتی ندارد. تشکیل اوره به وسیله کبد آمونیاک را از مایعات بدن خارج می کند. بنابراین در غیاب این عمل کبد غلظت آمونیاک پلازما به سرعت بالا می رود و منجر به اغمای کبدی و مرگ می شود. کلیه پروتئین های پلازما به جز قسمتی از گاماگلوبولین ها به وسیله سلول های کبدی تشکیل می شوند. کبد می تواند پروتئین های پلازما را حداکثر به میزان ۱۵ تا ۵۰ گرم در روز تولید کند. بنابراین به دنبال از دست رفتن نیمی از پروتئین های پلازما از بدن این پروتئین ها می توانند در طی یک تا دو هفته تامین شوند. یکی از مهم ترین اعمال کبد توانایی آن برای سنتز بعضی از اسیدهای آمینه، از جمله اسیدهای آمینه غیر ضروری و همچنین سنتز سایر ترکیبات شیمیایی مهم از اسیدهای آمینه است (۳۳).

۴-۹-۱-۲. اعمال متابولیک متفرقه کبد

۴-۹-۱-۲-۱. ذخیره ویتامین ها

کبد دارای یک تمایل ذاتی شدید برای ذخیره کردن ویتامین ها است. ویتامین A با بیشترین مقدار در کبد ذخیره می شود اما مقادیر زیاد ویتامین D و B12 نیز به طور طبیعی در کبد ذخیره می شوند.

ویتامین A ذخیره به مدت ۱۰ ماه از کمبود ویتامین A جلوگیری می کند. ویتامین D ذخیره نیز می تواند، از کمبود آن به مدت ۳ تا ۴ ماه جلوگیری کند. همچنین ذخایر ویتامین B12 از کمبود آن به مدت لااقل یک و شاید چندین سال جلوگیری می کند (۳۳).

۴-۹-۱-۲-۲. رابطه کبد با انعقاد خون

کبد قسمت زیادی از مواد مورد استفاده در روند انعقاد خون را مانند فیبرینوژن و پروترومبین تولید می کند. ویتامین K در روند های متابولیک کبد برای تشکیل پروترومبین و فاکتورهای V11- 1X- X مورد نیاز است (۳۳).

۴-۹-۱-۲-۳. ذخیره آهن

علاوه بر آهن موجود در هموگلوبین خون، بیشترین قسمت آهن بدن به شکل فریتین در کبد ذخیره می شود. سلول های کبدی محتوی مقدار زیادی پروتئین موسوم به آپوفریتین هستند که قادر به ترکیب با آهن به شکل برگشت پذیری می باشند. بنابراین آهن با آپوفریتین ترکیب شده و فریتین را تشکیل می دهد و در سلول های کبدی ذخیره می گردد تا به وجود آن احتیاج پیدا شود. به این ترتیب سیستم آپوفریتین فریتین کبد به عنوان یک بافر آهن خون و یک وسیله ذخیره آهن عمل می کند (۳۳).

۴-۹-۱-۲-۴. حذف یا دفع داروها، هورمون ها و سایر مواد

کبد بسیاری از داروهای مختلف شامل سولفونامیدها، پنی سیلین، آمپی سیلین و اریترومایسین را سم زدایی یا به داخل صفرا دفع می کند. به روش مشابهی چندین هورمون ترشح شده از غدد درون ریز

شامل تیروکسین و همه هورمون های استروئیدی مانند: استروژن، کورتیزول و آلدسترون تغییر شیمیایی پیدا کرده یا دفع می گردند.

آسیب کبد می تواند منجر به تجمع بیش از حد یک یا چند هورمون در مایعات بدن شده، و موجب فعالیت بیش از حد این سیستم های هورمونی گردد. سرانجام یکی از راه های عمده برای دفع کلسیم از خون ابتدا ترشح آن توسط کبد به داخل صفرا و عبور آن از روده و دفع به داخل مدفوع است (۳۳).

۱۰-۱-۲. سیروز کبدی مقاومت در برابر جریان خون را شدیداً افزایش می دهد

در بیماری موسوم به سیروز کبدی، هنگامی که سلول های پارانشیمی کبد منهدم می شوند بافت فیبروزی جایگزین آن ها می شود. سرانجام بافت فیبری به دور رگ های خونی حلقه زده و آن ها را تنگ می کند و جریان خون ورید پورت را شدیداً با مانع روبرو می سازد. سیروز بیش از همه ناشی از الکلیسم است اما می تواند متعاقب خوردن سمومی از قبیل تترا کلرورکربن، بیماری های ویروسی از قبیل هپاتیت عفونی، انسداد مجاری صفراوی و روند های عفونی مجاری صفراوی به وجود آید (۳۳).

۱۱-۱-۲. ترمیم بافت کبد

در فاصله یک ماه تقریباً ۷۵ درصد از بافت برداشته شده کبد ترمیم می شود. در زمان سلامتی سلول های کبدی مقداری کالون به خون ریخته و مانع از میتوز سلول های کبدی می شوند. اما زمانی که سلول ها آسیب ببینند مقدار این ماده در خون کاهش یافته، در نتیجه میتوز سلول های کبدی شروع و بافت کبد ترمیم می شود، در نتیجه کبد قدرت خود تنظیمی دارد (۳۳).

۱۲-۱-۲. مقدمه ای بر دستگاه غدد درون ریز:

اعمال بدن بطور کلی توسط دو سیستم اصلی عصبی و هورمونی کنترل می شود: سیستم هورمونی با کنترل اعمال متابولیک، سرعت واکنش های شیمیایی در سلول ها، انتقال مواد، رشد و ترشح سرو کار دارد. هورمون ها برای اعمال اثر از چند ثانیه تا چندین روز وقت دارند که ممکن است روزها، هفته ها و حتی سال ها ادامه یابند. ارتباط بسیار نزدیکی بین هورمون ها و سیستم عصبی وجود دارد بطوری که بعضی از آن ها با تاثیر مستقیم عصبی ترشح می شوند (۱). فعالیت متعدد سلول ها، بافت ها و اندام های بدن با تاثیر متقابل چندین نوع از سیستم های پیامبر شیمیایی هماهنگ می شوند که عبارتند از: ۱- نوروترانسمیترها ۲- هورمون های درون ریز ۳- هورمون های نورواندوکرین ۴- پاراکرین ها ۵- اتوکرین ها ۶- سایتوکین ها (۳۳).

از میان موارد یاد شده هورمون های درون ریز عملکرد یکپارچه و هماهنگی با اعصاب دارند و در کنترل و حفظ هموستاز بدن نقش مهم و کلیدی را بر عهده دارند (۱). هورمون های درون ریز با گردش خون به سلول های بدن از جمله دستگاه عصبی می روند و با اتصال به گیرنده های خود بسیاری از واکنش ها را شروع و تنظیم می کنند. این دستگاه ها تقریباً در تمام اعمال بدن از جمله متابولیسم، رشد و تکامل، تعادل آب و الکترولیت، تولید مثل و رفتار دخالت و تاثیر دارند (۳۳).

۱-۱۲-۱-۲. غدد، بافت هدف و هورمون

غده بافتی است که موادی به نام هورمون را به داخل و یا به خارج از خود ترشح می کند. غده به دو دسته آندوکراین (درون ریز) و اگزوکراین (برون ریز) که خود شامل دو زیر مجموعه آپو کرین و آکراین است، تقسیم می شوند. از سلول های غدد، مواد شیمیایی که هورمون نامیده می شوند، ترشح می شود. این هورمون ها روی سلول هایی اثر می گذارند که به آن ها بافت هدف گفته می شود (۱).

۲-۱۲-۲. تقسیم بندی هورمون ها:

هورمون ها را براساس روش تحریک سلول به سه دسته تقسیم می کنند:

- ۱- پروتئین ها و پلی پپتیدها: مانند هورمون رشد، انسولین و گلوکاگن.
- ۲-هورمون های استروئیدی: مانند تستوسترون، کورتیزول و استروژن.
- ۳-هورمون های آمینی (مشتقات اسید آمینه تیروزین): مانند تیروکسین، کاتکولامین ها. (۳۳)

۳-۱۲-۱-۲. انتقال و شیوه عمل هورمون ها

هورمون های محلول در آب (پپتید ها و کاتکولامین ها) در پلاسما حل می شوند و از محل ساخت به بافت های هدف منتقل می شوند، سپس به بیرون از مویرگ ها و به مایع میان بافتی منتشر می شوند تا به سلولهای هدف برسند.

برعکس هورمون های استروئیدی و تیروئیدی در خون عمدتاً به صورت متصل به پروتئین های پلاسما گردش می کنند. معمولاً کمتر از ۱۰٪ هورمون های استروئیدی و تیروئیدی پلاسما به صورت آزاد در محلول هستند. هورمون های متصل به پروتئین ها نمی توانند به آسانی از غشای مویرگ ها منتشر شوند و به سلولهای هدف خود برسند، در نتیجه تا زمانی که از پروتئین های پلاسما آزاد نشده اند فعالیت زیستی ندارند (۳۳). این هورمون ها برای عبور از غشا، نیاز به واسطه ای دارند که پیک دوم

نامیده می شود. پیک دوم می تواند AMP حلقوی، کلسیم یا اینوزیتول و یا عاملی ناشناخته باشد (۱).

۴-۱۲-۱-۲. هورمون های استروئیدی و شیوه عمل

ساختمان شیمیایی هورمون های استروئیدی مانند کلسترول بوده و اکثر آنها از خود کلسترول ساخته می شوند (۳۳). این هورمون ها محلول در چربی هستند و به همین خاطر به راحتی از غشاء عبور می کنند. از لحاظ شیمیایی دارای سه حلقه سیکلو هگزیل و یک حلقه سیکلوپنتیل بوده که در ساختمانی واحد گرد هم آمده اند (۳۳). به این چهار حلقه متصل به هم هسته استروئیدی گفته می شود. در بافت هدف هورمون های استروئیدی به گیرنده خاصی در غشاء متصل نمی شوند، اما می توانند از غشا عبور کنند. در داخل غشاء با پیوند به گیرنده های خاص، مجموعه استروئید-گیرنده را تشکیل می دهند. این مجموعه به هسته رفته و در آنجا به منطقه ویژه ای از DNA (جزء پاسخ دهنده به هورمون) متصل شده، ژن های اختصاصی را فعال یا متوقف می کند. ژن های فعال شده به پیام رسان mRNA مشابه سازی شده و وارد سیتوپلاسم می شوند. در سیتوپلاسم سلول mRNA سنتز پروتئین های اختصاصی را هدایت می کند و باعث شروع یک سلسله رخدادهای هسته ای و سیتوزولی می شود (۳۳).

۴-۱۳-۱-۲. تستوسترون

۱-۱۳-۱-۲. فیزیولوژی تستوسترون

بیضه ها چند هورمون جنسی را ترشح می کنند که در مجموع به آن ها آندروژن^۷ می گویند. آندروژن ها شامل: تستوسترون، دی هیدروتستوسترون و آندروستندیون می باشند. مهم ترین و فراوان ترین آن ها تستوسترون است، بطوری که می توان تستوسترون را اصلی ترین هورمون بیضه ها دانست. تستوسترون توسط سلول های لایدیگ که در فضاهای بین توبول های سمینifer قرار دارند ترشح می شود. آندروژن ها توسط اندام های دیگر از جمله غدد فوق کلیوی نیز ترشح می شوند. تخمدان طبیعی نیز مقادیر اندکی از آندروژن ها که اهمیتی ندارند ترشح می کند (۳۳). تستوسترون در پلاسمای خون مردان و زنان به میزان ۰/۶ و ۰/۰۳ میکروگرم در دسی لیتر وجود دارد که معادل ۲/۵ تا ۱۱ میلی گرم تستوسترون در مردان و ۰/۲۵ میلی گرم در خانم ها می باشد، بنابراین باعث می شود مردان نسبت به زنان از توده عضلانی بیشتری برخوردار باشند. حدود ۹۷ درصد تستوسترون بعد از ترشح یا

⁷ -Androgen

به صورت سست با آلبومین و یا بتاگلوبولینی موسوم به "گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی" (SHGB) اتصال می یابد و حدود ۳۰ دقیقه تا چند ساعت در خون گردش می کند (۳۳). در خون ۴۴ درصد تستوسترون به پروتئین باند کننده هورمون متصل می شود، ۲ درصد آن آزاد بوده و بقیه به آلبومین و پروتئین های دیگر متصل است. (۳۶) با مصرف استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک در واقع نسبت تستوسترون آزاد با کاهش میزان SHGB افزایش می یابد و به این ترتیب فعالیت بیشتری را از خود نشان می دهند (۱).

۲-۱۳-۱-۲. نقش تستوسترون

تستوسترون باعث بروز صفات ثانویه جنسی مردانه می گردد. بیضه ها توسط گونادوتروپین کوریونیک جفت، تحریک شده و مقدار متوسطی تستوسترون در زندگی جنینی و تا ۱۰ هفته یا بیشتر بعد از تولد ترشح می کنند، بعد از آن تا سن ۱۰ الی ۱۳ سالگی تستوسترون ترشح نمی شود. ترشح تستوسترون در شروع بلوغ به دلیل اثر تحریکی هورمون های گونادوتروپیک هیپوفیز قدامی به سرعت افزایش یافته و در سراسر قسمت بیشتر باقیمانده دوران زندگی ادامه می یابد، سپس از سن ۵۰ سالگی به سرعت کاهش می یابد و در سن ۸۰ سالگی به ۲۰ تا ۵۰ درصد مقدار ماکزیمم آن می رسد. مهم ترین اعمال تستوسترون از زمان جنینی تا بزرگسالی شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- تکامل جنینی ۲- نزول بیضه ها به داخل اسکروتوم ۳- پیدایش صفات اولیه و ثانویه جنسی ۴- ایجاد طاسی ۵- کلفت شدن صدا ۶- افزایش ضخامت پوست و ایجاد آکنه ۷- تشکیل پروتئین و تکامل عضلانی ۸- احتباس کلسیم و افزایش ماتریکس استخوانی ۹- افزایش و تحریک تولید گلبول-های قرمز ۱۰- تاثیر بر روی تعادل آب و الکترولیت ۱۱- افزایش متابولیسم پایه (۳۳).

۱-۲-۱۳-۱-۲. اعمال تستوسترون در دوران تکامل جنینی

تستوسترون به وسیله بیضه های جنین مذکر در حدود هفته هفتم زندگی جنینی ساخته می شود. اختلاف عملی اصلی بین کروموزوم جنسی زنانه و مردانه آن است که کروموزوم جنسی مردانه باعث می شود که برآمدگی ژنیتال تازه تشکیل شده تستوسترون ترشح کند، در صورتی که کروموزوم جنسی زنانه باعث می شود، این برآمدگی استروژن ترشح نماید. تستوسترون مترشح از برآمدگی های ژنیتال و بیضه مسئول پیدایش و تکامل ویژگی های جنسی مردانه از جمله تشکیل آلت تناسلی و اسکروتوم است. تستوسترون همچنین باعث تشکیل غده پروستات، کیسه های منی و مجاری

جنسی مردانه می گردد، در حالی که هم زمان از تشکیل ارگان های تناسلی زنانه جلوگیری می کند (۳۳).

۲-۲-۱۳-۱-۲. اثر بر روی پایین آمدن بیضه ها

بیضه ها در دو ماه آخر حاملگی، یعنی وقتی که میزان قابل قبولی تستوسترون ترشح می کنند به داخل اسکروتوم نزول می کنند. اگر نوزاد پسری با بیضه های پایین نیامده متولد شود تجویز تستوسترون یا هورمون های گونادوتروپیک، در صورت گشاد بودن مجرای اینگوینال برای عبور بیضه ها، باعث پایین آمدن بیضه ها بطور عادی می گردد. تستوسترون فاکتور محرک برای پایین آمدن بیضه ها بوده، نشان می دهد که تستوسترون هورمونی مهم برای تکامل جنسی مردانه در دوران زندگی جنینی است (۳۳).

۲-۳-۱۳-۱-۲. اثر تستوسترون روی پیدایش صفات اولیه و ثانویه جنسی

تستوسترون بعد از بلوغ آلت تناسلی، اسکروتوم و بیضه ها را در حدود سن ۲۰ سالگی حدوداً هشت بار بزرگ تر می کند. همچنین، تستوسترون باعث بوجود آمدن هم زمان صفات ثانویه جنسی از بلوغ تا آخر بلوغ می گردد. صفات ثانویه جنسی علاوه بر ارگان های تناسلی، مرد را به شرح زیر از زن متمایز می کند: (۳۳).

۲-۴-۱۳-۱-۲. اثر بر روی توزیع مو در بدن

تستوسترون باعث رویش مو در قسمت های زیر می گردد (۳۳):

- بر روی پوبیس
- به طرف بالا در طول خط سفید گاهی تا ناف و بالاتر
- بر روی صورت
- معمولاً بر روی سینه
- گاهی در نقاط دیگر بدن از قبیل پشت.
- تستوسترون همچنین باعث زیادتر شدن مو در بیشتر سایر نقاط بدن می گردد.

۵-۲-۱۳-۱-۲. طاسی

تستوسترون رشد مو روی قله سر را کاهش می‌دهد. مردی که بیضه‌های فعال نداشته باشد طاس نمی‌شود. اما بسیاری از مردان با قدرت جنسی زیاد هیچگاه طاس نمی‌گردند، برای اینکه طاسی به دو فاکتور بستگی دارد.

- زمینه ژنتیکی جهت پیدایش طاسی

- میزان بالای هورمون‌های آندروژنیک که بر روی زمینه ژنتیکی عمل می‌کنند.

زنی که زمینه ژنتیکی مساعدی داشته باشد و به یک تومور آندروژنیک طولانی مبتلا شود همانند مردها طاس می‌شود (۳۳).

۶-۲-۱۳-۱-۲. اثر بر روی صدا

تستوسترون ترشح شده از بیضه‌ها یا تستوسترون تزریق شده به بدن باعث هیپرتروفی مخاط لارنکس و بزرگ شدن لارنکس می‌شود. این اثر ابتدا صدای خشن دو رگه‌ای بوجود می‌آورد که تدریجاً به صدای مشخص بم مردانه تبدیل می‌گردد (۳۳).

۷-۲-۱۳-۱-۲. اثر بر روی پوست و پیدایش آکنه

تستوسترون موجب افزایش ضخامت پوست سراسر بدن و سختی بافت زیر جلدی می‌شود. تستوسترون مقدار ترشح برخی یا احتمالاً کلیه غدد سباسه را افزایش می‌دهد. موضوع مهم ترشح بیش از اندازه غدد سباسه صورت است برای اینکه ترشح زیاد این غدد می‌تواند باعث آکنه^۸ شود. لذا آکنه یکی از شایع‌ترین صفات دوران بلوغ یعنی زمانی است که بدن برای اولین بار در معرض افزایش ترشح تستوسترون قرار می‌گیرد. پس از چند سال ترشح تستوسترون، پوست خود را با تستوسترون مطابقت داده و بر آکنه غلبه می‌کند (۳۳).

۸-۲-۱۳-۱-۲. اثر بر روی تشکیل پروتئین‌ها و رشد عضلانی

افزایش توده عضلانی بعد از بلوغ یکی از مهم‌ترین صفات مردانه است که گاهی توده عضلانی را بطور متوسط ۵۰ درصد بیشتر از زنان افزایش می‌دهد. این امر با زیاد شدن پروتئین در نقاط دیگر بدن نیز همراه است. بسیاری از تغییرات پوست نیز به علت زیاد شدن پروتئین‌ها در پوست بوده و حتی تغییرات صدا می‌تواند مربوط به این عمل آنابولیک پروتئینی تستوسترون باشد. از آنجا که تستوسترون اثر بسیار

^۸ -Acne

زیادی روی عضلات بدن دارد ورزشکاران آنرا برای بهتر کردن قدرت عضلات استفاده می کنند. تستوسترون به کرات در سنین پیری نیز به عنوان یک هورمون جوانی برای بهبود قدرت عضلانی و انرژی مورد استفاده قرار می گیرد (۳۳).

