علوم زیستی ورزشی _ تابستان ۱۳۹۲
شمارهٔ ۱۷- ص ص : ۱۳۲- ۱۱۵
تاریخ دریافت : ۱۸/ ۰۸ / ۹۱
تاریخ تصویب : ۱۸ / ۰۹ / ۹۱

تأثیر استروئید آنابولیک استانوزول همراه با هشت هفته تمرین مقاومتی بر تغییرات ساختاری بافت کبد در موش صحرایی نر

۱. ذبیح‌اله قدم پور واحد - ۲. امیر رشید لمیر[1] - ۳. زهرا موسوی – ۴. احمدرضا راجی

۱. کارشناس ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، ۲. استادیار دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، ۳. استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، ۴. دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر استروئید آنابولیک استانوزول همراه با هشت هفته تمرین مقاومتی بر تغییرات ساختاری بافت کبد در موش صحرایی نر است. به این منظور ۲۸ سر موش صحرایی نر ویستار با سن ۱۲ هفته و وزن ۷/۹۴ ± ۲۲۸/۵۳ به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل + دارونما (۷ = n)، تمرین مقاومتی + دارونما (۷ = n)، تمرین مقاومتی + استانوزولول ۲ mg/kg (۷ = n)، تمرین مقاومتی + ۵ mg/kg (۷ = n). تمرین مقاومتی سه جلسه در هفته با سه ست پنج تکراری صعود از نردبان (وزنه‌ها در هفتهٔ اول ۵۰ درصد وزن موش‌ها بود که با افزایش ۱۰ درصدی در هر هفته به ۱۲۰ درصد در هفتهٔ پایانی رسید) به مدت هشت هفته بود. در پایان دوره، از کبد نمونه‌ها لام تهیه شد و با استفاده از میکروسکوپ نوری مطالعه انجام گرفت. یافته‌ها نشان داد گروه‌های استانوزولول افزایش وزن معناداری را نسبت به دیگر گروه‌ها نداشتند (P< ۰/۰۵). رنگ-آمیزی بخش‌هایی از کبد موش‌ها نشان داد گروه کنترل و تمرین بدون دارو سالم بودند، اما در گروه‌های دریافت دارو، آسیب‌های کبدی از جمله پرخونی عروقی، واکوئل‌های چربی، التهاب و دژنراسیون مشاهده شد. آسیب‌ها در گروه چهارم شدیدتر بود و با دوز دارو رابطهٔ مستقیم داشت. تغییرات هیستوپاتولوژیکی نشان‌دهندهٔ نکروز و مرگ سلولی در بافت کبد بود. براساس یافته‌ها، تمرین مقاومتی قادر به جلوگیری از آسیب‌های کبدی ناشی از استانوزولول نیست و با وجود مصرف تزریقی و دوز کم نیز این آسیب‌ها مشاهده می‌شود. بنابراین ورزشکاران نباید از استروئید های آنابلویک (از جمله استانوزول) برای افزایش عملکرد، حجم و قدرت عضلانی استفاده نمایند.

واژه‌های کلیدی

استروئید آندروژنیک، آنابولیک، استانوزولول، تمرین مقاومتی، آسیب کبدی.

۱- نویسندهٔ مسئول : تلفن :۰۹۱۵۱۵۱۴۱۷۴

Email:amir.rashidlamir@gmail.com

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

استروئیدهای آندروژنیک – آنابولیک[1] ترکیباتی مشتق‌شده از تستوسترون، هورمون اصلی مردانه می‌باشند (۱۶). این هورمون‌ها در اواخر سال ۱۹۳۰ برای درمان هیپوگنادیسم و تحلیل‌رفتگی شدید به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفتند (۱۵). هورمون‌های استروئید آنابولیک اغلب از سوی ورزشکاران به‌عنوان داروی آنابولیک به‌منظور بهبود عملکرد ورزشی مورد سوء مصرف قرارمی‌گیرند (۱۰). از لحاظ فیزیولوژیکی مصرف این داروها موجب افزایش تودهٔ عضلات اسکلتی، سنتز پروتئین و بهبود اندازهٔ ماهیچه، تودهٔ بدن و قدرت می‌شود. علاوه‌بر این، تستوسترون و مشتقات مصنوعی آن به بلوغ و گسترش صفات ثانویهٔ جنسی مردانه منجر می‌شوند (۸). برای اولین بار، بوژ در سال ۱۹۳۹ اظهار کرد تزریق تستوسترون و مشتقات آن ممکن است عملکرد ورزشکاران را افزایش دهد. استفاده از این داروها به‌سرعت در حال گسترش است، به‌طوری‌که پس از جنگ جهانی دوم، ورزشکاران آشکارا از هورمون‌های استروئید آنابولیک برای افزایش عملکرد استفاده می‌کردند (۳۱). مهم‌ترین فرم آنها به‌صورت استروئیدهای آنابولیک ۱۷- آلفایی است که در مقادیر زیاد توسط ورزشکاران مرد، بدنسازان و نوجوانان مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد (۳۱، ۲۱). این گروه شامل بولدنون، میبولرون، استانوزولول[2]، ترنبولون و دیگر استرها و ایزومرهای آنهاست (۲۶). قرار گرفتن استانوزولول در این دسته آن را به‌طور بالقوه برای کبد سمی کرده است، اما استفاده از فرم تزریقی تا حدودی از این عوارض می‌کاهد (۲۵). به‌دنبال افزایش سوء استفادهٔ درازمدت از استروئیدهای آنابولیک، نگرانی‌ها برای آثار مضر آنها افزایش یافت. عمدهٔ نگرانی در افرادی که از استروئیدهای اندروژنیک – آنابولیک استفاده می‌کنند، مربوط به تأثیرات آنها روی کبد، قلب و عروق، کلیه‌ها، سیستم هورمونی، تولیدمثل و وضعیت روانی است (۲۵، ۲۲، ۱۷).

