

## بررسی تأثیر غلظت بالای تستوسترون آنانتات بر تغییرات هیستولوژیک عضله قلب در موشهای صحرایی نر بالغ

جعفرآی\*، علی اکبر نکوئیان\*\*، جواد شجاعی\*\*\*

### چکیده

**هدف:** تستوسترون آنانتات<sup>۱</sup> (TE) به دلیل دارا بودن اثرات آنابولیکی به عنوان داروی افزایش وزن و افزایش قدرت عضلات در جوانان و ورزشکاران مورد استفاده قرار می گیرد، تحقیقات انجام شده نشان می دهد که غلظت بالای این دارو در پلاسما خون ممکن است بر فعالیت طبیعی بافت های مختلف بدن از جمله بافت عضله قلب اثر داشته باشد، لذا در تحقیق حاضر تأثیر غلظت بالای داروی تستوسترون آنانتات بر تغییرات هیستولوژیکی، مقدار آنزیم کراتین کیناز<sup>۲</sup> (CK-MB) و مقدار گلیکوژن ذخیره شده در سلولهای عضله قلب در موشهای صحرایی نر بالغ مورد مطالعه قرار گرفت.

**روش بررسی:** تعداد ۱۲۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد چارلز ریور در پنج گروه به صورت زیر تقسیم بندی شدند. گروه ۱- کنترل بدون تزریق یا عمل جراحی- گروه ۲- گنادکتومی شده تیمار با تستوسترون آنانتات (۵ میلی گرم TE به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاغی و به مدت ۶۰ روز)- گروه ۳- گنادکتومی شده دریافت کننده حجمی مساوی از حلال دارو (روغن زیتون)- گروه ۴- گنادکتومی نشده دریافت کننده تستوسترون آنانتات- گروه ۵- گنادکتومی نشده دریافت کننده حلال دارو. ۶۰ روز پس از شروع آزمایش، نمونه های سرم خون جهت اندازه گیری میزان هورمون تستوسترون و آنزیم CK-MB و همچنین نمونه های بافت عضله قلب، از بطن چپ نیز جهت مطالعه هیستومورفولوژی و هیستوکیستری تهیه گردید.

**یافته ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که غلظت سرمی هورمون تستوسترون و CK-MB در گروه های دریافت کننده TE نسبت به گروه کنترل و دیگر گروهها در سطح بالاتری بود ( $p < 0.001$ ) مطالعات میکروسکوپی مقاطع بافت عضله قلب نشان داد که طول و عرض هسته و سلولهای عضله قلب در گروه های دریافت کننده دارو در مقایسه با گروه کنترل و سایر گروه های دیگر افزایش معنی داری داشته است ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** این نتایج بیانگر آن است که هورمون تستوسترون آنانتات بصورت آگزوژن و با مقدار بالا توانسته است اندازه طول و عرض هسته و سلولهای ماهیچه قلب را افزایش دهد همچنین مطالعات هیستوکیستری و اندازه گیری آنزیم CK-MB نشان داد که افزایش هورمون تستوسترون باعث افزایش ذخیره گلیکوژن و افزایش CK-MB شده است از اینرو می توان گفت هیپرتروفی سلولهای عضله قلب، بالا بودن آنزیم CK-MB که یکی از فاکتورهای وقوع انفارکتوس می باشد، و افزایش ذخیره گلیکوژن در سلولهای عضله قلب می تواند فرد را در معرض خطرات جدی از جمله بیماری ذخیره گلیکوژن و انفارکتوس قلبی قرار دهد.

**کلید واژه گان:** تستوسترون آنانتات، هیستولوژی، سلولهای عضله قلب، موش صحرایی

1-Testosterone Enanthate  
2-Creatine Kinase

\*دانشیار آناتومی، دانشکده علوم پزشکی فسا

\*\*دانشیار فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

\*\*\*دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۱- نویسنده مسئول

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۴/۵ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۱۰/۲۵ اعلام قبولی: ۱۳۸۵/۱۲/۲۸

## مقدمه

بین جوانان و ورزشکاران جایگاه ویژه ای را به خود اختصاص داده و به عنوان یک داروی تزریقی مورد استفاده قرار می گیرد (۵). غافل از اینکه این عمل فقط یکی از چندین عملکرد آن می باشد و چه بسا مصرف بی رویه آن می تواند روی اعمال دیگر بدن، از جمله عملکرد قلب اثر گذاشته و در نتیجه عواقب سوئی را به دنبال داشته باشد (۴).

گزارشات تاچی وهمکاران در سال ۱۹۸۹ نشان داد که هیپرتروفی سلولهای عضله قلب می تواند همراه با ذخیره گلیکوژن در سلولهای عضله قلب باشد (۶) بررسیهای مارش وهمکاران نیز در سال ۱۹۹۸ در مورد اثر تستوسترون وهورمونهای استروئیدی نشان داد که آندروژنها بر روی سلولهای عضله قلب دارای گیرنده هستند و می توانند باعث هیپرتروفی سلولهای عضله قلب شوند (۷) هایوارد در سال ۲۰۰۱ نشان داد که هورمونهای جنسی بر روی ساختمان و عملکرد سلولهای عضله قلب موثر هستند و تغییرات این هورمون باعث ضخامت دیواره بطن چپ قلب می شود (۸). اینسرت وهمکاران در سال ۲۰۰۳ در مطالعه بر روی بطن چپ قلب اظهار نمودند که بالا رفتن CK-MB می تواند باعث افزایش قطر سلولهای قلب شود (۹). تحقیقات دیگر در سال ۲۰۰۵ نشان داد که افزایش مقدار استروئیدها می تواند باعث هایپرتروفی سلولهای عضله قلبی شود (۱۰ و ۱۱). همچنین ناهرندورف وهمکاران در سال ۲۰۰۶ گزارش کردند که تغییرات CK-MB می تواند موجب هایپرتروفی سلولهای عضله قلب شود و بالا رفتن CK-MB نیز می تواند علامت سکنه قلبی باشد (۱۲).