۹-۲-۱۳-۱-۲. اثر بر روی رشد استخوانی و احتباس کلسیم

به دنبال بلوغ یا تزریق طولانی تستوسترون، استخوان ها از نظر ضخامت رشد قابل توجهی پیدا می کنند و مقدار قابل توجهی املاح کلسیم را نیز رسوب می دهند. پس تستوسترون میزان کل ماتریکس استخوانی را افزایش داده و نیز باعث احتباس کلسیم می گردد. عقیده بر این است که افزایش ماتریکس استخوان از عمل آنابولیک پروتئینی عمومی تستوسترون و رسوب املاح کلسیم بطور ثانویه از افزایش ماتریکس استخوانی موجود، برای کلسیفیکاسیون ناشی می شود (۳۳).

۱۰-۲-۱۳-۱-۲. اثرات ویژه تستوسترون بر روی لگن

تستوسترون اثرات ویژه ای بر روی لگن دارد که عبارتند از:

۱. باریک کردن خروجی لگن

۲. طویل کردن لگن

۳. ایجاد شکل قیف مانند به جای شکل پهن و تخم مرغی که در لگن زن، دیده می شود.

۴. افزایش استحکام لگن برای تحمل بار.

در فقدان تستوسترون لگن مرد شبیه لگن زن می شود.

تستوسترون غالباً در پیری برای درمان استئوپروز استفاده می شود، زیرا موجب زیاد شدن اندازه و قدرت استخوان ها می شود. وقتی که میزان زیادی تستوسترون با آندروژن دیگری در کودکی که در حال رشد است ترشح می شود رشد استخوانی بطور چشم گیری افزایش یافته و باعث جهشی در رشد کلی بدن نیز می گردد. همچنین تستوسترون باعث جوش خوردن اپیفیز استخوان های بلند در سنین پایین تری از زندگی به تنه استخوان ها می شود. لذا علیرغم سریع بودن رشد، جوش خوردن زودرس اپیفیزها از بلند شدن قد شخص به همان مقداری که در حالت عدم ترشح تستوسترون بوجود می آید، جلوگیری می کند. حتی در مردان طبیعی نیز قد نهایی اندکی کمتر از قدی است که در حالت اخته کردن شخص قبل از بلوغ به وجود می آید (۳۳).

۱۱-۲-۱۳-۱-۲. اثر بر روی گلبول های قرمز خون

با تزریق مقادیر طبیعی تستوسترون به یک شخص بالغ اخته شده، تعداد گلبول های قرمز خون در هر میلی متر مکعب خون حدود تا بیست درصد افزایش می یابد. همچنین تعداد گلبول های قرمز در هر میلی متر مکعب خون در یک مرد متوسط ۷۰۰۰۰۰ عدد بیشتر از یک زن متوسط است. این اختلاف ممکن است ناشی از افزایش میزان متابولیسم به دنبال تزریق تستوسترون باشد نه ناشی از اثر مستقیم تستوسترون بر روی تولید گلبول های قرمز خون (۳۳).

۳-۱۳-۱-۲. بیوسنتز و متابولیسم تستوسترون

در انسان تستوسترون از کلسترول در زنجیره بیوسنتتیک آندرواستانیدیون ساخته می شود. آنزیم ۱۷-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز موجب سنتز تستوسترون از کلسترول می شود. این آنزیم در سایر استروئید های با ساختار مشابه از جمله، ۱۹-نور آندرواستانیدیون برای تولید ۱۹-نور تستوسترون (ناندرلون) دخیل می باشد (۱). مولکول های تستوسترون قادرند در مقابل سلول های مختلف بدن واکنش نشان دهند، این واکنش ها در سلول های عضلانی، پوست بدن و سر، کلیه، استخوان، دستگاه عصبی مرکزی و بافت های پروستات انجام می شود. بیشتر تستوسترون در بافت ها به DHT تبدیل می شود که از تستوسترون فعال تر است (۱). تستوسترونی که در بافت ها مستقر نشود، عمدتاً توسط کبد به آندروسترون و دی هیدرو اپی آندروسترون تبدیل و بلافاصله کونژوگه و یا سولفات می شود که از طریق صفرا به روده و یا کلیه به ادرار دفع می شود (۳۳).

۴-۱۳-۱-۲. کنترل و تنظیم تستوسترون توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی

سهم عمده ای از اعمال جنسی در مرد و زن بر عهده ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها از هیپوتالاموس آغاز می شود. هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها یک پپتید ۱۰ اسید آمینه ای است که توسط نورو نهای که اجسام سلولی آنها در هسته قوسی هیپوتالاموس قرار دارد، ترشح می شود. هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها غده هیپوفیز قدامی را وادار به ترشح هورمون های مولد جسم زرد یا هورمون لوتئینی^۱ و هورمون محرک فولیکولی^۱ می کند (۳۳). مهم ترین اثر زیستی آنها نقشی است که در تولید سلول های جنسی و استروئید سازی در غدد جنسی نر و ماده به عهده دارند (۱). هورمون لوتئینی هورمون اصلی محرک تستوسترون در بیضه ها و هورمون محرک فولیکولی هورمون

^۹ -Gonadotropins-releasing hormone(GHRH)

^۱ -Luteinizing hormone(LH)

^۱ - Follicle stimulating hormone(FSH)

محرک اسپرما توژنز است. (۳۳). ترشح تستوسترون از سلول های لیدیک فقط زمانی صورت می گیرد که توسط هورمون لوئینی تحریک شده باشد، بنابراین میزان تستوسترون بدن با مقادیر هورمون لوئینی رابطه مستقیم دارد. تستوسترون تولیدی اثری متقابل در مهار ترشح هورمون لوئینی از هیپوفیز دارد. این کار از دو طریق انجام می شود: ۱- تاثیر تستوسترون بر مهار تولید هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها در هیپوتالاموس ۲- تاثیر تستوسترون بر مهار ترشح هورمون لوئینی از هیپوفیز قدامی (۳۳).

هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها به طور تناوبی به مدت چند دقیقه، هر یک تا سه ساعت یک بار ترشح می شود. شدت اثر تحریکی این هورمون با دو روش تعیین می شود. ۱- فرکانس دوره های ترشح ۲- مقدار هورمون رها شده در هر دوره. ترشح هورمون لوئینی از هیپوفیز قدامی نیز به صورت دوره ای بوده و به طور تقریباً کامل از آزاد شدن نبض دار یا دوره ای هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها تبعیت می کند. از طرف دیگر، ترشح هورمون محرک فولیکولی که به میزان مختصری با ترشح نوسان دار هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها افزایش یا کاهش می یابد، با آهستگی بیشتری در مدت یک مرحله چند ساعته، در جواب به تغییرات دراز مدت تر ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها تغییر می کند. به دلیل رابطه بسیار نزدیک تر بین ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها و ترشح هورمون لوئینی، در گذشته هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها به نام هورمون آزاد کننده هورمون لوئینی^{۱۲} معروف بود (۳۳).

۵-۱۳-۱-۲. ورزش و تستوسترون

استروئید های آنابولیک پر مصرف ترین دارو های غیر مجاز در بین ورزشکاران می باشند و با این تصور که قدرت و کارایی ورزشی را افزایش می دهند به کرات توسط ورزشکاران مورد استفاده قرار می گیرند. (۳۶). طبق یافته های اخیر تستوسترون در هنگام دوچرخه سواری کوتاه مدت و وزنه برداری افزایش یافته است. محققان تحریک مستقیم توسط کاتکولامین ها را عامل آن دانسته اند. در فعالیت های بلند مدت نیز تولید تستوسترون مهار می شود که دلیل آنرا تولید کورتیزول دانسته اند (۱). زنان با سابقه طولانی تمرین ورزشی دارای دوره قاعدگی کوتاه بوده و با کاهش هورمون محرک فولیکولی مواجه می شوند، در حالی که غلظت پروژسترون و هورمون لوئینی در مرحله فولیکولی بالا می رود. در مردان با تمرین استقامتی ممکن است سطوح تستوسترون پایین تر، ولی سطوح هورمون لوئینی و هورمون محرک فولیکولی بدون تغییر معنی داری در مقایسه با افراد تمرین نکرده باشد. از طرفی تمرین مقاومتی افزایش مهمی را در سطوح تستوسترون، هورمون لوئینی و هورمون محرک فولیکولی سرم مردان نخبه که به مدت ۲ سال به تمرین پرداخته بودند، نشان داد (۱).

¹ - Luteinizing hormone Releasing hormone (LHRH)

۱۴-۱-۲. استروئید های آندروژنیک - آنابولیک:

۱-۱۴-۲. تاریخچه

نخستین بار یک پزشک فرانسوی به نام چارلز - ادوارد براون - اسکوارد در ۱۸۸۹ توانست با تزریق مکرر عصاره بیضه های حیوانات به سگ ها و حتی به خودش نیروی جسمانی در حال تحلیل خود را که در اثر پیری عارض شده بود، بازیابد (۳۶). در سال ۱۹۲۰ تحقیقات دامنه داری روی هورمون ها و سیستم غدد درون ریز بدن انجام گرفت و تا سال ۱۹۳۵ تستوسترون و ساختمان شیمیایی آن مشخص گردید. در همان ایام یک پژوهشگر به نام دکتر چارلز کوچکیان مطالعات خویش را روی استروئید های آنابولیک متمرکز نمود و به همین دلیل به پدر استروئید های آنابولیک مشهور گشت (۳۶). دکتر کوچکیان در اوایل دهه ۱۹۳۰ نشان داد یک ماده شبه هورمون که از ادرار مردان به دست می آید در سگ های اخته شده باعث تعادل ازته مثبت می شود. تعادل ازته مثبت حاکی از ساخت بافت جدید (پروتئین ها) در سگ ها و انسان ها بود. بدین ترتیب خاصیت آنابولیکی تستوسترون مشخص شد (۳۶). برتولد اولین کسی بود که کشف کرد غدد جنسی جزء غدد درون ریز بدن هستند (۱). وزنه برداران شوروی در دهه ۱۹۵۰ از اولسن ورزشکارانی بودند که در رقابت های بین المللی استفاده کردند. در سال ۱۹۵۴ دکتر جان زیگلر بزشک تیم وزنه برداری آمریکا می گوید که پزشک تیم وزنه برداری شوروی به او گفته که وزنه برداران شوروی از تستوسترون استفاده می کنند. احتمالاً تنها کسانی که در بازی های المپیک ۱۹۶۰ از استروئید های آنابولیک استفاده کرده اند وزنه برداران شوروی و آمریکا بوده اند (۳۶). سوء مصرف در دو دهه ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ از المپیک فراتر رفت و در سال ۱۹۸۴ نوزده ورزشکار به خاطر سوء استفاده از استروئید های آنابولیک از بازی ها اخراج شدند (۱). یک مطالعه روی ورزشکاران دوندۀ سرعت، استقامت و نیمه استقامت در المپیک ۱۹۷۲ مونیخ نشان داد حدود ۶۸ درصد آن ها قبلاً استروئید مصرف می کرده اند و حدود ۴۱ درصد آن ها هم در طی ۶ ماه قبل از انجام بازی ها استروئید مصرف کرده بودند (۳۶). بالاخره به خاطر سوء مصرف و عوارض جدی آن ها، این داروها در سال ۱۹۷۶ در المپیک مونترآل به لیست جدید مواد غیر مجاز و دوپینگ افزوده شدند. متداول ترین داروهای مورد سوء استفاده طبق بررسی کالج آمریکا متاندروستنولون، استر های تستوسترون، ناندرولون، اگزاندرولون، استانوزولول و متنولون بوده است (۱). استروئید های آنابولیک به عنوان داروهای افزایش دهنده کارایی در ورزشکاران طرفداران زیادی پیدا کرده اند و این در حالی است که عوارض جانبی درازمدت آن ها نادیده انگاشته می شود. بدیهی است که برنامه های آموزشی جهت اطلاع ورزشکاران از عواقب استعمال باعث تغییر در رویه و مصرف این داروها خواهد شد (۱). تولید تستوسترون تحت تاثیر گونادوتروپین ها،

هورمون محرک فولیکولی و هورمون محرک سلول های بینابینی مترشحه از هیپوفیز قدامی انجام می گیرد. در استفاده از تستوسترون و مشتقات آنها وقفه در ترشح هورمون های طبیعی از طریق وقفه در ترشح هورمون های گونادوتروپ هیپوفیزی مشاهده می شود (۱).

۲-۱۴-۱-۲. استروئید های آندروژنیک - آنابولیک

استروئیدهای آندروژنیک - آنابولیک ترکیباتی مشتق شده از تستوسترون می باشند، که هورمون اصلی مردانه به شمار می رود (۱). هورمون های استروئیدی آندروژنیک - آنابولیک در درمان بیماری های مختلف استفاده می شوند و اغلب از سوی ورزشکاران به عنوان یک داروی آنابولیک برای بهبود عملکرد ورزشی مورد سوء استفاده قرار می گیرند (۱). تستوسترون به روش های مختلفی در خون حمل میشود. ۴۴ درصد تستوسترون به پروتئین باند کننده هورمون متصل می شود، ۲ درصد آن آزاد بوده که به تستوسترون آزاد مشهور است و بقیه به آلبومین و پروتئین های دیگر متصل است. تستوسترون آزاد با اتصال به گیرنده های آندروژنی و تحت تاثیر آنزیم " ۵ - آلفا - ردوکتاز" به شکل بسیار فعال تستوسترون (دهیدروتستوسترون) تبدیل می شود (۳۶). با مصرف بیش از اندازه استروئید های آنابولیک، گیرنده های آندروژنی اشباع شده و موجب تنظیم کاهشی این گیرنده ها شده و موجب فعال شدن آنزیم آروماتاز درون سلولی می شود. این آنزیم تستوسترون اضافی را به استروژن تبدیل می کند (۱). تستوسترون و مشتقات مصنوعی آن باعث بلوغ و گسترش صفات ثانویه جنسی مردانه می شوند که از آن جمله می توان به افزایش موی بدن، کلفت شدن صدا، ریزش موی سر، افزایش میل جنسی و تولید اسپرم و همچنین افزایش پرخاشگری در مردان اشاره کرد (۱). استفاده از این داروها به سرعت در اواخر ۱۹۳۰ گسترش یافته، به محبوبیت قابل توجهی در میان ورزشکاران رشته های ورزشی مختلف المپیک در سال ۱۹۶۰ درآمد (۱). استفاده غیر مجاز از استروئید های آنابولیک در دهه ۱۹۵۰ توسط وزنه برداران و بدنسازان آغاز گردید و سپس در تمام رشته های ورزشی گسترش یافت (۳۶). در اعلامیه رسمی کمیته بین المللی المپیک آمده است: مصرف استروئیدهای آندروژنیک - آنابولیک اعم از اینکه در بدن تولید شوند یا مطلقاً مصنوعی باشند، دوپینگ محسوب می شود (۱).

۲-۱۴-۳. جایگاه استروئیدها در علم پزشکی

استروئیدهای آنابولیک نیز دسته ای از داروها هستند که همگی از مشتقات تستوسترون می باشند. مثلاً از داروی اکسی متولون (آدروید) در درمان برخی از موارد کم خونی به نام آنی آپلاستیک استفاده

می‌شد و یا از ناندرولون در برخی بیماران دارای نارسایی کلیوی استفاده می‌شود و یا نوع دیگری از ناندرولون در سرطان پستان در زنان کاربرد دارد و یا مثلاً داروی استانوزول در نوعی بیماری به نام آنژیوارم ارثی استفاده می‌شود. این ترکیبات برای مصارف درمانی همچون بلوغ دیررس، برخی مشکلات هورمونی در آقایان، کاهش توده عضلانی ناشی از برخی بیماریها و درمان سرطان پستان در زنان (ناندرولون) به کار می‌روند. (۱)

۴-۱۴-۱-۲. ساختار استروئیدهای آندروژنیک - آنابولیک

استروئیدهای آندروژنیک- آنابولیک با فرم‌های مختلف از جمله خوراکی و تزریقی استفاده می‌شوند. استروئیدهای آندروژنیک- آنابولیک را می‌توان به دو گروه عمده ۱۷- آلفا آلکیلی با گروه اتیل یا متیل و یا استرهای ۱۷- بتا با گروه هیدروکسیل تقسیم کرد. برای جلوگیری از تخریب استروئیدها توسط کبد شیمی دان‌ها، اتم ۱۷ را با یک اتم کربن جایگزین می‌کنند. این گونه ترکیبات فشار زیادی را به کبد وارد می‌کنند. آنها تمایل پیوند استروئید با استروژن را کاهش می‌دهند که این مسئله در میل ترکیبی ضعیف داروهایمانند بولدنون کاملاً مشهود است، ضمن این که نیمه عمر دارو نیز افزایش می‌یابد. در نتیجه سبب افزایش خاصیت آنابولیکی این دسته از داروها می‌شود. (۱)

۵-۱۴-۱-۲. نسبت تاثیر آنابولیک به آندروژن

هورمون تستوسترون دارای یک شاخص درمانی است که نسبت بین تاثیرات آنابولیک و آندروژنیک را بیان می‌کند، بنابراین لازم و ضروری است که تغییراتی در ساختار شیمیایی آن ایجاد شود تا از میزان اثرات جانبی منفی آن کاسته شود که این تغییرات اجازه می‌دهد تا غلظت خون آنها برای مدت طولانی تری حفظ شده و تعامل با گیرنده آندروژنی در سلول‌ها افزایش یابد، به این ترتیب نسبت آنابولیک به آندروژن مورد نظر به دست می‌آید. بهترین روش برای ارزیابی نسبت فعالیت آنابولیکی به آندروژنی بررسی میل نسبی پیوند استروئید با گیرنده‌های آندروژن است. این عمل با آزمایش‌هایی که روی عضله اسکلتی موش در برابر پروستات صورت گرفته، محقق شده است (۱).