پزشکان نگرانی خود را غالباً اثرات جانبی این داروها روی کبد عنوان کرده‌اند زیرا کبد جایگاه اولیهٔ سم‌زدایی هورمون‌های استروئیدی می‌باشد (۱۷). استفادهٔ طولانی‌مدت از استروئیدهای آنابولیک سبب انباشت این داروها در کبد شده و به سمی شدن کبد یا هپاتیت شیمیایی[3] در مصرف‌کنندگان منجر می‌شود (۲، ۱). پاره‌ای از این اختلال‌ها ظاهراً با قطع دارو برگشت‌پذیر است، ولی دیگر تغییرات مانند ساختاری برگشت‌ناپذیرند (۲، ۱). در

1 . Anabolic androgenic steroids
2 . Stanozolol
3 . Chemical hepatitis

Archive of SID

www.SID.ir

تحقیقات آسیب به بافت کبد و تغییرات ساختاری به‌دنبال مصرف استروئیدهای آنابولیک در انسان به‌صورت گزارش موردی (۲۰) و حیوانات (۲۹) شده که در بعضی افراد به پلیوزیس (۷) و یا تومورهای کبدی منجر شده است (۱۷). از جمله تایسون اهاب و همکاران (۲۰۱۱) به بررسی تأثیر استروئید آنابولیک بولدنون بدون تمرین بدنی روی کبد خرگوش پرداختند. آنها التهاب، سینوزوئیدهای پر از خون و واکوئل‌های چربی را در بافت کبد گزارش کردند (۳۰). بوادا لوئیس و همکاران (۱۹۹۹) نیز به بررسی تغییرات کبد در موش‌های نر ویستار با مصرف وینسترول خوراکی بدون تمرین بدنی پرداختند. یافته‌ها نشان داد وینسترول قادر به تغییر ظرفیت سوخت و ساز سلول‌های کبدی به صورت غیرنرمال است و مقادیر زیاد تأثیر ازدیادی روی سلول‌های کبدی دارد (۱۰). نتایج تحقیقات دیگری مانند سیلوا، بنوتو و همکاران (۲۰۱۰) با مصرف استروئیدها و تمرین استقامتی (۲۴) و فلاین. تی. جی و همکاران (۲۰۰۴) همراه با شنا در کانال (۱۴) نشان‌دهندهٔ آسیب‌های کبدی در گروه‌های مصرف‌کنندهٔ استروئیدهای آنابولیک بود. تحقیقات قبلی به بررسی بالینی استروئیدهای آنابولیک پرداخته و اطلاعات در مورد تأثیر تمرین بدنی بسیار اندک است، به‌طوری‌که تا به حال تأثیر تمرین مقاومتی بر سوخت‌وساز استروئیدها از جمله استانوزولول بررسی نشده است. از طرف دیگر، روشن است تمرین مقاومتی موجب تغییرات فیزیولوژیکی وسیع هنگام تمرین و بعد از آن در بدن انسان و حیوانات می‌شود و روی سوخت و ساز مواد مختلف مانند داروها اثر می‌گذارد. همچنین تمرین مقاومتی افزایش مهمی را در سطوح تستوسترون، هورمون لوتئینی و هورمون محرک فولیکولی سرم مردان نخبه که به مدت دو سال تمرین کرده بودند، نشان داد (۴). این تغییرات ناشی از تمرین مقاومتی ممکن است در سوخت و ساز کبدی استانوزولول تزریقی مؤثر باشد. به این ترتیب می‌توان انتظار داشت همراه کردن تمرین مقاومتی با استانوزولول تزریقی ممکن است در ایجاد تغییر اثرات منفی بالقوهٔ این دارو روی کبد مؤثر باشد. باید توجه داشت هرچند آثار منفی این داروها به لحاظ بالینی بررسی شده است، هنوز ورزشکاران و مصرف‌کنندگان این داروها نظرهای مخالفی با پزشکان دارند و اغلب به مصرف استروئیدهای آنابولیک و توصیهٔ آنها به دیگران مبادرت می‌ورزند و برای دستیابی به عملکرد بهتر، از این آسیب‌ها چشم‌پوشی می‌کنند (۱۳).

با توجه به مصرف گستردهٔ این داروها توسط ورزشکاران قدرتی و به‌ویژه بدنسازان (۲۳، ۱۱) و اینکه در کشور ما بدون هیچ نظارتی توسط افراد بدون صلاحیت به ورزشکاران و جوانان در سطح وسیع تجویز می‌شوند،

Archive of SID

www.SID.ir

محققان درصدد برآمدند با مطالعهٔ تأثیر استانوزولول تزریقی روی تغییرات ساختاری کبد موش صحرایی نر ویستار در یک دورهٔ هشت هفته‌ای به‌همراه تمرینات مقاومتی و تعمیم نتایج به‌دست‌آمدهٔ جامعه، ورزشکاران و جوانان را با عوارض جانبی این داروها آشنا کند تا بتوانیم در جهت پیشبرد و اعتلای فرهنگ ورزش و جامعه‌ای سالم گام برداریم.

شایان ذکر است به‌علت عدم دسترسی به سلول‌های کبدی انسان و عوارض احتمالی مصرف استروئیدها، به‌منظور رعایت مسائل اخلاقی و نیز کنترل هرچه بهتر عوامل تأثیرگذار، این تحقیق روی موش‌های صحرایی نر انجام گرفت.

مواد و روش

این پژوهش یک مطالعهٔ آزمایشگاهی و از نوع تجربی است که امکان کنترل عوامل تأثیرگذار بر نتایج وجود دارد. در این تحقیق کلیهٔ اصول اخلاقی در مورد نحوهٔ کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب، عدم اجبار در تمرینات مدنظر قرار گرفت. تحقیق حاضر با اجازه‌نامهٔ کتبی از معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد، در جلسهٔ ۲۰۲ مورخ ۱۳۹۰/۹/۱ به شمارهٔ ۳/۱۹۷۵۳ انجام گرفت.

حیوانات و شرایط نگهداری

به منظور بررسی تأثیر استانوزولول روی بافت کبد، ۲۸ سر موش نر ویستار[1] با سن ۱۲ هفته و وزن ۷/۹۴ ± ۲۲۸/۵۳ از پژوهشکدهٔ بوعلی مشهد خریداری و بعد از یک هفته نگهداری و یک هفته عادت دادن به پروتکل‌های تمرینی، از هفتهٔ سوم تمرینات شروع شد. حیوانات در گروه‌های مورد بررسی در قفس‌های مخصوص از جنس PVC با درپوش توری فلزی که کف آنها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود، نگهداری شدند. آنها در دمای ۱/۴ ± ۲۲+ درجهٔ سانتی‌گراد با رطوبتی معادل ۶۵ تا ۷۵ درصد و طبق چرخهٔ ۱۲ ساعت خواب و بیداری و با در دسترس بودن آب و غذا که مورد استفادهٔ آنها، غذای فشرده و آمادهٔ مخصوص جوندگان ساخت کارخانهٔ خوراک دام پارس و آب مصرفی، آب تصفیه‌شدهٔ شهری بود که در ظرف آبخوری از جنس PVC در دسترس گروه‌های حیوان قرار می‌گرفت، نگهداری شدند (۷).

1 . Wistar

Archive of SID

www.SID.ir

گروه‌های مورد بررسی

حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول (کنترل) بدون تمرین + دارونما[1]، (n = ۷)؛ گروه دوم تمرین مقاومتی + دارونما (n = ۷)، گروه سوم تمرین مقاومتی + استانوزولول با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (n = ۷) (۶)؛ گروه چهارم تمرین مقاومتی + استانوزولول با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (n = ۷) (۱۰).

نحوهٔ تجویز دارو

در این تحقیق برای اینکه دارو با دوز[2] دقیق و در زمان معین به حیوان تجویز شود، از سرنگ انسولین مدرج استفاده شد. گروه اول به‌عنوان کنترل تحت برنامهٔ تمرینی قرار نگرفت، اما سرم فیزیولوژیکی را به‌عنوان دارونما دریافت می‌کرد. گروه دوم تمرینات مقاومتی را براساس برنامه انجام دادو سرم فیزیولوژیکی را به‌عنوان دارونما دریافت می‌کرد. گروه سوم علاوه‌بر اجرای تمرینات مقاومتی، استانوزولول را با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۶) به‌صورت تزریق عمیق عضلانی دریافت کرد. گروه چهارم نیز علاوه‌بر اجرای تمرینات مقاومتی هورمون استروئید – آنابولیک استانوزولول را با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۱) به‌صورت تزریق عمیق عضلانی دریافت کرد. هورمون یادشده در عضلات سرینی و پشت ران به صورت عمیق تزریق می‌شد.

پروتکل تمرین مقاومتی

برای گروه‌های تمرین، برنامهٔ مقاومتی شامل هشت هفته صعود از نردبان ۱ متری با ۲۶ پله و شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه نیز شامل سه ست با پنج تکرار بود که در فاصلهٔ هر تکرار یک دقیقه و هر ست دو دقیقه استراحت گنجانده شده بود. در این تمرین، پس از بستن وزنه به دم موش صحرایی، آنها از نردبان صعود می‌کردند. در هفتهٔ اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به موش‌ها ۵۰ درصد وزن آنها بود که در هر هفته ۱۰ درصد نسبت به وزن بدن افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آنها در هفتهٔ پایانی رسید. حیوانات در طول هفته‌های

1 . Placebo
2 . Dose

Archive of SID

www.SID.ir

قبل از شروع تمرینات با صعود از نردبان آشنا شدند. در صورت امتناع، با تحریک دستی وادار به صعود می‌شدند. گروه کنترل نیز به‌منظور تجربهٔ کلیهٔ شرایط موجود، در محل تمرینات حضور داشتند (۲۷).

نمونه‌گیری

زمان نمونه‌گیری

در پایان تحقیق پس از ۵۶ روز نگهداری، حیوانات به مدت ۱۰ ساعت ناشتا نگه داشته شده، سپس برای نمونه‌گیری کشته شدند. یادآور می‌شود حیوانات آخرین دوز دارو را ۲۴ تا ۳۶ ساعت قبل از کشته شدن دریافت کردند (۷).

بیهوشی

در این تحقیق، بیهوشی با استفاده از دسیکاتور شیشه‌ای حاوی پنبهٔ آغشته به کلروفرم محصول شرکت مرک آلمان انجام گرفت. پس از گذشت ۴۰ تا ۵۰ ثانیه حیوان در بیهوشی مناسب قرار می‌گرفت.

مراحل آماده‌سازی بافت به منظور بررسی با میکروسکوپ نوری

پس از بیهوشی با ثابت کردن حیوان روی تختهٔ جراحی جوندگان، کالبدشکافی انجام گرفت و کبد برداشته شد. بلافاصله بعد از کالبدشکافی، نمونه‌برداری از لوب راست کبد موش‌ها برای بررسی با میکروسکوپ نوری انجام و در فیکساتیو، فرمالین[1] ۱۰ درصد قرار داده شد و ۴۸ ساعت در محلول نگهداری شدند. پس از ۲۴ ساعت اولیه، فرمالین تازه با فرمالین قبلی جایگزین شد. بعد از تثبیت با الکل آبگیری و با پارافین قالب‌گیری انجام گرفت. بعد از این مراحل، از طریق میکروتوم مقاطع با ضخامت ۵ میکرون به‌صورت نمونه‌گیری تصادفی و با فواصل منظم و یکنواخت تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی انتخاب شده پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و آئوزین[2] با میکروسکوپ نوری بررسی شدند (۷).