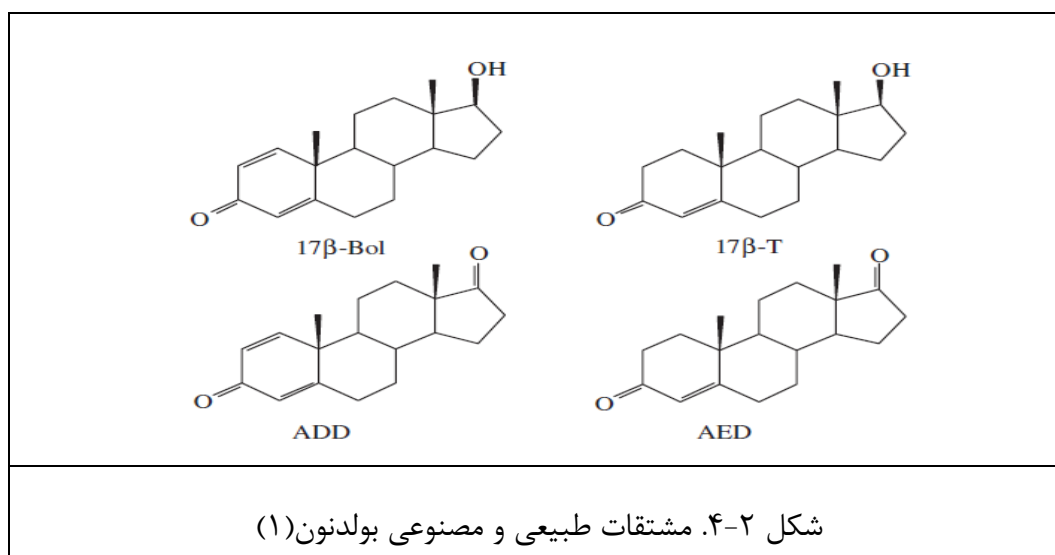
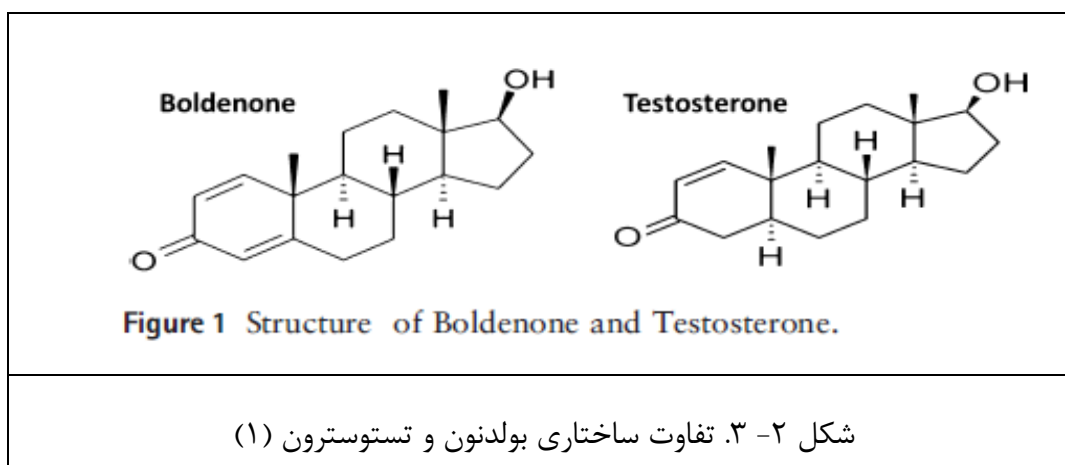
۶-۱۴-۱-۲. بولدنون (Boldenone Undecylenate)

۱۷ بتا بولدنون (C₁₉H₂₆O₂) که با نام ۱۷-دهیدروتستوسترون نیز نامیده می‌شود دارای ۱۱ کربن بوده در اصل برای مصارف دامی تهیه و عرضه می‌شود. این هورمون ۱۶-۱۴ روز به صورت فعال بوده و ۶-۵ ماه قابل ردگیری است. این دارو از تستوسترون مشتق و تهیه می‌شود و اثرات آنابولیکی قابل توجه

و اثرات آندروژنی خفیفی دارد. بولدنون یک پیوند دوگانه در بین اتم های کربن ۱ و ۲ نسبت به تستوسترون بیشتر دارد به همین دلیل شباهت های زیادی با تستوسترون دارد. وجود این پیوند اضافی موجب ویژگی های منحصر بفرد بولدنون شده است. یکی از مهم ترین این ویژگی ها خاصیت آروماتیزه شدن (تبدیل به استروژن) بسیار آهسته تر نسبت به تستوسترون دارد و به همین دلیل نسبت آنابولیک به آندروژنیک آن ۱۰۰ به ۵۰ می باشد. از دیگر ویژگی های این پیوند دوگانه، میتوان به مقاوم بودن این هورمون به آنزیم ۵-۵ آلفا ردوکتاز اشاره کرد. بنابراین با افزایش این آنزیم، بافت های واکنش دهنده آندروژنی قوی تر یا ضعیف تر نمی شوند و ارتباط متعادلی بین بافت های عضلانی و بافت های آندروژنی برقرار می شود در نتیجه خواص آندروژنی ضعیف تری را نسبت به تستوسترون از خود نشان داده، عوارض استروژنی کمتری بر جای می گذارد. همچنین جذب آب و احتمال ژنیکوماستی^۱ در این دارو بسیار اندک می باشد. از دیگر ویژگی های منحصر بفرد بولدنون اینست که استر اندسیلانات که در این دارو استفاده شده است تنها یک اتم کربن نسبت به استر دکانونئات بیشتر دارد و همین مسئله نیز سبب شده است تا از نظر کلینیکی و بالینی بتوان تزریق یک دز از این دارو در هر سه الی چهار هفته را برای بالا ماندن سطح سرمی آن کافی دانست. از طرفی به دلیل اینکه استر اندسیلانات نسبت به دیکانونئات، بلند تر است، لذا مدت زمان لازم برای افزایش حجم در این دارو نسبت به تستوسترون، طولانی تر است. همچنین به دلیل اینکه بولدنون نسبت به دیانابول یک گروه آلفا متیل کمتر دارد، لذا می توان بصورت خوراکی هم مصرف شود و توسط کبد تخریب نشود. این دارو در دامپزشکی برای تقویت عمومی اسب ها استفاده می شود و زمانی که این دارو به این حیوان تزریق می گردد افزایش حجم خشک عضلانی، افزایش محسوس اشتها و بهبود کیفیت فیزیکی بدنی به روشنی مشاهده می شود و دلیل شیوع استفاده از این دارو در پرورش اندام نیز همین تاثیراتی است که این دارو بر روی اسب ها از خود بروز داده است! این دارو همچنین موجب افزایش شدید میزان گلبول های قرمز خون و موجب بهبود کیفیت خون رسانی نیز می شود و از این رو اسب هایی که با استفاده از این دارو تقویت می شوند با توجه به بالا رفتن میزان گلبول های قرمز خون کارایی بهتری در مسابقات استقامتی نیز از خود نشان می دهند. این دارو به دلیل تاثیرات قابل توجهی که داشته است و به دلیل اینکه کمی آنابولیک تر از Deca-Durabolin بوده و خواص آندروژنی چندان آزار دهنده ای نیز نداشته است در طول این چندین سال اخیر استفاده از این دارو و تمایل به جایگزینی این دارو با داروی قدیمی Deca-Durabolin (دکا) و دیگر ویژگی ها از بولدنون یک استروئید بسیار محبوب و پرطرفدار ساخته است و هر روزه بر مصرف کنندگان آن افزوده می شود. دوز موثر

¹ - Gynecomastia

برای مردان ۶۰۰-۲۰۰ میلی گرم در هفته و برای زنان ۱۰۰-۵۰ میلی گرم می باشد. (اشکال ۲-۳ و ۴-۲). (۱)



۱-۶-۱۴-۲-۱. تبدیل به هورمون استروژن

این دارو به دلیل ساختار شیمیایی خاصی که دارد معمولاً قابلیت تبدیل به هورمون زنانه را ندارد و از این رو کسانی که از این دارو استفاده می کنند معمولاً نیازی به مصرف آنتی استروژن ندارند. به دلیل اینکه این دارو تمایلی به تبدیل به هورمون زنانه استروژن ندارد افزایش حجمی که با مصرف این دارو در طول دوره رخ می دهد نیز از کیفیت مطلوب تری برخوردار بوده و خشک خواهد بود ولی با این وجود از این حقیقت نیز نباید غافل شویم کسانی که شدیداً مستعد ابتلاء به نوک سینه باشند با مصرف این دارو و با مصرف دزهای بالای این دارو در معرض بروز این عارضه هستند و این افراد باید

موارد ایمنی را رعایت نکنند. در این موارد از داروهایی همانند Arimidex و Cytadren می توان برای پیشگیری از ابتلاء فرد به این عارضه استفاده نمود(۱).

۲-۶-۱۴-۱-۲. عوارض آندروژنی

اگر چه این دارو در قیاس با خود تستوسترون قدرت آندروژنی چندانی ندارد ولی با این وجود در برخی موارد به عوارضی همانند چرب شدن پوست، جوش های پوستی، خشونت های رفتاری و ریزش مو و عوارض آندروژنی مشابه منجر شده است و لازم به ذکر است که بروز و یا عدم بروز این عوارض و همچنین شدت بروز این عوارض ارتباط مستقیمی با دز مصرفی این دارو داشته است. (۱)

۳-۶-۱۴-۱-۲. مهار ترشح طبیعی تستوسترون

این دارو اگر چه به ظاهر داروی ملایمی به شمار می رود ولی مهار شدید ترشح طبیعی تستوسترون در بدن نیز یکی دیگر از عوارض جانبی این دارو محسوب می شود به گونه ای که برای بازگرداندن سطح ترشح هورمون تستوسترون به حد نرمال باید از مخلوطی از HCG و Clomid کلومیفن در انتهای دوره استفاده کرد . کسانی که در طولانی مدت از این دارو استفاده نموده و در پایان دوره نیز پاکسازی را به خوبی انجام نمی دهند معمولاً در طولانی مدت با تحلیل رفتن بیضه ها و با افت شدید میزان ترشح تستوسترون در بدن رو به رو می شوند و همین مسئله نیز از یک سو قوا و انرژی جنسی مردانه را شدیداً تحت تاثیر قرار داده و ضعیف می کند و از سوی دیگر این دسته از افراد در حفظ حجم معمولاً ناکام بوده و در مراحلی از ورزش نیز به استوپ های سنگین برخورد کرده و سردر گم می شوند. بولدنون به دو شکل خوراکی و تزریقی در بازار موجود است. اما ورزشکاران نوع تزریقی را ترجیح می دهند، زیرا آنها می توانند دوز بالاتری را از دارو مصرف کنند. دوز مصرفی نوع تزریقی آن برای آقایان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بوده که در خانم ها نصف این مقدار است اما مقادیر بالاتر آن تا ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیز در ورزشکاران گزارش شده است (۸۰). فاصله تزریق ها هر ۳ یا ۴ روز یک بار و دوره مصرف آن ۶ تا ۸ هفته می باشد. مقدار تستوسترون آزاد در بدن اندک بوده و همین مقدار اندک با گیرنده های سلولی واکنش می دهد (۱).

۴-۶-۱۴-۱-۲. تاثیر منفی بر کبد:

در دوره های طولانی مدت مصرف استروئیدهای آندروژنیک- آنابولیک، سرطان کبدی و مرگ سلولی وسیع کبدی گزارش شده است. در بیشتر موارد این عوارض، سایر ارگان های فرد را درگیر کرده و مصرف کننده را در وضعیت نگران کننده ای قرار می دهد. از آسیب های مهم دیگر پلیوزیس کبدی و طحال

می‌باشد که در مواردی فرد به خونریزی داخلی دچار شده و به مرگ منجر شده است. این آسیب‌ها به احتمال زیاد به علت این است که کبد محل اولیه پاک‌سازی و سم‌زدایی استروئیدها می‌باشد. علاوه بر این، سرطان کبدی به طور کلی در مردان در مقایسه با زنان از نرخ بالاتری برخوردار است (۱). گزارش‌های دیگر رابطه بین سرطان کبد و استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک را در جمعیت غیر ورزشکار که تحت درمان با تستوسترون برای کم‌خونی آپلاستیک قرار گرفته‌اند را بیان کرده‌اند (۱). سرطان و بیماری‌های کبدی در ورزشکاران مصرف‌کننده استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک در مطالعات نشان داده شده است. در ورزشکاران بدنساز مصرف‌کننده این داروها، مطالعات اولیه بسیار نگران‌کننده بوده است (۱). بسیاری از استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک موجب توقف چرخه طبیعی تولید تستوسترون در بدن می‌شوند. پس از توقف تولید تستوسترون در بدن به دلیل استفاده از استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک، یاخته‌های لیدیک دیگر کلاسترول جریان خون را به پرگنولون تبدیل نمی‌کنند، این مسئله موجب افزایش کلاسترول خون خواهد شد که خود یکی از عوامل ایجادکننده کبد چرب می‌باشد (۱). در بیشتر موارد این عارضه بدون علامت بوده و پزشک در بررسی آزمایشگاهی مانند سی تی اسکن که به علل دیگر انجام می‌شود متوجه ابتلای فرد به این بیماری می‌شود. تنها راه قطعی برای تشخیص عارضه کبد چرب بیوپسی می‌باشد. کبد چرب ممکن است با التهاب مرتبط باشد یا به التهاب کبد منجر شود. با پیشرفت این بیماری بافت‌های زخم و سفت، سلول‌های سالم کبد را احاطه کرده و به مرور باعث به وجود آمدن ظاهر گره خورده و ناهموار در کبد می‌شوند. بافت گره خورده و ناهموار کبد موجب وارد آمدن فشار بر مجرای کیسه صفرا و انسداد آن می‌شود. در این هنگام ماده زرد رنگ صفرا یعنی بیلی روبین نیز وارد جریان خون خواهد شد. تجمع این ماده رنگی در خون موجب زرد شدن رنگ پوست و سفیدی چشم و یرقان خواهد شد. در ادامه بافت تغییر شکل یافته کبد مانع جریان یافتن خون به درون بافت کبد می‌شود. سرانجام این موضوع باعث به وجود آمدن مشکلی به نام فشار خون ورید باب یا پورت خواهد شد. این عارضه در شروع دارای علائم و نشانه‌های زیادی نیست، به همین خاطر در بسیاری از موارد فرد مبتلا بسیار دیر متوجه بیماری خود می‌شود. این موارد می‌تواند آسیب و سخت شدن کبد در نتیجه از بین رفتن بافت کبدی و جانشین شدن آن توسط بافت پیوندی سبب شود. هنگامی که آسیب ایجاد شده گسترده می‌شود، به آن بیماری سیروز گفته می‌شود. بیماری سیروز کبد می‌تواند بیماری مهلک و کشنده‌ای باشد (۱).

۲-۲. پیشینه تحقیق:

۱-۲-۲. مطالعه بر روی انسان

مطالعه بر روی انسان فقط به صورت گزارش موردی می‌باشد. در این مطالعات بیماران به پزشک مراجعه کرده و مشاهدات پزشک با توجه به مطالب گفته شده توسط بیمار منتشر شده‌است. گلیسون و همکاران (۱۹۷۶) گزارشی را در مورد بیماران تحت درمان با استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک منتشر کردند که وجود سرطان و پلیویزیس کبدی را در این بیماران تایید می‌کرد. مورد اول مربوط به یک دختر سفید پوست با تشخیص بیماری اولیه کم خونی در سال ۱۹۵۲ بود. او استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک مختلف از جمله متیل تستوسترون و اکسی متالون را جهت درمان در طولانی مدت دریافت کرده بود. اسکن چندگانه از بدن وی نقص در لوب راست، به همراه گره‌های پراکنده در سراسر کبد، بدون ایجاد سیروز را نمایان کرد. بررسی فیزیولوژیکی گره‌ها نشان دهنده سرطان هپاتوسلولار متوسط کبدی بود. بالاخره او با همین بیماری در ۱۹۷۵ فوت کرد. مورد دوم نیز یک دختر سفید پوست ۸ ساله با بیماری کم خونی در سال ۱۹۷۰ بود. او برای درمان اکسی متالون را برای ۴ سال بصورت مداوم دریافت کرده بود. سه هفته قبل از فوت با علائم بیماری کبدی مانند زردی در بیمارستان بستری و تحت درمان قرار گرفت. در اسکن مشخص شد، کبد و طحال وی بزرگ‌تر از حد طبیعی بوده و عروق در لوب راست کبد متسع شده‌اند. همچنین پلیویزیس، تومور و کیست‌های متورم در کبد این بیمار تایید شد. مورد سوم پسری سفید پوست با کم خونی ارثی بود. بیماری وی در سال ۱۹۶۷ شناسایی و جهت درمان به مدت ۴ سال تحت درمان با استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک متیل تستوسترون و اکسی متالون قرار گرفت. اسکن این بیمار پلیویزیس و افزایش اندازه کبد را آشکار کرد. دو ماه بعد بر اثر خونریزی شدید داخلی روده‌ای معده‌ای درگذشت. بطور مشابهی در بیماران سیاه پوست آفریقایی جنوبی که استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک را دریافت کرده‌اند، تومورهای اولیه هپاتوسیت از مهم‌ترین مواردی است که باید به آن توجه نمود (۱).

در گزارش سوکاس و همکاران (۲۰۰۴)، یک بدنساز با سن ۳۵ سال و سابقه مصرف ۱۵ سال استروئید-های آندروژنیک-آنابولیک مختلف، بصورت ۸ هفته مصرف با وقفه ۲ هفته‌ای بین دوره‌ها، بدون هیچ گونه علامت ظاهری مانند زردی و فقط جهت بررسی دوره‌ای بدنسازان مراجعه کرده بود. بررسی با MRI نشان دهنده دو تومور کبدی، یکی در لوب چپ به اندازه ۶ سانتی‌متر و دیگری در لوب راست به اندازه ۱۲ سانتی‌متر بود. مورد دوم نیز یک بدنساز مرد با سن ۲۳ سال و وجود علائم شدید سوء مصرف استروئیدهای آندروژنیک-آنابولیک با دوز بالا بود. مصرف او از ۶ ماه قبل با دوره‌های ۸ هفته‌ای

و استراحت دارویی ۲ هفته‌ای برای افزایش حجم عضلانی و حضور در مسابقات بود. بیمار با ضعف و بی‌اشتهایی و نارسایی حاد کلیوی مراجعه و بستری شد. وجود گره‌هایی در کبد مشاهده شد اما تومور کبدی اثبات نشد، هرچند که آسیب شدید به کبد مشهود بود. همچنین آنزیم‌های کبدی افزایش آشکاری داشتند (۳۷).