1 . Formalin
2 . Haematoxylin and eosin

Archive of SID

www.SID.ir

روش‌های آماری

در این پژوهش برای تحلیل داده‌های آماری از نرم‌افزار SPSS18 استفاده شد. به این منظور ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کلوموگروف – اسمیرنوف، سپس همگن بودن واریانس‌ها از طریق آزمون لوون بررسی شد. در پایان، تغییرات وزنی و مقایسهٔ درون‌گروهی از تی همبسته و تغییرات بین‌گروهی از واریانس یکطرفه انجام گرفت (P< ۰/۰۵). به‌منظور بررسی تغییرات بافتی، مطالعه با استفاده از میکروسکوپ نوری به‌صورت توصیفی روی لام‌های تهیه‌شده از نمونه‌ها و عکسبرداری انجام گردید.

نتایج و یافته‌های تحقیق

تغییرات وزنی

ابتدا با استفاده از آزمون کلوموگروف – اسمیرنوف فرض نرمال بودن داده‌ها در سطح معناداری (P< ۰/۰۵) بررسی و تأیید شد. سپس فرض برابری واریانس‌ها با استفاده از تست لوون در سطح معناداری (P< ۰/۰۵) بررسی و تأیید گردید. در ادامه برای بررسی تغییرات وزنی درون‌گروهی از T همبسته و تغییرات بین‌گروهی از واریانس یکطرفه استفاده شد (P< ۰/۰۵). نتایج نشان داد که همهٔ گروه‌ها نسبت به وزن خود در شروع دوره افزایش وزن (با میانگین ۵۵/۶۷) معناداری داشتند. گروه‌های دریافت‌کنندهٔ استانوزول با دوز کم (۶۱/۲۸) و زیاد (۵۴/۷۱) افزایش وزن معناداری را نسبت به گروه کنترل (۴۷/۵۷) و گروه تمرین بدون دارو (۵۹/۱۵) نداشتند. اطلاعات مربوط به وزن موش‌ها قبل و بعد از دوره در جدول ۱ آمده است.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱ – تغییرات وزن بدن در شروع و پایان تجربهٔ دریافت استانوزول در موش صحرایی نر همراه با تمرین مقاومتی

گروه های آزمایشی / آماره		میانگین ± انحراف استاندارد (گرم)	تغییرات وزنی (گرم)
کنترل	پیش‌آزمون	۲۳۰/۱۴± ۴/۱۴	۴۷/۵۷
	پس‌آزمون	۲۷۷/۷۱± ۱۸/۱۵	
تمرین + دارونما	پیش‌آزمون	۲۲۰/۸۵ ± ۵/۳۹	۵۹/۱۵
	پس‌آزمون	۲۸۰ ± ۱۰/۱۱	
تمرین + دوز معمولی	پیش‌آزمون	۲۳۰/۵۷± ۱۰/۳۷	۶۱/۲۸
	پس‌آزمون	۲۹۱/۸۵ ± ۱۵	
تمرین + دوز بالا	پیش‌آزمون	۲۳۲/۵۷± ۵/۸۵	۵۴/۷۱
	پس‌آزمون	۲۸۷/۲۸± ۱۴/۹۴	