۲-۲-۲. مطالعات حیوانی:

رشید لمیر و همکاران (۱۳۹۲) مطالعه‌ای در رابطه با تأثیر استروئید آنابولیک استانوزول همراه با هشت هفته تمرین مقاومتی بر تغییرات ساختاری بافت کبد در موش صحرایی نر انجام دادند. پروتکل تمرین مقاومتی سه جلسه در هفته با سه ست پنج تکراری صعود از نردبان (وزنه‌ها در هفته اول ۵۰ درصد وزن موشها بود که با افزایش ۱۰ درصدی در هر هفته به ۱۲۰ درصد در هفته پایانی رسید) به مدت هشت هفته بود. تغییرات هیستوپاتولوژیکی نشان‌دهنده نکروز و مرگ سلولی در بافت کبد بود. براساس یافته‌ها، تمرین مقاومتی قادر به جلوگیری از آسیب‌های کبدی ناشی از استانوزول نیست و با وجود مصرف تزریقی و دوز کم نیز این آسیب‌ها مشاهده می‌شود. (۵)

ضیاءالحق و همکاران (۱۳۹۲) در مطالعه دیگری تأثیر مصرف یک دوره بولدنون، تمرین استقامتی و مقاومتی را بر نشانگرهای آسیب کبدی موش‌های ویستار بررسی کردند که یافته‌ها نشان داد تمرینات استقامتی اثرات بهتری نسبت تمرینات مقاومتی بر کاهش آسیب ناشی از مصرف استروئیدهای آنابولیک بر کبد رت‌های نر ویستار داشته باشد. (۳۸)

رشید لمیر و همکاران (۱۳۹۴) در مطالعه دیگری به بررسی اثرات ناشی از سوء مصرف استروئیدهای آنابولیک بر میزان آنزیم‌های کبدی و آلبومین خون ورزشکاران پرداختند که یافته‌ها نشان داد داروهای استروئیدی تأثیرات مخربی بر سلوهای کبد از خود به جای می‌گذارند و عوارض آنها حتی پس از دو ماه دوری از مصرف این مواد، همواره گریبان‌گیر افراد استفاده‌کننده می‌باشد. (۳۹)

شکوه‌مند و همکاران (۱۳۹۴) اثر تمرین مقاومتی و مکمل بولدنون بر تغییرات ساختاری بافت فوق کلیه رت‌های نر ویستار را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که فعالیت مقاومتی همراه با بولدنون می‌تواند سبب آسیب بر ساختار غده آدرنال شود. (۴۰)

مایادا آراف و همکاران (۲۰۱۵)، در مطالعه ای تغییرات آپوپتوز، ساختاری و عملکردی ناشی از تزریق بولدنون را در کبد خرگوش بررسی کردند و دریافتند که تزریق بولدنون باعث تغییرات ساختاری و عملکردی در کبد خرگوش، افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز متوسط می شود. (۴۱)

مطالعه آسیب‌های کبدی ناشی از استروئیدهای اندروژنیک-آنبولیک با استفاده از میکروسکوپ نوری:

بووادا و همکاران (۱۹۹۹) به بررسی اثرات حاد و مزمن سمی شدن کبد در موش‌های نر ویستار با مصرف وینسترول خوراکی بدون تمرین پرداختند. نمونه‌های این تحقیق موش‌های صحرایی نر با سن سه ماه و وزن اولیه ۲۹۰ تا ۳۰۰ گرم بودند که در گروه‌های کوتاه و بلند مدت قرار گرفتند. آزمودنی‌ها در شرایط آزمایشگاهی با در دسترس بودن آب و غذا نگهداری می‌شدند. گروه‌های تجربی کوتاه مدت شامل ۵ گروه با ۶ موش در هر گروه بودند، آن‌ها استانوزولول را برای نصف، یک، دو، سه، و چهار روز با دوز ۵ mg/kg دریافت می‌کردند. گروه‌های بلند مدت نیز شامل ۴ گروه با ۶ موش در هر گروه بودند که استروئید آندروژنیک-آنبولیک استانوزولول را برای ۶۰ تا ۹۰ روز با دوز ۵ mg/kg دریافت می‌کردند. گروه کنترل نیز شامل دو گروه کوتاه و بلند مدت، مانند گروه‌های تجربی بود که به همان میزان روغن ذرت استریل را دریافت می‌کردند. یافته‌ها نشان داد که وینسترول قادر به تغییر در ظرفیت متابولیسم سلول‌های کبدی بصورت غیرنرمال بوده و میزان سیتوکروم‌های P450 و b5 در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود. بررسی هیستوپاتولوژیکی کبد با استفاده از میکروسکوپ نوری نشان داد، گروه‌های کوتاه مدت با التهاب لوبول‌های کبدی که با نفوذ سلول‌های اسیدوفیلیک همراه بود، مواجه شده‌اند. و سلول‌های کوپفر نیز به صورت فعال واکنش نشان می‌دادند. همچنین در اندازه هسته سلول‌ها تنوع خفیف، همراه با افزایش میتوز مشاهده گردید. این تغییرات در گروه‌های بالاتر از دو روز مشاهده شد. واکوئل سازی سیتوپلاسمی و دژنراسیون در بیشتر گروه‌های بلند مدت قابل مشاهده بود. میتوز، دوهسته‌زایی و تنوع در اندازه هسته سلول کاملاً افزایش یافته بود. این مشاهدات فقط در حیوانات با ۳ ماه درمان قابل توجه بود. همچنین ضایعات التهابی زیر کپسولی نشان داد، دیواره عروق مرکز لوبولی بزرگ شدگی آشکاری دارند (۲۵).

تایسون اهاب و همکاران (۲۰۱۱) پاسخ‌های BCL_2 و P_53 ناشی از آسیب‌های کبدی ایجاد شده در خرگوش، با مصرف استروئید آنبولیک بولدنون را مورد بررسی قرار دادند. آزمودنی‌ها شامل ۳۲ خرگوش با وزن اولیه ۲/۲۵۰ کیلو گرم و سن ۳ تا ۴ ماه بودند. آن‌ها در چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل روغن زیتون را به عنوان دارونما دریافت کردند. گروه‌های دوم، سوم و چهارم، هورمون استروئید آنبولیک بولدنون را با دوز ۵ mg/kg به ترتیب یک، دو و سه بار در هفته دریافت می‌کردند.

مشاهدات ایمنوشیمی کبد نشان داد که پروتئین P53 با افزایش معنادار و پروتئین BCL-2 با کاهش معنادار مواجه شده‌اند. در زمان ایجاد آسیب بیان دو ژن P53 و BCL-2 در سلول‌های کبدی به ترتیب افزایش و کاهش یافته که نشان دهنده وجود آسیب و نیز میزان آن باشند. P53 یک فاکتور رونویسی مهار کننده تومور است که تنظیم میزان رونویسی از چند ژن دخیل در تنظیم چرخه سلولی DNA، بازسازی و جلوگیری از آپوپتوز را به عهده دارد. BCL-2 جزء خانواده‌ای پروتئینی است که نقش مهمی در تنظیم بقای سلول و آپوپتوز دارد. مشاهدات بافت شناسی در گروه‌های مصرف کننده دارو، نشان دهنده وجود سینوزوئیدهای پر از خون در لوبول‌های مرکزی بود که به سمت بخش محیطی امتداد داشت. وجود واکوئل‌های هپاتوسیتی در منطقه وسیعی از ناحیه مرکز لوبولی مشاهده شد. همچنین دژنراسیون و التهاب در تعدادی از نمونه‌ها مشاهده شد. بیشترین فراوانی سلولی P53 در دوز مصرفی سه بار بولدنون با بالاترین دوز مصرفی و کمترین فراوانی BCL-2 در گروه کنترل که کمترین مقدار بولدنون را دریافت کرده بودند مشاهده شد. نتایج نشان داد آسیب‌ها با دوز مصرفی رابطه مستقیم دارد (۴۲).

سیلوا، ام. تی. بنوتو و همکاران (۲۰۱۰) اثرات تستوسترون آندوکانات را بر روی چرخه استرس، رفتار حرکتی و بافت‌شناسی کبد و کلیه انجام دادند. برای انجام این مطالعه آن‌ها ۳۲ موش ماده ویستار با وزن اولیه ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم را انتخاب و در چهار گروه جای دادند: گروه کنترل (بدون تمرین + دارو)، گروه دوم (تمرین + دارو)، گروه سوم (بدون تمرین + دارونما)، گروه چهارم (تمرین + دارونما). گروه‌های تجربی استروئید آنابولیک تستوسترون آندوکانات را با دوز ۱۵ mg/kg سه بار در هفته به مدت ۴ هفته دریافت می‌کردند. گروه دارونما نیز روغن گیاهی دریافت می‌کرد. برنامه تمرینی ۵۰ دقیقه شنا در کانال مخصوص جوندگان بود. پس از پایان دوره نتایج وزنی نشان داد، گروه‌های دریافت کننده دارو افزایش وزن معناداری را نسبت به دیگر گروه‌ها نداشتند. همچنین تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک کبد نشان داد، موش‌های مصرف کننده استروئید آنابولیک تستوسترون آندوکانات با پرخونی سینوزوئیدی در هپاتوسیت‌ها و التهاب سلولی مواجه شده‌اند. وزن کبد آن‌ها اندکی بیشتر از سایر گروه‌ها بود هرچند که معنادار نبود (۴۳).

الیسون و همکاران (۱۹۹۵) به مطالعه اثرات سمی ناشی از استروئیدهای آندروژنیک- آنابولیک در ساختارهای سلول کبد در موش صحرائی، بدون تمرین بدنی پرداختند. در این مطالعه آزمودنی‌ها تحت بررسی با داروهای ۱۷- آلفا آلکیلی (استانوزولول، اکسی متالون و متیل تستوسترون) و نیز داروهای غیرآلکیلی (تستوسترون سایپیونات، فلوکسی مسترون، ۱۹- نور تستوسترون) قرار گرفتند. داده‌ها نشان

داد که استروئیدهای ۱۷-آلفا آلکیلی برای سلول‌های کبدی سمی بوده و این در حالی است که استروئید غیر آلکیلی، هیچ عوارضی در دوزهای مشابه نداشتند. داده‌ها نشان می‌دهد که بین ساختار استروئیدهای آنابولیک و مسمومیت ناشی از آن‌ها در سلول‌های کبدی رابطه‌ای نزدیک و تنگاتنگ وجود دارد (۴۴).

فلاین.تی.جی و همکاران (۲۰۰۴) تغییرات فراساختاری القاء شده توسط استروئیدهای آنابولیک در کبد موش صحرایی تمرین دیده را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که آسیب‌های کبدی در هر دو گروه مصرف کننده استروئیدهای آنابولیک با تمرین و بدون تمرین ایجاد می‌شوند (۴۵).

مطالعه آسیب‌های کبدی ناشی از استروئیدهای آندروژنیک- آنابولیک با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری:

گراگرا. آر و همکاران (۱۹۹۳) تغییرات آنزیمی و فراساختاری القاء شده توسط استروئیدهای آنابولیک، فلوکسی‌مسترون و آندرواستانولون را در کبد موش صحرایی همراه با تمرین استقامتی بررسی کردند. آزمودنی‌ها موش‌های صحرایی با وزن اولیه ۱۱۵ تا ۱۲۰ گرم بودند که در شرایط آزمایشگاهی نگه‌داری می‌شدند. آزمودنی‌ها در چهار گروه تقسیم شدند: کنترل (۶ موش بدون تمرین + بدون دارو، ۶ موش تمرین استقامتی + بدون دارو)، گروه فلوکسی‌مسترون (۶ موش بدون تمرین + دارو، ۶ موش تمرین استقامتی + دارو)، گروه متیل آندرواستانولون (۶ موش بدون تمرین + دارو، ۶ موش تمرین استقامتی + دارو). گروه‌های تجربی تمرین استقامتی را روی تردمیل به مدت ۱۲ هفته انجام دادند. در پایان نمونه‌های کبد برای بررسی با میکروسکوپ الکترونی آماده شدند. بررسی تغییرات وزنی نشان داد که گروه‌های تمرین با کاهش معنادار وزن در پایان دوره مواجه شده‌اند. مطالعه ساختاری نیز نشان دهنده تغییرات میتوکندریایی و لیزوزومی بود که با وجود تمرین بدنی آسیب ایجاد شده بود. میتوکندری‌ها افزایش یافته و در سیتوپلاسم پراکنده بودند. آن‌ها از لحاظ اندازه و شکل ناهمگن بودند. تورم میتوکندری‌ها از تغییرات قابل توجه بود که همراه با کاهش تیغه‌ها و ماتریس‌های با چگالی الکترونی پایین بود. لیزوزوم‌ها در سیتوپلاسم افزایش یافته و دارای مواد ناهمگن با سوبستراهای هضم نشده بودند. لیزوزوم‌ها به اشکال متفاوت با چگالی الکترونی بالا در ماتریس‌های با چگالی الکترونی پایین دیده شدند. وجود اجسام تک‌غشایی با چگالی الکترونی متغیر در سیتوپلاسم گروه‌های تجربی کاملاً مشهود بود. قطرات چربی که به داخل سینوزوئیدها رانده شده بودند نیز در بعضی از نمونه‌ها قابل مشاهده بود. همچنین اجسام چند وزیکولی با ساختار تک غشایی که دارای ماتریس با چگالی الکترونی

پایین بودند، مشاهده گردید. تغییرات ساختاری کبد در آزمودنی‌های مصرف کننده دارو با و بدون تمرین مشاهده شد (۴۶).

داگلاس و همکاران (۱۹۷۵) به بررسی تغییرات ساختاری کبد در موش‌های صحرایی پیر و جوان ناشی از مصرف اکساندرولون، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی پرداختند. آزمودنی‌ها شامل ۱۸ موش صحرایی در دو گروه بودند: گروه پیر (۹ موش با وزن ۵۰۰ گرم)، (گروه جوان ۹ موش با وزن ۳۵۰ گرم). هر گروه نیر به دو زیر گروه دارو با ۵ سر موش و دارونما با ۴ سر موش تقسیم می‌شد. گروه دارو استروئید اکساندرولون را به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم که در ۲۵۰ میلی‌گرم روغن ذرت حل شده بود، مصرف می‌کردند. گروه دارونما روغن ذرت را به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم دریافت می‌کردند. یادآور می‌شود طول دوره ۲۱ روز بود. در گروه جوان حجم واحدهای هیپاتوسیتی افزایش یافته بود هر چند که معنادار نبود. افزایش شبکه آندوپلاسمیک صاف بسیار جالب بود. این داروها سبب سازگاری مورفولوژیکی هیپاتوسیت‌ها از طریق هایپرتروفی می‌شوند. افزایش اتساع در شبکه آندوپلاسمیک خشن نیز مشاهده شد. اما تراکم دستگاه گلژی کاهش یافته بود. افزایش در حجم میتوکندری‌ها در گروه‌های تحت درمان با دارو مشاهده شد (۴۷).

۲-۳. جمع بندی

با توجه به مطالب ذکر شده به طور خلاصه باید بیان کرد که کبد بسیاری از داروهای مختلف، چندین هورمون ترشح شده از غدد درون ریز و همه هورمون‌های استروئیدی را با تغییر شیمیایی، سم‌زدایی کرده یا به داخل صفرا دفع می‌کند. هورمون‌های استروئیدی که در بافت‌ها مستقر نشود، عمدتاً توسط کبد به آندروسترون و دی‌هیدرواپی آندروسترون تبدیل و بلافاصله کونژوگه یا سولفات می‌شوند که از طریق صفرا به روده و یا کلیه به ادرار دفع میشوند. مصرف این داروها سبب آسیب به بافت کبد شده که می‌تواند منجر به تجمع بیش از حد یک یا چند هورمون در مایعات بدن شده، و موجب فعالیت بیش از حد این سیستم‌های هورمونی گردد (۳۳). شدت این آسیب‌ها به عوامل متعددی از جمله نوع دارو، دوره مصرف و دوز مصرفی وابسته است. دوزهای مصرفی بالاتر عوارض جدی تر و طولانی تری را ایجاد می‌کنند. این آسیب‌ها به احتمال زیاد به علت این است که کبد محل اولیه پاک‌سازی و سم‌زدایی استروئیدها می‌باشد.

فصل سوم

روش شناسی تحقیق

۳-۱. مقدمه

در این فصل به نحوه اجرای تحقیق همراه با بیان جزئیات مربوط به نمونه گیری، روش جمع آوری اطلاعات ملاحظات دریافت استروئید، عصاره عناب و برنامه تمرینی و هم چنین شیوه نمونه گیری پرداخته و در پایان روش تجزیه و تحلیل آماری شرح داده خواهد شد.

۳-۲. روش تحقیق:

این پژوهش یک مطالعه آزمایشگاهی و از نوع تجربی است که امکان کنترل عوامل تأثیرگذار بر نتایج وجود داشته است. در این تحقیق کلیه اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب، عدم اجبار در تمرینات مدنظر قرار گرفت. نمونه گیری بافت کبد از ۶ گروه پس از مداخله متغیرهای مستقل انجام و تغییرات مورفولوژیکی در بافت کبد آن‌ها مطالعه، سپس مورد مقایسه قرار گرفت.

۳-۳. جامعه و نمونه آماری:

جامعه آماری رت های نر نژاد ویستار^۴ بودند که تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر ویستار با سن ۸ - ۶ هفته و وزن اولیه $36/50 \pm 204/24$ گرم به عنوان نمونه آماری انتخاب شدند.

۳-۴. نمونه گیری

نمونه آماری این تحقیق، به روش نمونه گیری انتخابی هدف دار با توجه به شرایط وزنی و سنی انجام شد. برای انجام این تحقیق، تعداد ۴۲ سر رت نر ویستار با سن ۸-۶ هفته و وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم از مرکز جهاد کشاورزی دامغان خریداری و بعد از قرنطینه و وزن کشی به صورت تصادفی در ۶ گروه، با هفت سر موش در هر گروه تقسیم شدند. محل نگهداری و انجام تمرینات آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد شاهرود بود. بعد از یک هفته نگهداری و عادت دادن به پروتکل های تمرینی از هفته دوم تمرینات شروع شد. آزمودنی‌ها به طور تصادفی در ۶ گروه تقسیم شدند:

- گروه اول (کنترل) بدون تمرین + بدون هورمون (n=۷)،

- گروه دوم بدون تمرین + تزریق بولدنون (n=۷)،

- گروه سوم تمرین استقامتی + تزریق بولدنون (n=۷)،

- گروه چهارم مصرف عصاره عناب+ تزریق بولدنون ($n=7$).
- گروه پنجم تمرین استقامتی+ تزریق بولدنون +مصرف عصاره عناب ($n=7$).
- گروه ششم (شم)بدون تمرین + تزریق روغن زیتون ($n=7$).

میزان دوز دریافتی بولدنون رت ها ۵ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن آن ها بود و دوز داروی بولدنون خریداری شده ۲۵۰ میلی گرم در هر میلی لیتر از دارو و برای تزریق خالص بسیار زیاد بود لذا دارو را با روغن زیتون که از لحاظ ساختمانی شبیه به استروئید و در واقع نوعی چربی می باشد رقیق نموده و سپس به رت ها تزریق کردیم. به همین منظور گروهی به نام گروه شم که فقط روغن زیتون دریافت می کردند در نظر گرفتیم تا تاثیر روغن زیتون در تحقیق به کنترل در بیاید.

در طول اجرای تحقیق تعداد ۴ سر موش بدلیل مرگ از تحقیق حذف شدند و تعداد کلی نمونه های نهایی به ۳۸ سر موش تقلیل یافت.

۳-۵. روش اجرای تحقیق

حیوانات مورد مطالعه در قفسه های مخصوص جوندگان از جنس PVC با درپوش توری فلزی که کف آن ها با تراشه های تمیز چوب پوشانده شده بود، تقسیم شدند. دمای اتاق $22 \pm 1/4$ درجه سانتی گراد با رطوبتی معادل ۶۵ تا ۷۵ درصد بود. نمونه ها طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری، با در دسترس بودن آب و غذا که غذای مورد استفاده آن ها، غذای فشرده و آماده مخصوص موش، ساخت کارخانه خوراک مینودشت و آب مصرفی، آب تصفیه شده شهری بود که در ظرف آب خوری از جنس PVC در دسترس حیوانات قرار می گرفت، نگهداری شدند. جهت تجویز دارو با دوز^۵ دقیق و در زمان معین به حیوان از سرنگ انسولین مدرج استفاده شد. تزریق یک بار در هفته، ساعت ۴ عصر با توجه به اولویت تمرین صبح در عضلات سرینی و پشت ران بصورت عمیق انجام شد.

تمرینات گروه استقامتی به مدت هشت هفته، روی تردمیل جوندگان در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد شاهرود انجام شد که شیوه آن در ادامه شرح داده شده است.

گروه دریافت کننده عصاره عناب نیز، ۶۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره عناب را سه بار در هفته به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی دریافت کردند. عصاره عناب به مقدار ذکر شده با آب آشامیدنی حیوانات مخلوط شده و در ظروف آب آنها قرار داده شد. (۳۱)

در پایان مطالعه پس از ۵۶ روز نگهداری حیوانات به مدت ۱۰ ساعت ناشتا نگه داشته شدند. سپس نمونه ها وزن شده و برای نمونه گیری بیهوش شدند. بیهوشی با استفاده از محفظه شیشه ای درب دار

(دسیکاتور)، محتوی پنبه آغشته به کلروفروم محصول شرکت مرک آلمان انجام شد. پس از گذشت ۴۰ تا ۵۰ ثانیه حیوان در بیهوشی مناسب قرار گرفت. یادآور می‌شود حیوانات آخرین دوز دارو را ۲۴ تا ۳۶ ساعت قبل از کشته شدن دریافت نمودند.