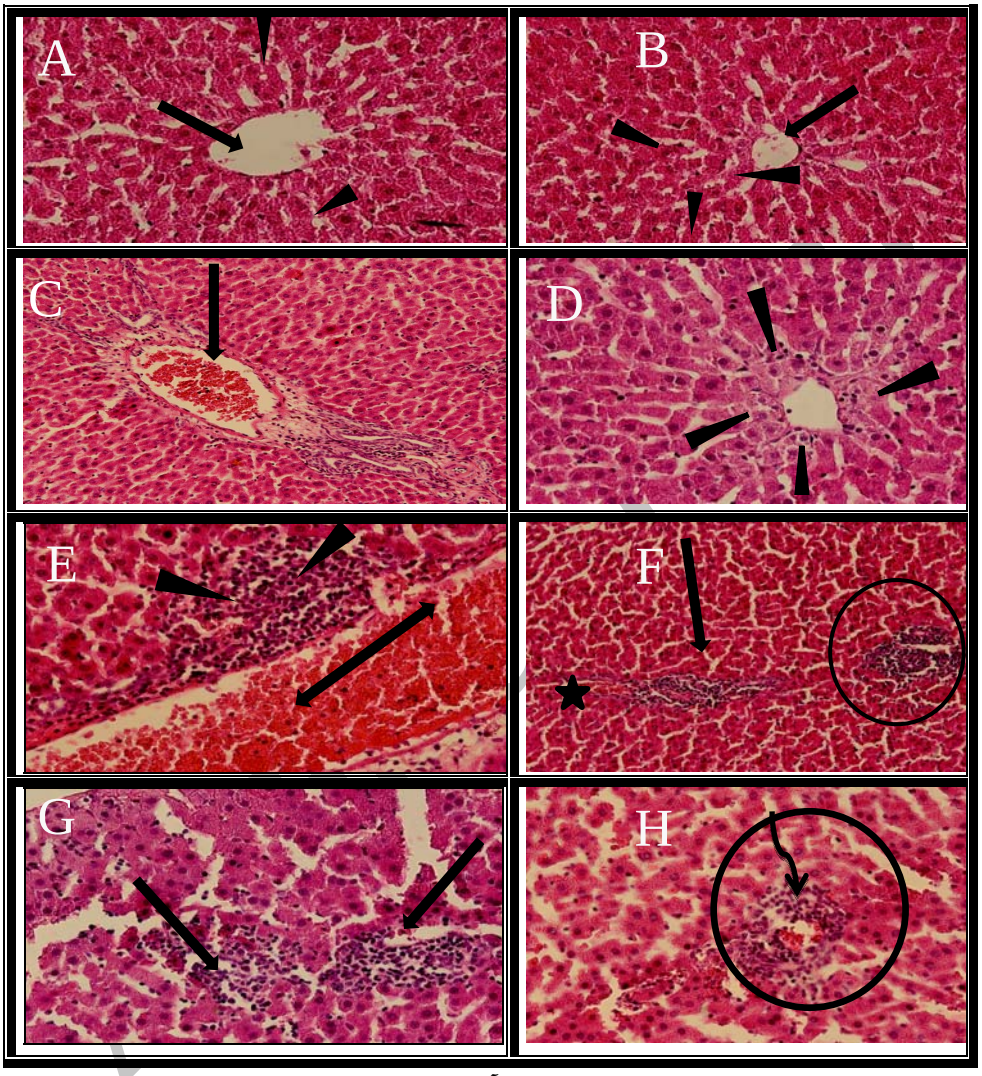
مطالعهٔ هیستوپاتولوژی

رنگ‌آمیزی بخش‌هایی از کبد گروه اول (کنترل) با هماتوکسیلین و ائوزین نشان داد در لوپول‌های کبدی، طناب‌های هپاتوسیتی به صورت شعاعی حول یک ورید مرکزی طوری سازمان یافته‌اند که از مرکز به سمت محیط گسترش می‌یابند. طناب‌های کبدی از طریق سینوزوئیدهای خونی باریک از یکدیگر جدا می‌شوند. این سینوزوئیدها از طریق سلول‌های اندوتلیالی و سلول‌های کوپفر[1] پوشیده می‌شوند. بعضی از سلول‌های کبدی به صورت چندهسته‌ای و تعدادی دیگر بدون هسته‌اند. واکوئل‌های چربی سیتوپلاسمی در هپاتوسیت برخی نمونه‌ها به صورت بسیار خفیف دیده شد. در گروه دوم، بافت کبد کاملاً سالم و طبیعی بود و آسیبی مشاهده نشد. در گروه سوم (دوز معمولی) پرخونی سینوزوئیدی[2] و عروقی در نمونه‌های بافتی مشاهده شد.

1 . Kupffer cells
2 . Congested blood sinusoids

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱: برش بخش‌هایی از بافت کبد نمونه‌ها (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگنمایی X ۴۰۰)

تصویر **A**: ورید مرکزی (پیکان در تصویر) سینوزوئیدهای خونی و پورتال‌های کبدی را در گروه اول (کنترل) نشان می‌دهد؛ تصویر **B**: ورید مرکزی (پیکان در تصویر **A**) سینوزوئیدهای خونی (سر پیکان در تصویر) را در گروه دوم نشان می‌دهد؛ تصویر **C**، **D**: در گروه سوم، پرخونی در بافت کبد (پیکان در تصویر **B**) و التهاب (سر پیکان در تصویر) از آسیب‌های مشخص بود؛ تصویر **E**، **F**: در گروه چهارم، پرخونی شدید در بافت کبد (پیکان دوطرفه در تصویر **E**) همراه با التهاب (سر پیکان در تصویر **F**) در اطراف آنها مشاهده شد. در این گروه، التهاب در اطراف وریدها و بافت کبد (دایرهٔ توخالی و پیکان در تصویر) با پرخونی عروقی (ستاره در تصویر) همراه بود؛ تصویر **G**، **H**: در گروه چهارم، التهاب گسترده (سر پیکان‌ها در تصویر**G**) قابل دیدن بود که در سه نمونه به صورت آستینی‌وار شدن در اطراف ورید (دایرهٔ توخالی در تصویر **H**) همراه با پرخونی عروقی (نوک پیکان خمیده در تصویر **H**) مشاهده شد.

www.SID.ir

در بعضی نمونه‌ها کانون‌های آماس سلولی[1] خفیف در اطراف مناطق پورتال و ضایعات دژنراسیون در هپاتوسیت‌های مرکزی، قابل مشاهده بود. واکوئل‌های چربی سیتوپلاسمی به صورت تک یا چندتایی در هپاتوسیت‌ها به مقدار کم و ظاهر روشن، مشهود بود.

در گروه چهارم (دوز بالا) پرخونی شدید عروقی به‌طوری‌که آشکارا تمام فضای رگ را اشغال کرده بود مشاهده گردید. کانون‌های آماس سلولی یا التهاب در همهٔ نمونه‌های دریافت دارو قابل دیدن بود، اما در گروه چهارم به‌صورت شدیدتر در اطراف وریدها و داخل بافت کبد دیده شد. این کانون‌ها با پرخونی شدید عروقی همراه بود که در چهار نمونه به‌صورت آسیتینی‌وار شدن در اطراف ورید یا PVC مشاهده شد. همچنین ضایعات دژنراسیون در هپاتوسیت‌های مرکزی به‌صورت تورم همراه با فضای روشن در کبد هفت نمونه، به‌ویژه اطراف وریدها قابل دیدن بود. در گروه چهارم این آسیب شدیدتر و در چهار نمونه با پرخونی عروق همراه بود. واکوئل‌های چربی سیتوپلاسمی در هپاتوسیت‌های گروه چهارم گسترده‌تر بود و در مواردی به شکل قطره‌های درشت در سیتوپلاسم این گروه در مقایسه با دوز پایین به چشم می‌خورد.

بحث و نتیجه‌گیری

تغییرات وزنی

نتایج وزنی نشان می‌دهد استانوزولول در افزایش وزن موش‌ها نسبت به دیگر گروه‌ها در این دوره تأثیری نداشته است که با یافته‌های بووادا و همکاران (۱۹۹۹)، بلاسبرگ و همکاران (۱۹۹۷) و سیلوا و همکاران (۲۰۱۰) همسوست. این محققان به‌ترتیب در دوره‌های ۸ هفته با مصرف وینسترول خوراکی بدون تمرین، متیل تستوسترون و ناندرولون دکانوات بدون تمرین و تستوسترون آندوکانوات با ۴ هفته هیچ‌گونه تغییر وزنی را نسبت به دیگر گروه‌ها مشاهده نکردند. اما نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های گراگرا و همکاران (۱۹۹۲) مغایر است، چراکه در پژوهش آنها در یک دورهٔ ۱۲ هفته‌ای 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 می‌شود، تحقیقات قبلی بدون تمرین بوده، ضمن اینکه ممکن است افزایش وزن در گروه‌های مصرف‌کنندهٔ استانوزولول

1 . Cell infiltration

Archive of SID

www.SID.ir

نسبت به دیگر گروه‌ها، به مقدار بیشتری ناشی از افزایش وزن خالص عضلانی باشد که به تحقیق در این زمینه نیاز است.