۳-۶. مراحل آماده سازی بافت جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری:

پس از بیهوشی با ثابت کردن حیوان بر روی تخته جراحی جوندگان، کالبد شکافی انجام و کبد برداشته شد. بلافاصله بعد از کالبد شکافی، نمونه برداری از لوب راست کبد موش‌ها برای مطالعه با میکروسکوپ نوری انجام و در فیکساتیو، فرمالین ۱۰٪^{۱۶} قرار داده و برای ۴۸ ساعت در محلول نگهداری شدند. پس از ۲۴ ساعت اولیه فرمالین تازه، با فرمالین قبلی جایگزین گردید. سپس بعد از تثبیت با الکل آگیری و با پارافین قالب گیری انجام شد. بعد از این مراحل، توسط میکروتوم مقاطع با ضخامت ۵ میکرون به صورت نمونه گیری تصادفی و با فواصل منظم و یکنواخت تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی انتخاب شده، پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین^{۱۷} با میکروسکوپ نوری مطالعه شدند. شیوه مطالعه به این شکل بود که چند قسمت از بافت مورد نظر در زیر میکروسکوپ به صورت تصادفی انتخاب و تعداد آسیب های سلولی و بافتی وارده شمارش و ثبت شد و در پایان با دیگر گروه ها مورد مقایسه قرار گرفت. مطالعه و عکسبرداری در آزمایشگاه دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد شاهرود زیر نظر پزشک متخصص بافت شناسی انجام شد.

۳-۷. متغیرهای تحقیق:

متغیرهای این تحقیق شامل متغیرهای مستقل و وابسته می‌باشد.

۳-۷-۱. متغیرهای مستقل:

- ۱- هورمون استروئید آنابولیک بولدنون با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن
- ۲- تمرین بدنی به صورت استقامتی
- ۳- مصرف عصاره عناب با دوز ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن

^{۱۶} . formalin

^{۱۷} . haematoxylin and eosin

۲-۷-۳. متغیرهای وابسته:

مشاهده آسیب‌های بافت کبدی در مطالعه با میکروسکوپ نوری از جمله پرخونی، التهاب، دژنراسیون، واکوئل سیتوپلاسمی و تغییرات وزنی.

۳-۸. پروتکل تمرین استقامتی:

تمرینات گروه استقامتی به مدت هشت هفته، روی تردمیل جوندگان در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی شاهرود انجام شد. تمرینات در آغاز شامل سه روز در هفته، هر جلسه ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه و در پایان دوره، هر جلسه تمرین ۶۰ دقیقه روی تردمیل جوندگان (ساخت ایران) و با سرعت حداکثر ۳۰ متر در دقیقه بود که مطابق جدول زیر شدت و مدت تمرینی افزایش یافت (۳۲).

جدول ۳-۲: تمرین استقامتی

۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	هفته (۳ جلسه در هر هفته)
۶۰	۶۰	۶۰	۵۵	۵۰	۴۵	۴۰	۳۰	مدت تمرین (دقیقه/روز)
۳۰	۳۰	۲۸	۲۴	۲۴	۱۸	۱۸	۱۲	سرعت تردمیل (متر/دقیقه)

شدت پروتکل تمرینی با استفاده از تناسب محاسبه شد. در تمرین استقامتی در صورتی که حیوان سه بار به بخش شوک تردمیل وارد شده و شوک را به دویدن ترجیح می‌داد، تمرین حیوان قطع می‌شد.

۳-۹. امکانات و ابزار مورد استفاده:

۱. تردمیل مخصوص جوندگان ساخت ایران
۲. قفسه‌های مخصوص از جنس PVC با درپوش توری فلزی
۳. ظرف آب‌خوری مخصوص جوندگان ساخت ایران
۴. ترازوی دیجیتال حساس بر حسب گرم تا دو رقم اعشار ساخت کشور ژاپن
۵. میکروسکوپ نوری المپیوس ساخت کشور ژاپن با قابلیت بزرگنمایی ۱۰۰۰
۶. بیهوش کننده کلروفروم محصول شرکت مرک آلمان

۷. ظرف شیشه‌ای مخصوص بیهوشی جوندگان (دسیکاتور)
۸. تخته بیهوشی و گیره
۹. تخته برش جهت برش بافت و نمونه برداری
۱۰. تیغ، قیچی، پیپت و پنس جراحی
۱۱. پنبه، الکل و دستکش لاستیکی
۱۲. سرم شستشوی فیزیولوژی
۱۳. ظروف نمونه‌گیری میکروسکوپ نوری محتوی فرمالین
۱۴. فویل آلومینیومی جهت محافظت نمونه‌ها در برابر نور.

۱۰-۳. روش جمع آوری اطلاعات :

۱۰-۳-۱. اندازه‌گیری وزن:

در شروع و پایان دوره قبل از کشتن و نمونه‌برداری، حیوانات به طور دقیق توسط ترازوی دیجیتال با حساسیت دو رقم اعشار وزن شده و اعداد به دست آمده بر حسب گرم ثبت شدند.

۱۱-۳. روش های آماری:

پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌های وزنی با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، استفاده شد. سپس جهت بررسی اثر متغیرهای مستقل بر متغیر وابسته وزن از تحلیل واریانس یک طرفه برای تغییرات بین‌گروهی استفاده شد. سپس از تست تعقیبی LSD برای مشاهده تغییرات بین گروه‌ها استفاده شد. تمام عملیات آماری پژوهش با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شده است.

فصل چهارم

یافته های تحقیق

۴-۱. مقدمه

چهارمین فصل تحقیق به تجزیه و تحلیل داده های جمع آوری شده اختصاص دارد. در این فصل یافته های تحقیق در دو بخش یافته های حاصل از تغییرات وزنی و یافته های حاصل از بررسی های بافت شناسی بافت کبد ارائه خواهند شد. ابتدا در بخش آمار توصیفی مشخصات وزنی اولیه رت ها و نسبت وزن کبد به وزن کل رت در زمان نمونه گیری ارائه می شود و سپس در بخش آمار استنباطی نخست جدول و توضیحات مربوط به تعیین چگونگی توزیع داده ها با استفاده از آزمون کلوموگروف - اسمیرنوف و سپس یافته های بدست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه جهت تعیین اختلاف درون گروهی در قالب جداول و نمودار ارائه شده است. بررسی های بافت شناسی کبد نیز با استفاده از میکروسکوپ الکترونی تحت نظر متخصص پاتولوژی انجام گرفته و نتایج آن در قالب تصاویر و جدول درجه بندی تغییرات به وجود آمده ارائه شده است. در این پژوهش برای تحلیل داده های آماری و رسم نمودارها از نرم افزار SPSS 16 و Excel 2013 استفاده شده و سطح معنا داری در تمام آزمون ها $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شده است.

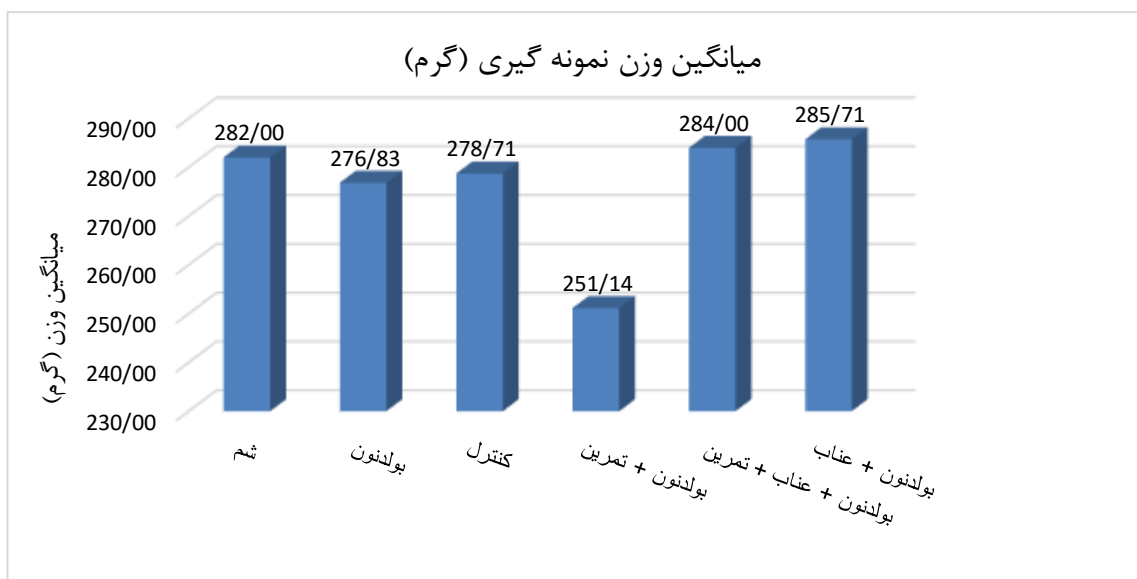
۴-۲. آمار توصیفی

همانگونه که مشاهده می شود، میانگین وزن اولیه رت ها و وزن نمونه گیری (جدول ۴-۱) و هم چنین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری (جدول ۴-۲) به تفکیک گروهی و به صورت میانگین و انحراف استاندارد ارائه شده است.

جدول ۴-۱: میانگین وزن اولیه رت ها و وزن نمونه گیری

شم	بولدنون	کنترل	بولدنون + تمرین	گروه ها		متغیر
				بولدنون + عنا	بولدنون +تمرین +عنا	
۱۸۶	۲۳۲/۱۷	۱۸۵	۱۵۷/۶	۲۱۷/۱۷	۲۴۸/۱۴	میانگین وزن اولیه (گرم)
۲/۹	۲۶/۸	۱۲/۲۶	۱۱/۸۷	۱۶/۱	۲۹/۶	انحراف استاندارد
۲۸۲	۲۷۶/۸۳	۲۷۹	۲۵۱	۲۸۴	۲۸۵/۷۱	میانگین وزن نمونه گیری (گرم)
۷/۲	۱۵/۹	۲۴/۱۵	۴/۰۶	۴۶/۷	۳۷/۱	انحراف استاندارد

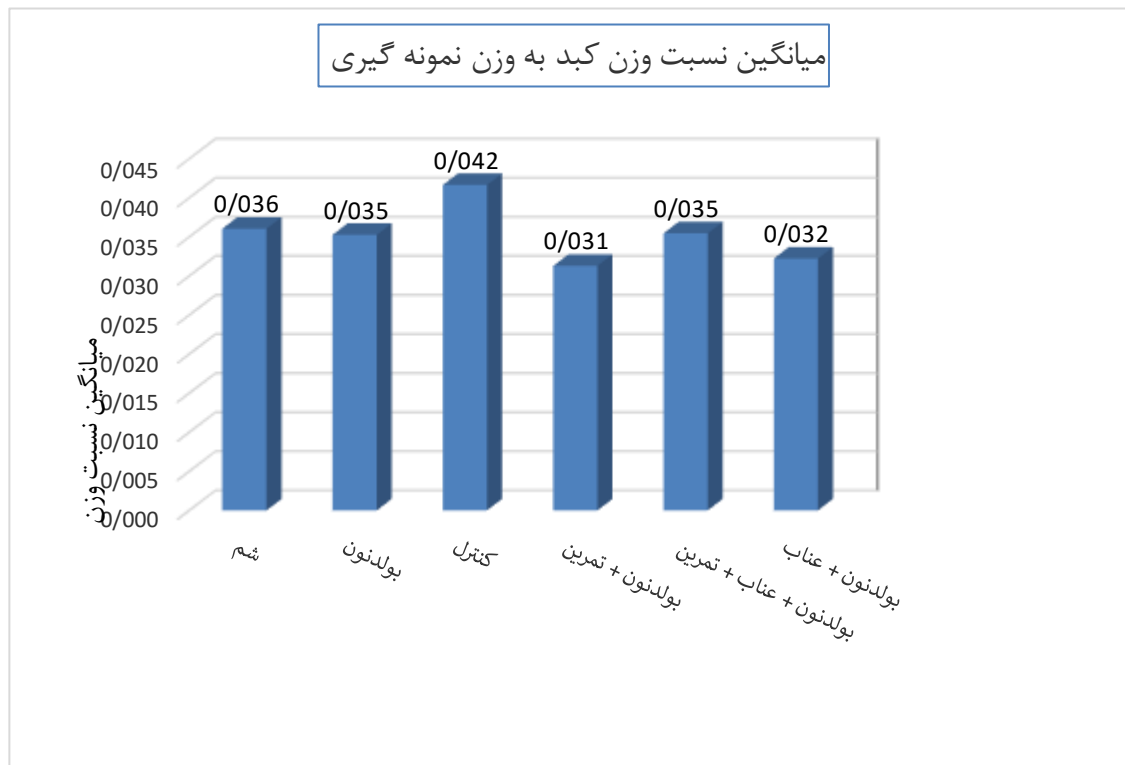
نمودار ۴-۱. میانگین وزن نمونه گیری رت ها



جدول ۴-۲: میانگین نسبت وزن بافت کبد به وزن نمونه گیری رت ها

شم	بولدنون	کنترل	بولدنون + تمرین	بولدنون + تمرین + عنب	بولدنون + عنب	گروه ها متغیر
۰/۰۳۶	۰/۰۳۵	۰/۰۴۲	۰/۰۳۱	۰/۰۳۵	۰/۰۳۲	میانگین نسبت
۰/۰۰۷	۰/۰۰۴	۰/۰۰۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	انحراف استاندارد

نمودار ۴-۲. میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری رت ها



۴-۳. آمار استنباطی

۴-۳-۱. تعیین چگونگی توزیع داده ها

در ابتدا با استفاده از آزمون کلموگراف اسمیرنوف از نرمال بودن داده های وزنی نمونه اطمینان حاصل نمودیم سپس به آزمون فرضیه پرداختیم:

جدول ۴-۳: آزمون نرمال بودن تمام گروه ها

کلموگراف - اسمیرنوف		آزمون
ارزش P	شاخص آزمون	متغیر
۰/۹۶۱	۰/۵۰۴	وزن اولیه
۰/۴۶۹	۰/۸۴۷	وزن نمونه گیری
۰/۸۵۴	۰/۶۰۸	میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری

۴-۳-۲. تعیین میزان اختلاف بین گروهی

با انجام آنالیز واریانس یک طرفه اختلاف بین گروهی وزن نمونه گیری و میانگین نسبت وزن کبد به وزن کل همه گروه ها مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

۴-۵. یافته های مربوط به فرضیه های تحقیق

۴-۵-۱. آزمون فرضیه اول

هشت هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر میانگین وزن نمونه گیری رت های نر ویستار تاثیر معناداری ندارد.

با انجام آنالیز واریانس یک طرفه تغییرات معنی داری در میانگین وزن نمونه گیری بین گروه ها مشاهده نشد ($P=0/224$). (جدول ۴-۴). که این خود فرض صفر را تأیید می کند.

جدول ۴-۴. اختلاف میانگین های بین گروهی وزن نمونه گیری

سطح معنی داری	F	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات
۰/۲۲۴	۱/۴۸۰	۱۱۲۱/۰۰۶	۵	۵۶۰۵/۰۳۱
		۷۵۷/۳۹۲	۳۲	۲۴۲۳۶/۵۴۸
			۳۷	۲۹۸۴۱/۵۷۹
				کل

۴-۵-۲. آزمون فرضیه دوم

هشت هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری رت های نر ویستار اثر معناداری ندارد.

با انجام آنالیز واریانس یک طرفه تغییرات معنی داری در میانگین بین گروهی نسبت وزن کبد به وزن کل رت ها مشاهده گردید. ($P=0/004$). (جدول ۵-۴). که این خود دلیلی بر رد فرض صفر می باشد.

جدول ۵-۴. اختلاف میانگین های بین گروهی نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری

سطح معنی داری	F	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات
۰/۰۰۴	۴/۳۹۴	۰/۰۰۰	۵	۰/۰۰۰
		۰/۰۰۰	۳۱	۰/۰۰۱
			۳۶	۰/۰۰۱
				کل

سپس از آزمون تعقیبی LSD برای یافتن اختلاف استفاده و مشاهده شد میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری تمام گروه ها با گروه کنترل اختلاف معنی داری دارد. (جدول ۴-۶ که نشان می دهد مصرف استروئید در کنار تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب نیز بر نسبت وزنی کبد رت ها اثر گذار است).

جدول ۴-۶: نتایج آزمون LSD

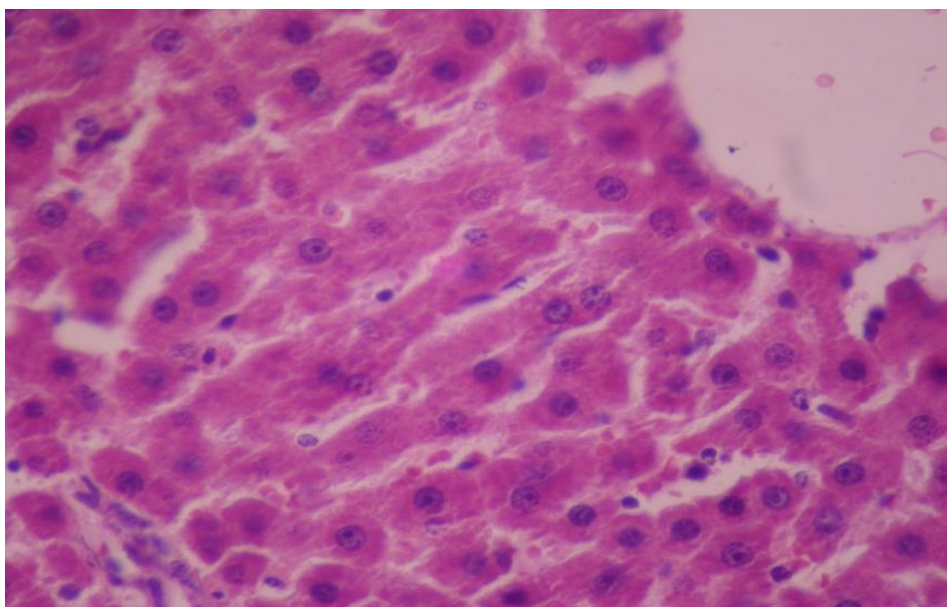
گروه	گروه	اختلاف میانگین	خطای استاندارد	سطح معنی داری
کنترل	بولدنون + عناب	۰/۰۰۹۵۷۱	۰/۰۰۲۴۷۵	۰/۰۰۱
	بولدنون+تمرین+عناب	۰/۰۰۶۳۸۱	۰/۰۰۲۵۷۶	۰/۰۱۹
	بولدنون+تمرین	۰/۰۱۰۴۲۹	۰/۰۰۲۴۷۵	۰/۰۰۰
	بولدنون	۰/۰۰۶۵۴۱	۰/۰۰۲۵۷۶	۰/۰۱۶
	شم	۰/۰۰۵۹۶۴	۰/۰۰۲۹۰۲	۰/۰۴۸

۴-۴. نتایج مطالعات هیستوپاتولوژی

به منظور بررسی تغییرات بافتی، مطالعه با استفاده از میکروسکوپ نوری به صورت توصیفی روی لام های تهیه شده از نمونه ها و عکسبرداری انجام گردید.