هیستوپاتولوژی

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین مقاومتی در این دوره قادر به جلوگیری از آسیب‌های ناشی از مصرف استانوزولول تزریقی نیست و این دارو آثار منفی متعددی روی بافت کبد دارد. نتایج این تحقیق با یافته‌های دیگر محققان از جمله تایسون اهاب و همکاران (۳۰) (۲۰۱۱) و بووادا و همکاران (۱۰) (۱۹۹۹) به‌صورت بالینی بدون تمرین، نتایج سیلوا و همکاران (۲۴) (۲۰۱۰) و فلاین، تی. جی و همکاران (۱۴) (۲۰۰۴) با تمرین شنا در موش‌های ماده و نیز مطالعات انسانی به‌صورت گزارش موردی، مانند سوکاس و همکاران (۲۵) (۲۰۰۶) مطابقت دارد. یافته‌های این تحقیق همچنین با یافته‌های گابور و همکاران (۱۸) (۲۰۰۹) که نشان دادند، استروئیدهای آنابولیک عوارض جانبی روی سیستم‌های قلبی – عروقی، کبدی و غدد درون‌ریز دارد، همسوست. در مطالعهٔ موردی هافمن و همکاران (۱۷) (۲۰۰۶) اظهار کردند ممکن است ریسک‌های بالینی مرتبط با استروئیدهای آنابولیک اغراق‌آمیز بوده و به‌منظور منصرف کردن ورزشکاران برای استفاده از این داروها باشد (۲۱) که با نتایج تحقیق حاضر همسو نیست.

پرخونی عروقی از برجسته‌ترین آسیب‌های کبدی مشاهده‌شده در گروه‌های دریافت استانوزولول به‌ترتیب با دوز ۲ و ۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بود که از هپاتوسیت‌های مرکزی به سمت بخش محیطی گسترش یافته بود. استانوزولول مصرفی همراه با جریان خون به کبد، محل اولیهٔ سم‌زدایی بدن رفته و در آنجا سبب آسیب سمی به سلول‌های اندوتلیوم و ریزش آنها به داخل سینوزوئیدها و عروق می‌شود. این امر به انسداد جریان خون آنها می‌انجامد، در این هنگام ناحیهٔ مرکز لوبولی توسط گلبول‌های قرمز پر می‌شود. گلبول‌های رانده‌شده به فضای دیس با تحریک تکثیر سلول‌های ستاره‌ای، موجب تغییرشکل بافت و در نتیجه فیبروز شاخهٔ انتهایی سیاهرگی می‌شوند که به انسداد وسیع‌تر جریان خون بافتی آن ناحیه منجر می‌شود. انسداد جریان خون محل آسیب‌دیده سبب ایسکمی، نکروز مرکز لوبولی و سرانجام فیبروز گستردهٔ بافت کبد می‌شود (۲، ۱). این آسیب در گروه چهارم (دوز بالا) شدیدتر بود. این یافته با یافته‌های تایسون اهاب و همکاران (۲۰۱۱) روی بولدنون در خرگوش بدون تمرین، بووادا و همکاران (۱۹۹۹) روی وینسترول خوراکی در موش صحرایی نر بدون

Archive of SID

www.SID.ir

تمرین و سیلوا و همکاران(۲۰۱۰) روی تستوسترون آندوکانوات در موش صحرایی ماده با تمرین شنا هماهنگی داشت.

کانون‌های آماسی یا التهاب، آسیب مهم دیگری است که در گروه‌های مصرف‌کنندهٔ 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 می‌شود. به‌دنبال نکروز، سلول‌های التهابی در آن ناحیه تجمع می‌یابند و موجب ترشح کلاژن در زیر اندوتلیوم سیاهرگ‌های مرکزی و فضای دور سینوزوئیدی می‌شوند که در ادامه به بافت کبد نیز تراوش می‌کنند. سپس رشته‌های کلاژن به هم وصل می‌شوند و هپاتیت بینابینی ایجاد خواهد شد (۲، ۱). در این هنگام پارانشیم کبد با بافت همبند جایگزین شده و فیبروز ایجاد می‌شود. وجود التهاب در یک محل نشان‌دهندهٔ نکروز و تخریب بافت کبد در آن است. تحقیق تایسون اهاب و همکاران (۲۰۱۱) روی بولدنون در خرگوش بدون تمرین، بووادا و همکاران (۱۹۹۹) روی استانوزولول در موش صحرایی نر بدون تمرین و سیلوا. ام. تی. بنوتو و همکاران (۲۰۱۰) روی تستوسترون آندوکانوات در موش صحرایی ماده با تمرین شنا هماهنگی داشت.

از دیگر موارد می‌توان به ضایعات دژنراتیو سلولی اشاره کرد که در گروه سوم، در بخش مرکزی هپاتوسیت‌ها به مقدار کم و در گروه چهارم به مقدار بیشتری دیده شد. ضایعات دژنراسیون با تورم متوسط سلول‌های کبدی مشخص می‌شود که برگشت‌پذیر است. سیتوپلاسم نامنظم است و به صورت فضاهای روشن و بزرگ دیده می‌شود (۲، ۱). این فضاها رقیق شدن سیتوپلاسم و از بین رفتن مواد و اندامک‌های سیتوپلاسمی را نشان می‌دهند. دژنراسیون اسیدوفیلیکی یک مرحله قبل از مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلول یا آپوپتوز است. تایسون و همکاران (۲۰۱۱) و بووادا و همکاران (۱۹۹۹) نیز این آسیب را در گروه‌های تجربی مورد بررسی خود گزارش کردند که با یافته‌های ما همسوست.