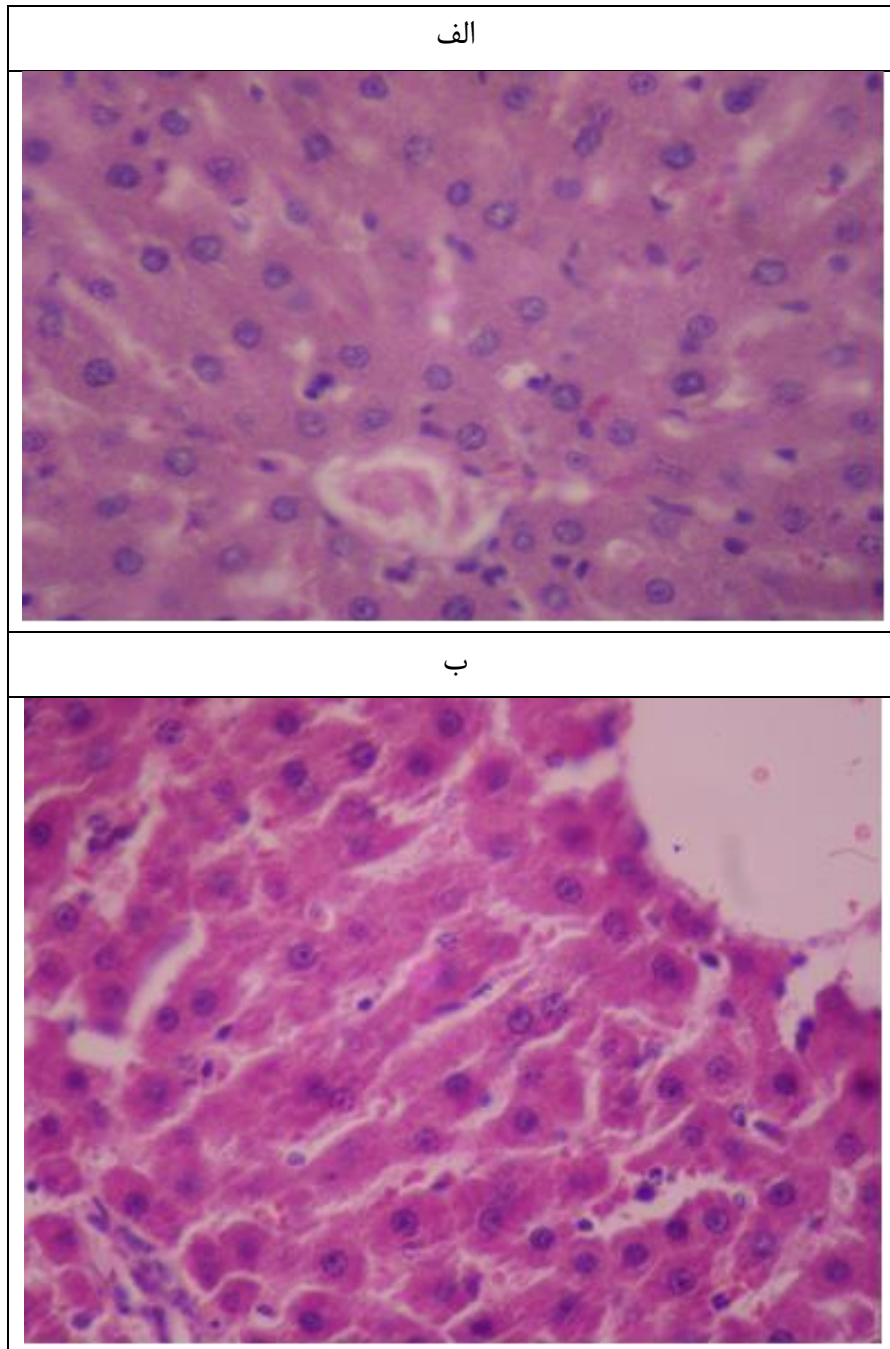
۴-۴-۱. گروه کنترل: هیچ گونه تغییر خاصی وجود نداشت و هیپاتوسیت ها دارای آرایش طبیعی و نظم بوده و در فضای سینوزوئیدی هیچگونه پرخونی مشاهده نشد. (شکل ۴-۱)

شکل ۴-۱. یک ورید مرکزی و هیپاتوسیت های اطراف آن



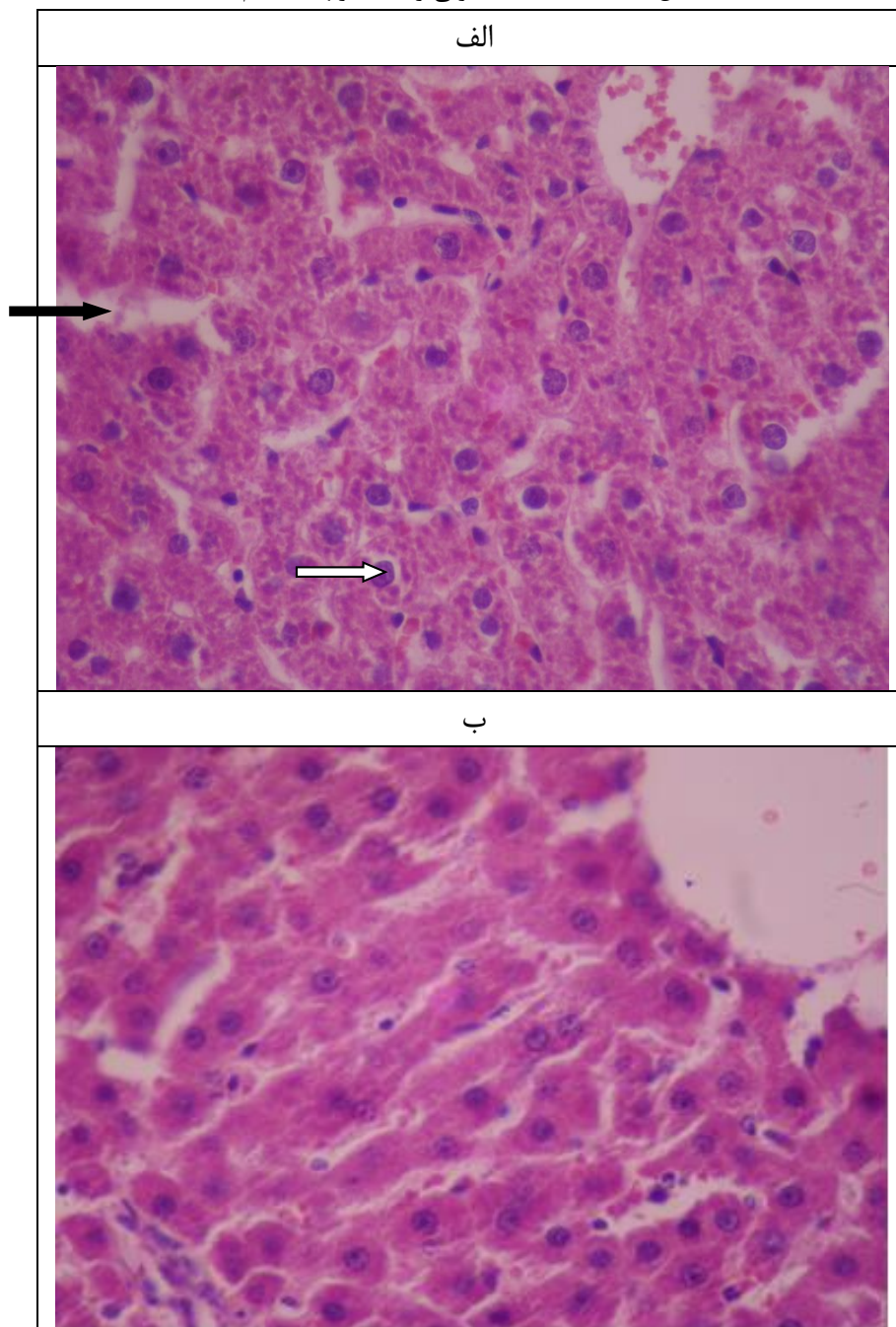
۲-۴-۴. گروه شم: هپاتوسیت ها دارای مشخصات طبیعی بوده اما در فضای سینوزوئیدی و ناحیه پورتال ارتشاح سلولهای التهابی دیده شد. (شکل ۴-۲)

شکل ۴-۲. الف: ارتشاح سلولهای التهابی و ب: سلولهای سالم



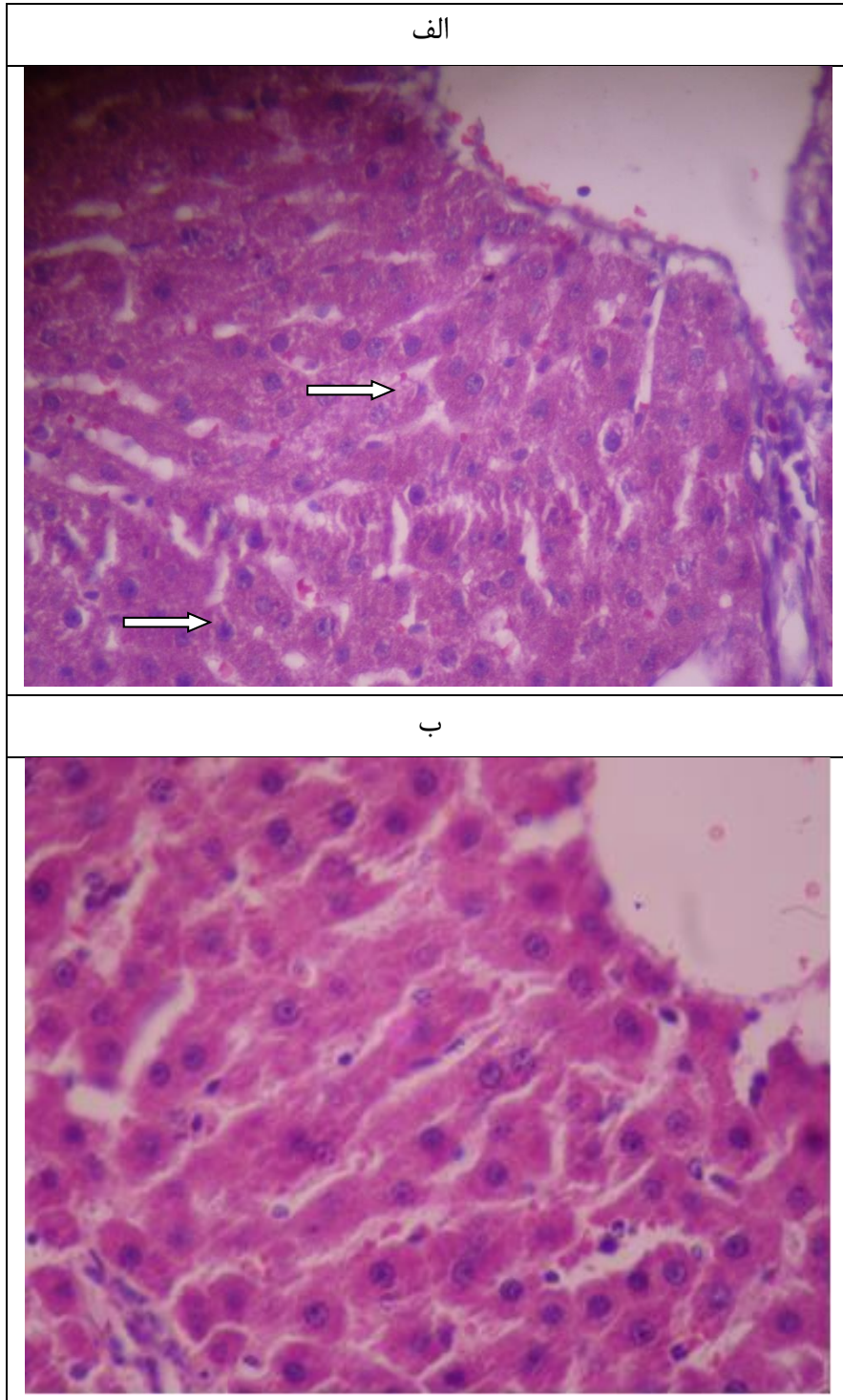
۳-۴-۴. گروه بولدنون دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم: آرایش لوبولی به هم ریخته به نظر می رسد. هسته برخی هپاتوسیت ها نامشخص و سلول دارای مقادیر زیادی واکوئول و ویژگیهای غیر طبیعی بود (فلش سفید). فضای سینوزوئیدی متسع بود. (فلش سیاه).

شکل ۳-۴. الف: آسیب سلولی و ب: سلولهای سالم



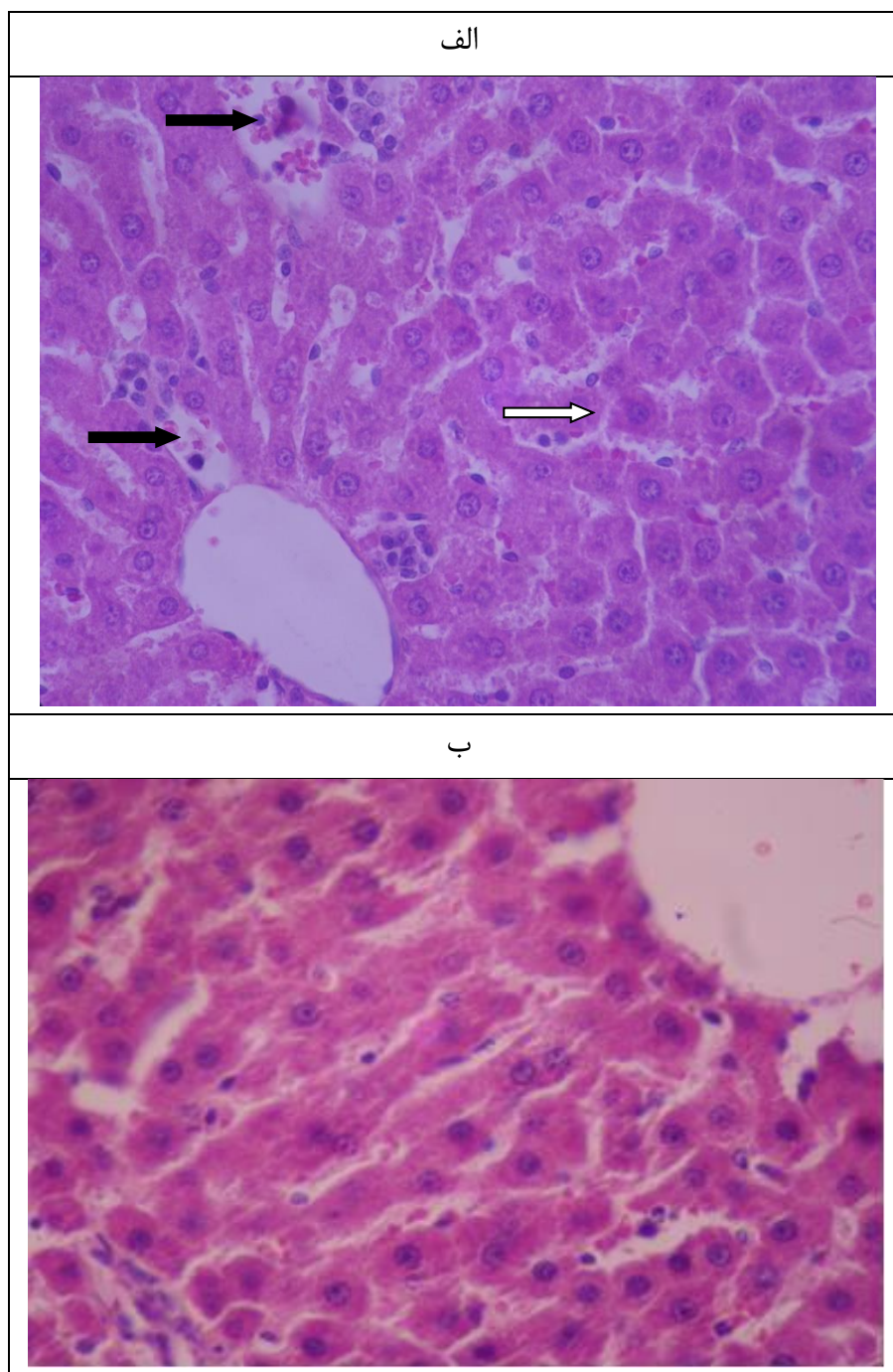
۴-۴-۴. گروه بولدنون و عناب: هیپاتوسیت ها دارای مقدار اندکی تغییرات از قبیل واکوئول دار شدن بوده (فلش سفید) و مشخصات فضای سینوزوئیدی و ورید مرکز لوبولی طبیعی بود.

شکل ۴-۴. الف: سلولهای آسیب دیده و ب: سلولهای سالم



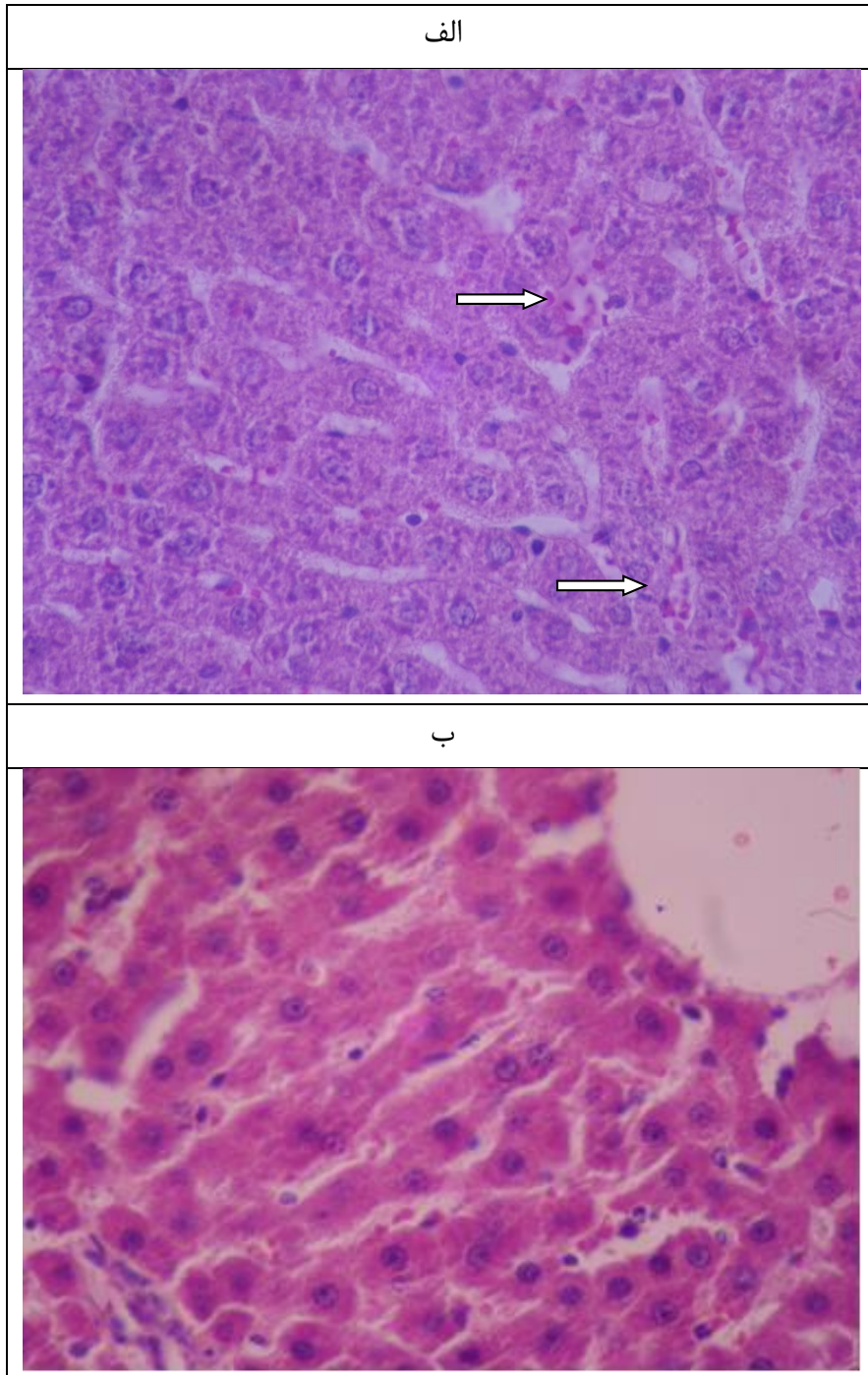
۴-۴-۵. گروه بولدنون و تمرین استقامتی: نظم هیپاتوسیتی در این گروه طبیعی بوده و اکثر هیپاتوسیت ها دارای ویژگی های تقریبا طبیعی همراه با سیتوپلاسم و هسته مشخص بودند. برخی از سلولهای کبدی سیتوپلاسم واکوئوله و پر رنگ داشتند (فلش سفید). همچنین مقداری پرخونی و التهاب در فضای سینوزوئیدی مشاهده شد (فلش سیاه).