واکوئل‌سازی چربی در گروه سوم به‌صورت پراکنده با وسعت کم و در گروه چهارم به‌طور وسیع‌تر و با تجمع بیشتر دیده شد. مصرف استروئیدهای آنابولیک موجب توقف چرخهٔ طبیعی تولید تستوسترون در بدن می‌شود. با توقف تولید تستوسترون، یاخته‌های لایدیگ[1] دیگر کلسترول جریان خون را به پرگننولون تبدیل نمی‌کنند، این مسئله موجب افزایش کلسترول خون خواهد شد که خود یکی از عوامل ایجادکنندهٔ کبد چرب است (۲، ۱).

1 . Leydigs

Archive of SID

www.SID.ir

کبد چرب با التهاب رابطه دارد یا به ایجاد التهاب در بافت کبد منجر می‌شود. این یافته‌ها نیز با یافته‌های تایسون و همکاران (۲۰۱۱)، بووادا و همکاران (۱۹۹۹) و گراگرا و همکاران (۱۹) (۱۹۹۴) که قطره‌های چربی رانده‌شده به داخل سینوزوئیدها را مشاهده کرده بودند، همسو بود.

کبد، بسیاری از داروهای مختلف، چندین هورمون ترشح‌شده از غدد درون‌ریز و همهٔ هورمون‌های استروئیدی را با تغییر شیمیایی، سم‌زدایی کرده یا به داخل صفرا دفع می‌کند. هورمون‌های استروئیدی که در بافت‌ها مستقر نمی‌شوند، اغلب توسط کبد به آندروسترون و دی هیدرواپی آندروسترون تبدیل شده و بلافاصله کونژوگه یا سولفاته می‌شوند و از طریق صفرا به روده یا کلیه به ادرار دفع می‌شوند (۳). مصرف این داروها به بافت کبد آسیب می‌رساند و ممکن است به تجمع بیش از حد یک یا چند هورمون در مایعات بدن منجر شود و موجب فعالیت بیش از حد این سیستم‌های هورمونی شود.

شدت این آسیب‌ها به عوامل متعددی از جمله نوع دارو، دورهٔ مصرف و مقدار مصرفی وابسته است. مقادیر مصرفی بیشتر عوارض جدی‌تر و طولانی‌تری را ایجاد می‌کند (۳). دلیل این آسیب‌ها به احتمال زیاد این است که کبد محل اولیهٔ پاکسازی و سم‌زدایی استروئیدهاست.

یافته‌های ما نشان می‌دهد با وجود تمرین مقاومتی، استفاده از مقادیر کم و فرم تزریقی نیز استروئید آنابولیک استانوزولول موجب آسیب‌های بافتی و آزارهای سلولی از جمله پرخونی عروقی، دژنراسیون، التهاب در بافت کبد و افزایش واکوئل چربی سیتوپلاسمی می‌شود. آسیب‌های مشاهده شده که نشان‌دهندهٔ 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 می‌شود. سرانجام، این موضوعات سبب به‌وجود آمدن مشکلی به نام فشار خون ورید باب و انشعابات آن در کبد می‌شود که در ادامه مشکلات متعددی را در فرد ایجاد خواهد کرد.

این آسیب‌ها می‌توانند سبب تغییر شکل و سخت شدن کبد، در نتیجه از بین رفتن بافت کبدی و جانشین شدن آن توسط بافت پیوندی شوند. رشته‌های فیبری ایجادشده، مناطقی از کبد را به هم وصل می‌کنند و فیبروز پل‌زننده را ایجاد خواهند کرد. با ایجاد فیبروز و آسیب پارانشیمی، ساختمان طبیعی کبد تخریب می‌شود و سرانجام سیروز ایجاد خواهد شد. سیروز، بیماری انتهایی کبدی است و خطر بدخیم شدن را به‌همراه دارد (۲۸) و در مواردی به نارسایی و انسفالوپاتی کبدی منجر شده و سرانجام به مرگ بیمار می‌انجامد (۲، ۱).

Archive of SID

www.SID.ir

باتوجه به نتایج تحقیق حاضر و بررسی مطالعات قبلی، به‌نظر می‌رسد مصرف استروئیدها و نیز مقدار این هورمون‌ها، عامل مهم‌تری نسبت به دیگر عوامل از جمله تمرین بدنی در ایجاد آسیب‌های کبدی باشد، چرا که در تحقیقات بالینی روی حیوان و حتی گزارش‌های موردی روی جمعیت غیرورزشکار که تحت درمان با هورمون‌های استروئیدی برای کم‌خونی آپلاستیک قرار گرفته‌اند، این موارد مشاهده و گزارش شده‌اند (۲۸). علاوه بر این، سرطان کبدی به‌طور کلی در مردان در مقایسه با زنان از نرخ بالاتری برخوردار است (۱۳). همچنین این آسیب‌ها در گروه با دوز پایین با وسعت و گستردگی کمتر در مقایسه با گروه با دوز بالا مشاهده شد که می‌تواند تأیید کننده این مطلب باشد.

سلول‌های حیوانی به‌عنوان حداقل ممکن نزدیک می‌تواند جایگزین مناسبی برای نمایش ویژگی‌های متابولیک در انسان باشد. همچنین انتشار کار روی متابولیسم سلول‌های کبدی موش صحرایی نشان می‌دهد این حیوان می‌تواند یکی از انتخاب‌های محققان به‌منظور مطالعه به جای انسان باشد (۲۲، ۱۲). بنابراین موارد مشاهده در موش صحرایی نر می‌تواند در انسان نیز مصداق داشته باشد. در نتیجه ورزشکاران و افراد عادی باید از مصرف استانوزولول برای افزایش عملکرد، وزن و عضله‌سازی خودداری ورزند، زیرا برخلاف عقیدهٔ ورزشکاران و دیگر افراد تمرین مقاومتی، مصرف این دارو به صورت تزریقی و حتی دوز کم نیز نمی‌تواند جلوی این آسیب‌ها را بگیرد و در فرد پتانسیل سرطان کبد ایجاد خواهد شد و او را دچار عوارض جبران‌ناپذیری خواهد کرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از اداره کل ورزش و جوانان استان خراسان رضوی و معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد که هزینه های مالی این طرح را تقبل فرمودند تشکر می گردد. همچنین از تمام کسانی که در مراحل مختلف پژوهش ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌کنیم.

منابع و مآخذ

۱. اوکائل اسملتز، سوزان (۲۰۰۷). "کبد، غدد درون‌ریز، دیابت و مجاری صفراوی". ترجمهٔ حمید قادری، انتشارات کتاب برنا، ۶۴، ۰-۰۴-۲۵۱۵-۹۶۴.

Archive of SID

www.SID.ir

۲. تنسلی راندولف (۲۰۰۷). "بیماری‌های کبد". ترجمهٔ محمد تربیت، انتشارات نور دانش، ۲۶۲، ۲-۰۴۷ – ۹۶۴-۴۱۳.

۳. رابرگز، رابرت. رابرتس، اسکات. (۲۰۰۶). "اصول بنیادی فیزیولوژی ورزشی". ترجمهٔ عباسعلی گائینی، انتشارات سمت.

۴. فاکس، ادوارد. دونالد، ماتیوس (۱۳۸۷). "فیزیولوژی ورزش". ترجمهٔ اصغر خالدان، انتشارات دانشگاه تهران، ۴۱۶. ۱-۴۰۵۶-۰۳-۹۶۴-۹۷۸.

۵. گایتون، آرتور. (۲۰۱۰). "فیزیولوژی پزشکی گایتون". ترجمهٔ استادان علوم پزشکی سراسر کشور، انتشارات اندیشهٔ رفیع، جلد اول، ۸۵۶. ۲-۲۳۲-۹۸۷-۹۶۴-۹۷۸.

6. Angel, Pey. Ana, Saborido, Isabel Blazquez, Jeronimo Delgado, Alicia Megias. (2003). "Effects of prolonged stanozolol treatment on antioxidant enzyme activities, oxidative stress markers, and heat shock protein HSO72 levels in rat liver". Faculty of chemistry, complutense university, 28040

7. Bancroft, JD. And Cook HC. (1994). Manual of histological techniques and their diagnostic application. 2nd ed. Edinburgh: Chruchill Livingstone. PP: 23-26

8. 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

9. 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).

10. 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

11. Cabasso, A. Peliosis hepatis in a young adult bodybuilder. Medicine and science in sports and exercise. (1994). 26, 2-4

Archive of SID

www.SID.ir

12. 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: 825-832.

13. El – Serag, H. (2004). "Bhepatocellular carcinoma: recent trends in the united states". Gastroenterology. 127, PP:S27-S34

14. Flynn, T. J. Sapienza, A. P. W. Wiesenfeld, A. I. A. Ross, A. S. Sahu, A. C. S. Kim. A. M. W. (2004). "O_Donnell metabolism in liver of pregnant and nonpregnant female rat". USA Journal of Pharmaceutical Sciences.

15. Joo, Y. I. A. Sone. (2003). "Effects of endurance exercise on three – dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats". Bone. 33:PP: 485-493

16. Hameed, A., Brothwood, T., Bouloux, P. (2003). "Delivery of testosterone replacement therapy". Curr. Opin. Invest. Drugs.PP: 41213-1219

17. Hoffman, Jay R. Nicholas, A. Ratamess. Medical Issues associated with anabolic steroid. Journal of sports science and medicine. (2006). 5: 182-193

18. Gabor, S. Back, F., Csiffary, D. (1992). "Peliosis lienis: uncommon cause of rupture of the spleen". Pathol Res. Pract. 188: PP:380-382

19. Gragera, A. Saborido, Uiizalnd, A. Megias 2, Department of cell biology, faculty of biology and 2 depatment of biochemistry and molecular biology I, faculty of chemistry, complutensis university, Madrid, Spain ultrastructural changes induced byanabolic steroids in liver of trained rats. Histol histopath 8: PP:449-455. (1993).

20. Orland If. A. Jezequel and A. Melliti. (2004). "The action of some anabolic – steroids on the structure and the function of human liver cell". Tiidschr . 7: PP:109-113

21. 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

Archive of SID

www.SID.ir

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.

22. 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.

23. Pertusi, R. Dickerman, R. D., and McConathy, W. J. (2001). "Evaluation of aminotransferases elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: hepatitis or rhabdomyolysis". Journal of American osteopathic association.. 101.PP: 391-394.

24. Silva, M. T. Bento. Maria do carmo de carvalho e martins 2, Francisco Leonardo Torres Leall, Talvany Luiz Barros 3, Ingrid Lara do Nascimento Ferreira de Carvalho 2, Hugo aparecido carvalho filho 2, Fernanda regina de Castro almeida. Effects of administering testosterone undecanoate in rats subjected to physical Brazilian. Brazilian journal of Phar maceutical scienes (2010). Vol. 46, No. 1, jan./mar.

25. 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

26. Soma LR, U boh C E, Gyan F, MC – Donnell S, a nd 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.

27. Sukholee and Roger, P. Farrar. (2003). "Resistance training". Muscle mass and function in the rat. An international electronic journal. ISSN 1097-975

28. Tanaka, K., Sakai, H., Hashizume, M.and Hirohata, T. (2000). "Serum testosterone. Estradiol ratio and the development of hepatocellualr carcinoma among male cirrhotic patients". Cancer research. 60,PP: 5106-5110

Archive of SID

www.SID.ir

29. Taylor, W., S. Snowball. C. M. Dickson and M. Le – Na. (1982). "Alterations of liver architecture in mice treated with anabolic androgens and diethylnitrosamine". Nato Adv. Study Znst. Series. A 52279-288

30. Tousson, Ehab. Abeer Alm – Eldeen 1 and Mostafa El – Moghazy. (2011). "P 53 and Bcl – 2 expression in response to boldenone induced liver cells injury toxicology and industrial health". 10.1177/0748233710395350

31. 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

Archive of SID

www.SID.ir