شکل ۴-۵. الف: سلولهای آسیب دیده و ب: سلولهای سالم



۶-۴-۴. گروه بولدنون و عناب و تمرین استقامتی: آرایش هیپاتوسیت ها منظم بوده و فضای سینوزوئیدی و ورید مرکز لوبولی مشخصات طبیعی داشتند. تغییرات درون سیتوپلاسمی در هیپاتوسیتها قابل رویت بود. تنها مقدار اندکی پرخونی همراه با ارتشاح سلول های التهابی بصورت پراکنده قابل مشاهده بود. (فلش سفید).

شکل ۶-۴. الف: سلولهای آسیب دیده و ب: سلولهای سالم



۷-۴-۴. تفکیک تغییرات پدید آمده

جدول ۷-۴. تفکیک و درجه بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت کبد:

گروه	نوع آسیب	آسیب هیپاتوسیستی	لوبول کبدی	لوبول	ورید مرکز لوبولی	ناحیه پورتال	فضای سینوزوئیدی	پرخونی و التهاب	جمع کل
کنترل	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
شم	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۳
بولدنون	۳	۳	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۱۳
بولدنون+عنا	۲	۲	۰	۰	۱	۱	۰	۱	۵
بولدنون+تمرین استقامتی	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۲	۳
بولدنون+عنا+تمرین استقامتی	۲	۲	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۴
جمع آسیب	۸	۸	۲	۲	۲	۴	۴	۷	

*توضیح: تغییرات پدید آمده و مشاهده شده از عدد ۰ تا ۳ درجه بندی گردیده است. درجه ۰ بیانگر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ بیانگر تغییرات خفیف، درجه ۲ بیانگر تغییرات متوسط و درجه ۳ بیانگر تغییرات شدید می باشد.

طبق جدول ۷-۴ مجموع آسیب های وارده در گروهی که فقط بولدنون مصرف کرده بودند شدیدتر و برابر ۱۳ بود و گروه بولدنون و عنا و سپس گروه بولدنون و عنا و تمرین استقامتی رتبه های بعدی را به خود اختصاص دادند. مجموع آسیب ها در گروهی که فقط بولدنون دریافت کرده بودند و تمرین استقامتی انجام داده بودند برابر ۳ بود که کمترین آسیب را در بین گروه های دریافت کننده بولدنون به خود اختصاص داد. همچنین گروه شم نیز که فقط روغن زیتون مصرف کرده بودند نیز دارای مجموع آسیب ۳ بود که خود گویای آسیب دیدگی این گروه می باشد.

لازم به ذکر است که در گروه کنترل هیچگونه آسیب بافتی در بافت کبد مشاهده نشد. از میان آسیب های وارده به بافت کبد نیز در ابتدا آسیب هیپاتوسیستی (هرگونه آسیب وارد به سلولهای کبدی) و سپس پرخونی و التهاب ناحیه پورتال بیشترین میزان آسیب ها را به خود اختصاص دادند.

۶-۴. جمع بندی

نتایجی که در این فصل بدست آمد، نشان می دهد که گروه های مصرف کننده ی عصاره عنا و انجام تمرین استقامتی در مقایسه با گروه مصرف کننده ی بولدنون به تنهایی توانسته اند نتایج بهتری را در کاهش آسیب های وارده به بافت کبد کسب نمایند؛ (درجات آسیب خفیف تا متوسط) اما در مقایسه با گروه کنترل که هیچ گونه آسیبی در بافت کبد آنها مشاهده نشد دارای درجات آسیب خفیف تا متوسط هستند.

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

۵-۱ مقدمه

در فصل پنجم نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل اطلاعات مورد بحث و نتیجه گیری قرار می گیرد. در ابتدا خلاصه کوتاهی از تحقیق جهت ایجاد یک دید کلی از موضوع ارائه می گردد. سپس به بررسی یافته ها و نتایج حاصل از تحقیق پرداخته می شود. در ادامه با توجه به پیشینه تحقیق نتایج بدست آمده با یافته های سایر محققین مقایسه شده و نتایج توجیه می گردد. در پایان نیز پیشنهاداتی جهت بهبود تحقیق که می تواند راهنمای دیگر محققان باشد ارائه می گردد.

۵-۲ خلاصه تحقیق

در حال حاضر مصرف استروئید ها در میان تمام رشته های ورزشی و بسیاری از ورزشکاران گسترش یافته است و متأسفانه اطلاعات کافی در مورد خطرات این داروها بر سلامتی ورزشکار و اینکه آیا مصرف اینگونه دارو ها جنبه اخلاقی دارد یا نه وجود ندارد. بیشتر ورزشکاران به استروئید ها همانند ویتامین ها و مکمل های غذایی به عنوان یک "کمک تمرین اصلی" نگاه می کنند. از طرف دیگر ورزشکار جهت انتخاب در مسابقات انتخابی، برای مثال زمانی که چند صدم ثانیه اختلاف در رشته دو سرعت باعث انتخاب یک نفر خواهد شد ورزشکار تردیدی در مصرف استروئید ها به خود راه نمی دهد. (۳۶)

استروئید های آنابولیک در ابتدا توسط ورزشکاران رشته های قدرتی مثل وزنه برداری و فوتبال جهت افزایش دادن قدرت و توده عضلانی مورد استفاده قرار گرفت. این ورزشکاران مدعی هستند که با مصرف استروئید های آنابولیک زمان کسب نیروی تازه در فواصل بین تمرینات کاهش می یابد. این بدین معناست که مصرف استروئید آنها را قادر می سازد تا به دفعات بیشتر، برای مدت طولانی تر و با شدت زیاد تمرین بکنند. این مشاهدات ورزشکاران نقش مهمی در گسترش مصرف استروئید در میان دوندگان دو سرعت و سپس در میان ورزشکاران رشته های استقامت داشت. (۳۶)

تحقیق حاضر به منظور بررسی اثرات مصرف استروئید آنابولیک بولدنون بر تغییرات ساختاری کبد رت های نر ویستار بوده که در آن اثرات تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب به صورت همزمان با مصرف استروئید آنابولیک بولدنون بر تغییرات ساختاری کبد مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور از میان جامعه آماری رت های نر ویستار ۴۲ سر رت انتخاب و بصورت تصادفی در ۶ گروه تقسیم شدند:

- گروه اول (کنترل) بدون تمرین، بدون هورمون (n=۷)،
- گروه دوم تزریق بولدنون (n=۷)،
- گروه سوم تزریق بولدنون + تمرین استقامتی (n=۷)،

- گروه چهارم تزریق بولدنون + مصرف عصاره عناب (n=۷)،
- گروه پنجم تزریق بولدنون + تمرین استقامتی + مصرف عصاره عناب (n=۷)،
- گروه ششم (شم) تزریق روغن زیتون + بدون تمرین (n=۷).

سپس ۸ هفته مورد آزمایش قرار گرفتند و در پایان پس از وزن کشی مجدد بیهوش شده و تشریح شدند.

سپس داده های وزنی با استفاده از نرم افزار SPSS مورد بررسی قرار گرفت و بافت های کبد با استفاده از میکروسکوپ نوری توسط پاتولوژیست مورد مشاهده قرار گرفته و تغییرات ساختاری بوجود آمده ثبت گردید.

نتایج نشان داد مصرف استروئید آنابولیک بولدنون به طور فزاینده ای باعث ایجاد آسیب هپاتوسیستی و بروز تغییراتی در لوپول کبدی، ورید مرکز لوپولی، ناحیه پورتال و فضای سینوزوئیدی و پرخونی و التهاب در بافت کبد می شود که این آسیب ها در گروهی که فقط بولدنون مصرف کرده بودند به مراتب شدید تر بود. گروه های مصرف کننده عصاره عناب و انجام تمرین استقامتی نیز توانستند تا حدودی از شدت این آسیب ها بکاهند اما نتوانستند به طور کلی مانع از ایجاد آسیب در بافت کبد شوند.

۳-۵ بحث و بررسی

هدف از این تحقیق تعیین تاثیر مصرف یک دوره بولدنون، عصاره عناب و تمرین استقامتی بر نشانگر های آسیب کبدی رت های نر ویستار بود.

۱-۳-۵. تغییرات وزنی

۸ هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر میانگین وزن نمونه گیری رت های نر ویستار اثر دارد.

نتایج وزنی که در فصل ۴ به دست آمد نشان می دهد بولدنون در افزایش وزن موش ها نسبت به دیگر گروه ها در این دوره تأثیری نداشته است که با یافته های بوادا^{۱۸} و همکاران "۱۹۹۹" (۲۵)، بلاسبرگ^{۱۹} و همکاران "۱۹۹۷" (۴۸) و سیلوا^{۲۰} و همکاران "۲۰۱۰" (۴۳) هم سوست. این محققان به ترتیب در دوره های ۸ هفته با مصرف وینسترول خوراکی بدون تمرین، متیل تستوسترون و

18Boada

19Blasberg

20Silva

ناندربولون دکانات بدون تمرین و تستوسترون آندوکانات با ۴ هفته هیچگونه تغییر وزنی را نسبت به دیگر گروه ها مشاهده نکردند. اما نتایج تحقیق حاضر با یافته های گراگرا^۲ و همکاران "۱۹۹۲" (۴۶) مغایر است، چراکه در پژوهش آنها در یک دوره ۱۲ هفته ای همراه با تمرین استقامتی ۵ بار در هفته و مصرف استروئیدها کاهش وزن مشاهده شد. شدت تمرین و طولانی بودن دوره ممکن است عامل این اختلاف باشد. یادآور می شود، تحقیقات قبلی بدون تمرین بوده، ضمن اینکه ممکن است افزایش وزن در گروههای مصرف کننده استروئید نسبت به دیگر گروه ها، به مقدار بیشتری ناشی از افزایش وزن خالص عضلانی باشد که به تحقیق در این زمینه نیاز است.

۸ هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر میانگین نسبت وزن کبد به وزن نمونه گیری رت های نر ویستار اثر دارد.

نتایج وزنی نشان می دهد بولدنون در کاهش نسبت وزنی کبد به وزن نمونه گیری رت ها در مقایسه با دیگر گروه ها تاثیر داشته است

۲-۳-۵. مطالعه هیستوپاتولوژی

تاثیر ۸ هفته تمرین استقامتی به همراه تزریق بولدنون و مصرف عصاره عناب بر بر پر خونی کبدی، التهاب سلولی، افزایش واکوئل های چربی سیتوپلاسمی و دژنراسیون سلول های کبدی رت های نر ویستار

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب همراه با تزریق بولدنون در این دوره اگرچه توانست شدت آسیب ها را کم کند ولی قادر به جلوگیری از آسیب های ناشی از مصرف بولدنون تزریقی نیست و این دارو آثار منفی متعددی روی بافت کبد دارد. نتایج این تحقیق با یافته های دیگر محققان از جمله تاپسون اهاب و همکاران "۲۰۱۱" (۴۲) و بووادا و همکاران "۱۹۹۹" (۲۵) به صورت بالینی بدون تمرین، نتایج سیلوا و همکاران (۲۰۱۰) (۴۳) و فلاین، تی. جی^۲ و همکاران (۲۰۰۴) با تمرین شنا در موش های ماده (۴۵)، نتایج رشید لمیر و همکاران (۲۰۱۴) با تمرین مقاومتی (۵) و متین همایی و همکاران (۲۰۱۴) با تمرین مقاومتی و استقامتی در موش های صحرایی نر (۳۸) و نیز مطالعات انسانی به صورت گزارش موردی، مانند سوکاس^۳ و همکاران (۲۰۰۶) (۳۷) مطابقت دارد. یافته های این تحقیق همچنین با یافته های گابور^۴ و همکاران (۲۰۰۹) که نشان دادند، استروئیدهای آنابولیک عوارض جانبی روی سیستم های قلبی - عروقی، کبدی و غدد درون

21Gragera

22Flynn, T. J

23Socas

24Gabor

ریز دارد، (۴۹) همسوست. در مطالعه موردی هافمن^{۲۵} و همکاران (۲۰۰۶) اظهار کردند ممکن است ریسکهای بالینی مرتبط با استروئیدهای آنابولیک اغراق آمیز بوده و به منظور منصرف کردن ورزشکاران برای استفاده از این داروها باشد (۱۲) که با نتایج تحقیق حاضر همسو نیست. تفاوت های فردی و ژنتیکی می تواند دلیل این اختلاف باشد زیرا این مطالعه موردی بوده و روی یک گروه انجام نگرفته است.

پرخونی عروقی یکی از آسیب های کبدی مشاهده شده در گروه های دریافت بولدنون بود که از هیپاتوسیت های مرکزی به سمت بخش محیطی گسترش یافته بود. بولدنون مصرفی همراه با جریان خون به کبد، محل اولیه سم زدایی بدن رفته و در آنجا سبب آسیب سمی به سلول های اندوتلیوم و ریزش آنها به داخل سینوزوئیدها و عروق می شود. این امر به انسداد جریان خون آن ها می انجامد، در این هنگام ناحیه مرکز لوبولی توسط گلبولهای قرمز پر می شود. گلبولهای رانده شده به فضای دیس با تحریک تکثیر سلول های ستاره ای، موجب تغییر شکل بافت و در نتیجه فیبروز شاخه انتهایی سیاهرگی می شوند که به انسداد وسیع تر جریان خون بافتی آن ناحیه منجر می شود. انسداد جریان خون محل آسیب دیده سبب ایسکمی، نکروز مرکز لوبولی و سرانجام فیبروز گسترده بافت کبد می شود. (۱۷ و ۱۶). این ، آسیب در گروه دوم (بدون تمرین + تزریق بولدنون) شدید تر بود. این یافته با یافته های تاپسون اهاب^{۲۶} و همکاران (۲۰۱۱) روی بولدنون در خرگوش بدون تمرین (۴۲)، بووادا و همکاران (۱۹۹۹) روی وینسترول خوراکی در موش صحرایی نر بدون تمرین (۲۵) و سیلوا و همکاران (۲۰۱۰) روی تستوسترون آندوکانات در موش صحرایی ماده با تمرین شنا (۴۳) هماهنگی داشت.

کانونهای آماسی یا التهاب سلولی، آسیب دیگری است که در گروههای مصرف کننده دارو مشاهده شد. تجمع آب، چربی، پروتئین یا دارو در اطراف عروق یا داخل بافت کبد سبب تغییر ساختمان لوبولی شده و به نکروز آن ناحیه منجر می شود. به دنبال نکروز، سلولهای التهابی در آن ناحیه تجمع می یابند و موجب ترشح کلاژن در زیر اندوتلیوم سیاهرگ های مرکزی و فضای دور سینوزوئیدی می شوند که در ادامه به بافت کبد نیز تراوش می کنند، سپس رشته های کلاژن به هم وصل می شوند و هیپاتیت بینابینی ایجاد خواهد شد. (۱۷ و ۱۶). در این هنگام پارانشیم کبد با بافت همبند جایگزین شده و فیبروز ایجاد می شود. وجود التهاب در یک محل نشان دهنده نکروز و تخریب بافت کبد در آن است. تحقیق تاپسون اهاب و همکاران (۲۰۱۱) روی بولدنون در خرگوش بدون تمرین (۴۲)، بووادا و همکاران (۱۹۹۹) روی استانوزولول در موش صحرایی نر بدون تمرین (۲۵) و سیلوا. ام. تی. بنوتو و همکاران (۲۰۱۰) روی تستوسترون آندوکانات در موش صحرایی ماده با تمرین شنا (۴۳) هماهنگی داشت.

25Hoffman,
26Tousson, Ehab

از دیگر موارد می توان به ضایعات دژنراتیو سلولی اشاره کرد که در گروه های سوم، چهارم و پنجم در بخش مرکزی هیپاتوسیت ها به مقدار کم و در گروه دوم به مقدار بیشتری دیده شد. ضایعات دژنراسیون با تورم متوسط سلولهای کبدی مشخص می شود که برگشت پذیر است. سیتوپلاسم نامنظم است و به صورت فضاهای روشن و بزرگ دیده می شود (۱۶و۱۷). این فضاها رقیق شدن سیتوپلاسم و از بین رفتن مواد و اندامک های سیتوپلاسمی را نشان می دهند. دژنراسیون اسیدوفیلیکی یک مرحله قبل از مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز است. تاپسون و همکاران (۲۰۱۱) (۴۲) و بووادا و همکاران (۱۹۹۹) (۲۵) نیز این آسیب را در گروههای تجربی مورد بررسی خود گزارش کردند که با یافته های ما همسوست.

واکوئل سازی چربی در گروه سوم و چهارم به صورت پراکنده با وسعت کم و در گروه دوم (بولدنون بدون تمرین) به طور وسیع تر و با تجمع بیشتر دیده شد. مصرف استروئیدهای آنابولیک موجب توقف چرخه طبیعی تولید تستوسترون در بدن می شود. با توقف تولید تستوسترون، یاخته های لایدیگ دیگر کلسترول جریان خون را به پرگنولون تبدیل نمی کنند، این ، مسئله موجب افزایش کلسترول خون خواهد شد که خود یکی از عوامل ایجادکننده کبد چرب است (۱۶و۱۷).

کبد چرب با التهاب رابطه دارد یا به ایجاد التهاب در بافت کبد منجر می شود. این یافته ها نیز با یافته های تاپسون و همکاران (۲۰۱۱) ، بووادا و همکاران (۱۹۹۹) و گراگرا و همکاران (۱۹۹۴) که قطره های چربی رانده شده به داخل سینوزوئیدها را مشاهده کرده بودند، همسو بود.

کبد، بسیاری از داروهای مختلف، چندین هورمون ترشح شده از غدد درون ریز و همه هورمونهای استروئیدی را با تغییر شیمیایی، سم زدایی کرده یا به داخل صفرا دفع می کند. هورمون های استروئیدی که در بافتها مستقر نمی شوند، اغلب توسط کبد به آندروسترون و دی هیدرو اپی آندروسترون تبدیل شده و بلافاصله کونژوگه یا سولفات می شوند و از طریق صفرا به روده یا کلیه به ادرار دفع می شوند. (۲۷). مصرف این داروها به بافت کبد آسیب می رساند و ممکن است به تجمع بیش از حد یک یا چند هورمون در مایعات بدن منجر شود و موجب فعالیت بیش از حد این سیستم های هورمونی شود.

شدت این آسیب ها به عوامل متعددی از جمله نوع دارو، دوره مصرف و مقدار مصرفی وابسته است. مقادیر مصرفی بیشتر عوارض جدی تر و طولانی تری را ایجاد می کند (۲۷). دلیل این آسیب ها به احتمال زیاد این است که کبد محل اولیه پاکسازی و سم زدایی استروئیدهاست.

یافته های ما نشان می دهد با وجود تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب و استفاده از فرم تزریقی نیز استروئید آنابولیک بولدنون موجب آسیب های بافتی و آزارهای سلولی از جمله پرخونی عروقی،

دژنراسیون، التهاب در بافت کبد و افزایش واکوئل چربی سیتوپلاسمی می شود. آسیب های مشاهده شده که نشان دهنده مرگ سلولی، فیبروز و تغییر شکل در بافت کبد است، روی طرح جریان خون کبد تأثیر منفی داشته و مانع خونرسانی طبیعی به درون بافت کبد می شود. سرانجام، این موضوعات سبب به وجود آمدن مشکلی به نام فشار خون ورید باب و انشعابات آن در کبد می شود که در ادامه مشکلات متعددی را در فرد ایجاد خواهد کرد.

این آسیب ها می توانند سبب تغییر شکل و سخت شدن کبد، در نتیجه از بین رفتن بافت کبدی و جانشین شدن آن توسط بافت پیوندی شوند. رشته های فیبری ایجاد شده، مناطقی از کبد را به هم وصل می کنند و فیبروز پل زننده را ایجاد خواهند کرد. با ایجاد فیبروز و آسیب پارانشیمی، ساختمان طبیعی کبد تخریب می شود و سرانجام سیروز ایجاد خواهد شد. سیروز، بیماری انتهایی کبدی است و خطر بدخیم شدن را به همراه دارد (۵۰) و در مواردی به نارسایی و انسفالوپاتی کبدی^{۲۷} منجر شده و سرانجام به مرگ بیمار می انجامد. (۱۶و۱۷)

باتوجه به نتایج تحقیق حاضر و بررسی مطالعات قبلی، به نظر می رسد مصرف استروئیدها و نیز مقدار این هورمون ها، عامل مهم تری نسبت به دیگر عوامل از جمله تمرین بدنی در ایجاد آسیب های کبدی باشد، چرا که در تحقیقات بالینی روی حیوان و حتی گزارش های موردی روی جمعیت غیرورزشکار که تحت درمان با هورمون های استروئیدی برای کم خونی آپلاستیک^۸ قرار گرفته اند، این موارد مشاهده و گزارش شده اند (۵۰). علاوه بر این، سرطان کبدی به طور کلی در مردان در مقایسه با زنان از نرخ بالاتری برخوردار است. (۵۱)

سلولهای حیوانی به عنوان حداقل ممکن نزدیک می تواند جایگزین مناسبی برای نمایش ویژگی های متابولیک در انسان باشد. هم چنین انتشار کار روی متابولیسم سلولهای کبدی موش صحرائی نشان می دهد این ، حیوان می تواند یکی از انتخاب های محققان به منظور مطالعه به جای انسان باشد (۱۱و۵۲). بنابراین موارد مشاهده در موش صحرائی نر می تواند در انسان نیز مصداق داشته باشد.

در نتیجه ورزشکاران و افراد عادی باید از مصرف استروئید برای افزایش عملکرد، وزن و عضله سازی خودداری ورزند، زیرا برخلاف عقیده ورزشکاران و دیگر افراد تمرین مقاومتی، مصرف استروئید ها به صورت تزریقی و حتی همراه با تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب نیز نمی تواند جلوی این آسیب ها را بگیرد و در فرد پتانسیل سرطان کبد ایجاد خواهد شد و او را دچار عوارض جبران ناپذیری خواهد کرد.

۴-۵ نتیجه گیری کلی

از یافته های این تحقیق چنین بر می آید که تمرین استقامتی و مصرف عصاره عناب به صورت همزمان با مصرف استروئید های آنابولیک می توانند تا حدودی از شدت آسیب به بافت کبد بکاهند که در این میان به نظر می رسد انجام تمرین استقامتی به همراه مصرف استروئید نتیجه رضایت بخش تری داشته است، ولی با این وجود همچنان آسیب هایی به بافت کبد وارد می شود که زمینه آسیب های جدی تر را برای کبد فراهم می کند.

۵-۵ پیشنهادات تحقیق

با توجه به یافته های این تحقیق و مرور یافته های سایر محققین در این زمینه پیشنهاداتی به شرح زیر ارائه می گردد:

۱-۵-۵ پیشنهادات برگرفته از تحقیق

با توجه به نتایج تحقیق که نشان دهنده افزایش آسیب های ساختاری بافت کبد بر اثر مصرف استروئیدهای آنابولیک می باشد، به ورزشکاران توصیه می شود که از مصرف این گونه مواد پرهیزند و در صورت مصرف برای کاهش آسیب های بافتی ناشی از مصرف استروئید ها، آن ها را همراه با تمرینات استقامتی یا عصاره عناب مصرف نمایند تا بتوانند آثار منفی آن ها را تا حد ممکن کاهش دهند.

۲-۵-۵ پیشنهادات برای سایر محققین

۱. پیشنهاد می شود این تحقیق با دوره های طولانی تر یا کوتاه تر مصرف عصاره عناب و تمرینات استقامتی انجام شده و نتایج بدست آمده با نتایج این تحقیق مقایسه گردد.
۲. پیشنهاد می شود این تحقیق با مصرف دیگر داروها با خواص آنتی اکسیدانی انجام شود و نتایج با نتیجه این تحقیق مقایسه شود.
۳. پیشنهاد می شود این تحقیق به شیوه ای متفاوت با فاصله ای چند هفته ای از مصرف استروئید با مصرف عصاره عناب و انجام تمرینات استقامتی انجام شده و نتایج با نتایج حاصل از این تحقیق مورد مقایسه قرار گیرد.

منابع

۱. ضیاءالحق. ج. تاثیر مصرف یک دوره بولدنون، تمرین استقامتی و مقاومتی بر نشانگرهای آسیب کبدی موش های ویستار. پایان نامه دکتری
۲. هادی بیگلو. س. بررسی تاثیر تمرینات استقامتی و مصرف بولدنون بر تغییرات سطوح آدرنوکورتیکوتروپین و کورتیزول در رت های نر ویستار
3. Kashi A, kargarfard M, moulavi H sarlak Z. The use of ergogenic substances in athletes of body building field: spread, recognition and it awareness from sidelong complications. J Olympic. 2006; 2: 73-86. (Persian)
4. Yesalis CE. Kennedy NJ. Kopstein AN and Bahrke MS. (1993). "Anabolic- androgenic steroid use in the united states". Journal of American veterinary medical association. 270: PP:1217-1221
۵. موسوی. ز، راجی. ا، قدم پور واحد. ذ، رشید لمیر. ا، "تأثیر استروئید آنابولیک استانوزول همراه با هشت هفته تمرین مقاومتی بر تغییرات ساختاری بافت کبد در موش صحرايي نر، مجله علوم زیستی ورزشی _ تابستان ۱۳۹۲ - شماره ۱۷ - ص ص : ۱۱۵ تا ۱۳۲
6. Boada, Luis. Manuel Zumbado, Santiago Torres Antonio LoApez. Bonifacio, N. DoAaz ChicoJuan J. Cabrera, Octavio, P. Luzardo. Evaluation of acute and chroni hepatotoxic effects exertedby anabolic – androgenic steroid stanozolol in adult male rats Organ Toxic Ity and Mechansims. (1999). 472 ±465
7. Bhasin, S., Woodhouse, L. and Storer, T. W. (2001). "Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle". Journal of endocrinology. 170, PP:27-38
8. Padgham, C. R. W., Wang, X. J. Paine, A. J. (1994). "The loss of cytochromes P450 (CYPs) in rat liver cell culture is triggere d during hepatocyte isolation and again during the first 4 hours of culture. In: Lechner, M.C. (ed.), cytochrome P450 8th international conference". John Libb ey Eruotext, Paris. PP: 539-452.
9. Soma LR, U boh C E, Gyan F, MC – Donnell S, and Pack. J. (2007). "Pharmacokinetics of boldenone and stanozolol and the results of quantification of a nabolic and androgenic steroids in race horses and nonrace horses". Journal of veterinary pharmacology and the rapeutics 30.PP: 101-108.
- 10.Socas, L., Zumbardo, M., Perez – Luzardo, O., Ramos, A., Perez, C.Hernandez, J. R. and Boada., L. D. (2005). "Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature". British Journal of Sports Medicine. 39, e 27
- 11.Perry, P. J. Lund, B. C. Deninger, M. J. Kutscher, E. C. and Schneider, J. (2005). "Anabolic steroid use in weightlifters and body

- builders. An internet survey of drug utilization". *Clinical journal of sports medicine*. 15, PP: 326-330.
12. Hoffman, Jay R. Nicholas, A. Ratamess. Medical Issues associated with anabolic steroid. *Journal of sports science and medicine*. (2006). 5: 182-193
13. Hameed, A., Brothwood, T., Bouloux, P. (2003). "Delivery of testosterone replacement therapy". *Curr. Opin. Invest. Drugs*. PP: 41213-1219
۱۴. پا آهو . ع. اثر حاد تمرین دوره ای شدید بر سطوح سرمی تستوسترون ، کورتیزول و نسبت سطح تستوسترون به کورتیزول در کودکان چاق و دارای اضافه وزن تمرین نکرده و تمرین کرده. *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران*، دوره هفدهم، شماره ۶، صفحات ۴۵۷ تا ۴۶۸ (بهمن و اسفند ۹۴)
۱۵. رنجبر .ک، متین همایی .ح، آذربایجانی .م، پیری .م، اثر همزمان عصاره الکلی عناب و تمرین مقاومتی بر مارکرهاي آسیب کبدی در رتهای نر مسموم شده با استروئید آنابولیک. *دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی* ، سال پنجم، جلد پنجم، شماره ۱
۱۶. ابراهیمی .ص، صادقی. ه، پورمحمودی. ع، عسکریان. ش، عسکری. س، اثر محافظت کبدی عصاره میوه عناب در موش های صحرايي، *مجله ارمنان دانش دوره ۱۶ شماره ۲ خرداد و تیر ۱۳۹۰ (شماره پی در پی ۶۲)*
۱۷. تنسلی راندولف (۲۰۰۷). "بیماریهای کبد". ترجمه محمد تربیت، انتشارات نور دانش، ۲۶۲. ۲-۰۴۷-۴۱۳-۹۶۴
18. Watson TA, MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Oxidative stress and antioxidants in athletes undertaking regular exercise training. *Int J sport Nutr Exerc Metab* 2005; 15: 131-46.
19. Nicolaidis MG, Kyparos A, Hadziioannou M, Panun N, Samaras L, Jamurtas AZ, et al. Acute exercise markedly increases blood oxidative stress in boys and girls. *J Appl physiol Nutr Metab* 2007; 32: 197-205.
20. Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mech ageing Dev* 2006
21. Terblanche SE. The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *Cell Biol Int* 1998; 23: 749-53.
۲۲. هوانلو ف، هدایتی م، ابراهیمی م، عابد نظری ح، "تأثیر تمرین استقامتی در دوره های مختلف زمانی بر تغییر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی کبد موش صحرايي"

۲۳. فاکس، ادوارد. دونالد، ماتیوس (۱۳۸۷). "فیزیولوژی ورزش". ترجمه اصغر خالدان، انتشارات دانشگاه تهران
24. Catlin D Anabolic steroids. In: De Groot LJ Endocrinology. Saunders and Co., Philadelphia, pp 2362±2376. 1995
25. Boada, Luis. Manuel Zumbado, Santiago Torres Antonio LoApez. Bonifacio, N. DoAaz ChicoJuan J. Cabrera, Octavio, P. Luzardo. Evaluation of acute and chroni hepatotoxic effects exertedby anabolic androgenic steroid stanozolol in adult male rats Organ Toxic Ity and Mechansims. (1999). 472 ±465
۲۶. شهرام فرج زاده موالو. "مکمل های غذایی در ورزش". نشر کمیته ملی المپیک جمهوری اسلامی ایران (اردیبهشت، ۱۳۸۷)
۲۷. رابرتز، رابرت. رابرتس، اسکات. (۲۰۰۶). "اصول بنیادی فیزیولوژی ورزشی" ترجمه عباسعلی گائینی. انتشارات سازمان مطالعه و تدوین کتب علوم انسانی دانشگاهها (سمت) - ۱۳۹۳
۲۸. American College of Sports Medicine. Position statement on the use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. Med. Sci. Sports 9(4): xi-xiii. 1977
۲۹. پژمان محمدعلی نژاد، "فرهنگ کامل مکمل های غذایی (ورزشی)" ناشر: علم و ورزش - ۱۳۸۴
۳۰. تنسلی راندولف (۲۰۰۷). "بیماریهای کبد". ترجمه محمد تربیت، انتشارات نور دانش،
31. Ebrahimi S, Ashkani-Esfahani S, Emami Y, Riazifar S. Hepatoprotective Effect of Zizyphus vulgaris on Carbon Tetrachloride (CCl4) Induced Liver Damage in Rats as Animal Model. GMJ. 2013;2(3):88-94
32. Joo, Y. I. a. Sone. T. Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats. Bone. 33: 485-493. 2003
۳۳. گایتون، آرتور. فیزیولوژی پزشکی گایتون. مترجم استادان علوم پزشکی سراسر کشور: انتشارات اندیشه رفیع. ۱۳۸۸.
۳۴. شی، د. باتلر، جی. آناتومی و فیزیولوژی انسان. مترجم ابراهیم، خسرو: انتشارات عصر انتظار. ۱۳۸۸.
۳۵. طاهری، ف. بطحائی، ز. اشرافی، م، قاسمی، ا. بررسی آثار سمیت کبدی کروسین در رت مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۳
۳۶. حبیبی نیا، ا. دوپینگ و داروهای غیر مجاز در ورزش. انتشارات چهر. ۱۳۸۰
37. Socas, L., Zumbardo, M., Perez – Luzardo, O., Ramos, A., Perez, C. Hernandez, J. R. and Boada., L. D. (2005). "Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a

- report of two cases and a review of the literature". *British Journal of Sports Medicine*. 39, e 27
38. Matinhomae H, Ziaolhagh S. J, Azarbayjani. M. A and , Piri M. Effects of Boldenone consumption and resistance exercise on hepatocyte morphologic damages in male wistar rats. *European Journal of Experimental Biology*, 2014, 4(2):211-214
۳۹. رشیدلمیر . ا. ، دهباشی . م ، کتابدار . ب ، "اثرات ناشی از سوء مصرف استروئیدهای آنابولیک بر میزان آنزیم های کبدی و آلبومین خون ورزشکاران" مجله دانشگاه علوم پزشکی سبزوار دوره ۲۳ / شماره ۱ / فروردین و اردیبهشت ماه ۱۳۳
۴۰. شکوهمند . ط ، عباسی دلویی . آ ، براری . ع ، "اثر تمرین مقاومتی و مکمل بولدنون بر تغییرات ساختاری بافت فوق کلیه رت های نر ویستار" نهمین همایش بین المللی تربیت بدنی و علوم ورزشی (اسفند ۱۳۹۴)
41. Mayada R.F, Taghred M.S, Haytham A.A "Boldenone-induced apoptotic, structural, and functional alterations in the liver of rabbits" *World Rabbit Sci*. 2015, 23: 39-46
42. Tousson Ehab, Abeer Alm-Eldeen¹, and Mostafa El-Moghazy. P-53 and Bcl-2 expression in response to boldenone induced liver cells injury. *Toxicology and Industrial Health*. Doi: 10.1177/0748233710395350. 2011
43. Silva.M.T .Bento-.Maria do Carmo de Carvalho e Martins², Francisco Leonardo Torres-Leal¹, TalvanyLuiz Barros³, Ingrid Lara do Nascimento Ferreira de Carvalho², Hugo AparecidoCarvalho Filho², Fernanda Regina de Castro Almeida. Effects of administering testosterone undecanoate in rats subjected to physical exercis Brazilian. 2010
44. Allison A, Welder. John W. Robertson, Russell B. Melchert. Toxic effects of anabolic-androgenic steroids in primary rat hepatic cell cultures. *Pharmacological and Toxicological Methods*, Pages 187–195. 1995
45. Flynn T.J. Sapienza a, P.W. Wiesenfeld a, I.A. Ross a, S. Sahu a, C.S. Kim a.M.W. O_Donnell Jr. b, T.F.X. Collins a, R.L. Sprando Effects of oral androstenedione on steroid metabolism in liver of pregnant and non-pregnant female rat. US FDA, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Scientific Analysis and Support, 8301 Muirkirk Road, Laurel, MD 20708, USA *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004
46. Gragera, A. savorido, uiiizalnd A. Megias², Department of Cell Biology, Faculty of Biology and ²Department of Biochemistry and Molecular Biology I, Faculty of Chemistry, Complutensis University,

- Madrid, Spain Ultra. Structural changes induced by anabolic steroids in liver of trained rats. *Histol Histopath* 8: 449-455. 1993
47. Douglas L. Schmucker and Albert L. Jones. Hepatic fine structure in young and aging rats treated with oxandrolone: a morphometric study. the Departments of Anatomy and Medicine, University of California, San Francisco, California: 94121.1975
48. Blasberg, ME. Langan, CJ. Clark, AS. (1997). "The effects of 17a – methyltes –tosterone, methandrostenolone and nandrolone decanoate on the rat estrous cycle". *Physiol behav.*, 61: 265-272. (1997).
49. Gabor, S. Back, F., Csiffary, D. (1992). "Peliosis lienis: uncommon cause of rupture of the spleen". *Pathol Res. Pract.* 188: PP:380-382
50. Tanaka, K., Sakai, H., Hashizume, M. and Hirohata, T. (2000). "Serum testosterone. Estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients". *Cancer research.* 60, PP: 5106-5110
51. El – Serag, H. (2004). "Hepatocellular carcinoma: recent trends in the united states". *Gastroenterology.* 127, PP:S27-S34
52. Donato, M. T., Castell, J. V. Gomez – Lechon, M. J. (1994). "Cytochrome, P450 activities in pure and cocultured rat hepatocytes". Effects of model inducers. *In Vitro Cell Dev. Biol.* 30, PP: 825-83

Abstract

The aim of this study was to assess the effects of anabolic steroids Boldenone with eight weeks of endurance training and jujube extract on changes in the structure of liver in male Wistar rats. For this purpose, 42 male Wistar rats aged 8-6 weeks and the initial weight $204.24 \pm 36.50\text{g}$ selected as samples and randomly divided into six groups: 1-control (no exercise-without steroids), 2 (injected steroids), 3- (endurance training + steroid injection), 4- (endurance training + steroid injection + jujube extract), 5 (jujube extract + steroid injections), 6 sham (no exercise + olive oil). After 8 weeks ethical methods euthanized and liver morphology was evaluated by light microscopy. Results showed that rats receiving Boldenone weight than the other groups were not significant. Stained sections from rat liver showed healthy control group, but the groups receiving the drug, liver damage, including vasculature, vacuoles of fat, inflammation and degeneration was observed. In the second group were more severe injuries. According to the findings, endurance training and jujube extract are not able to prevent liver damage caused by Boldenone. Therefore, athletes should anabolic steroids (including Boldenone) to increase performance, use.

Keywords: androgenic-anabolic steroids, Boldenone, endurance training, liver damage



Faculty of Physical Education

M.A. Thesis in Physical Activity and Health

Title of thesis: The effect of anabolic steroids boldenone and jujube extract along with eight weeks of endurance training on structural damage liver tissue in male Wistar rats

By: Hossein Arab Chamjangali

Supervisor(s):

Dr Ali Hasani

Advisor:

Dr Seyed Javad Ziaolhagh

January 2017