بر اساس مطالعات ذکر شده، مقدار آنزیم CK-MB و ذخیره گلیکوژن وهیپرتروفی سلولهای عضله قلب در نارسائی های قلبی، دارای نقش بسزایی می باشند و با توجه به نقش داروی تستوسترون انانتات در ایجاد این نارسائی ها و مصرف زیاد آن توسط جوانان و ورزشکاران، بر آن شدیم که اثر غلظت بالای داروی

در حال حاضر در سراسر جهان تعداد قابل توجهی از افراد به خصوص جوانان، قهرمانان و ورزشکاران از داروهای محرک استروئیدی جهت بهبود و پیشرفت آنچه را که به اصطلاح خود کارآیی ورزشی می نامند استفاده می کنند (۱).

مطالعات زیادی در حمایت از نظریه پیشرفت بهره وری جسمانی و قدرت بدنی توسط این داروها انجام گردیده است (۲، ۳).

مطالعاتی که اخیراً بر روی این داروها انجام گرفته، مشخص کرده است که استفاده از این داروها و یا همزاده فیزیولوژیک با مقادیر غیرعادی نه تنها اثر مثبت بر روی کارآیی ورزشی ندارد بلکه می تواند عوارض ناخواسته و سمی در بافتهای بدن داشته باشد (۴). نکته حائز اهمیت این است که اثر به اصطلاح مثبت این مواد بر روی شرایط فیزیکی و قدرت بدن فرد فقط تا زمانی وجود دارد که مصرف دارو ادامه داشته باشد و پس از قطع مصرف دارو اثرات حاصل از آن تا حد قابل ملاحظه ای از بین می رود (۴). در این میان استروئیدهای آنابولیکی، پرمصرف ترین داروهای محرک در بین جوانان و ورزشکاران به منظور افزایش وزن و قدرت بدنی می باشد. استروئیدهای آنابولیزان مشتقات مصنوعی تستوسترون می باشند. تستوسترون یک هورمون استروئیدی مردانه است که در بدن بطور طبیعی ساخته می شود و علاوه بر خاصیت آندروژنی که دارد بدلیل خاصیت آنابولیکی در ساختن پروتئین و تقویت و ورزیدگی عضلات و بالا بردن توانایی جسمی به شدت مورد استفاده جوانان و ورزشکاران می باشد و چون به عنوان یک هورمون محرکه استفاده می شود مصرف بالای آن می تواند مانند داروهای محرک دیگر عوارض جانبی روی بافتهای بدن داشته باشد (۴، ۳). یکی از این داروها هورمون تستوسترون انانتات می باشد که بدلیل اثر طولانی مدت آن (با یک بار تزریق غلظت تستوسترون، تا یک هفته در سطح بالایی باقی می ماند) در

ازموش ها که تحت عمل جراحی قرار می گرفتند ولی بیضه های آنها خارج نمی گردید بعنوان گروه شاهد (Sham) محسوب شدند.

بر اساس تحقیقات انجام گرفته دوز مورد استفاده تستوسترون انانتات ، ۵ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن مشخص گردید که به صورت محلول در روغن زیتون مورد استفاده قرار گرفت (۳،۵).

حدود ۵ روز پس از گنادکتومی ، اولین تزریق TE به گروههای آزمایشی انجام گرفت. تزریق به صورت هفته ای یکبار انجام شد. ۶۰ روز پس از اولین تزریق از تمامی گروهها خون گرفته و جهت اندازه گیری هورمون تستوسترون (به روش الیزا و با استفاده از کیت تستوسترون از شرکت Trinity ایرلند جنوبی) و آنزیم کراتین کیناز BM به آزمایشگاه انتقال یافت . همزمان با این خون گیری نیز بطن چپ قلب تمامی حیوانات مورد آزمایش، جهت مطالعات بافتی (رنگ آمیزی PAS و H&E برای بررسی تراکم گلیکوژن و اندازه گیری طول و عرض هسته و سلولهای قلبی) خارج گردید. لام ها از مقاطع عضله بطن چپ قلب با استفاده از متد سریال سکشن به فاصله ۵۰ میکرون تهیه شدند و به وسیله میکروسکوپ نوری زایس مورد مطالعه قرار گرفتند. لازم به ذکر است که رنگ آمیزی PAS جهت رنگ آمیزی گلیکوژن بکار می رود و برای رنگ آمیزی تمام اسلایدها در گروههای مختلف از یک نمونه محلول استفاده شد. در نتیجه سلولهای هر اسلایدی که دارای گلیکوژن بیشتری است رنگ بیشتری گرفته و پررنگ تر به نظر می رسد. نتایج بر اساس برنامه آماری SPSS و آزمونهای آنالیز واریانس و دانکن مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف در سطح احتمال ( $p < 0.05$ ) معنی دار در نظر گرفته شد. داده ها بصورت خطای معیار  $\pm$  میانگین آورده شده است.

تستوسترون انانتات را بر تغییرات هیستومورفولوژیکی، مقدار ذخیره گلیکوژن و آنزیم CK-MB سلولهای عضله قلب را، تواما مورد بررسی قرار دهیم.

### روش بررسی

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، ۱۲۰ موش صحرایی نر بالغ از نژاد چارلز ریور با وزن ۲۲۰ - ۲۰۰ گرم بودند که از مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شدند و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت  $25 \pm$  سانتی گراد نگهداری شدند.

موشهای صحرایی به پنج گروه مساوی به صورت زیر تقسیم شدند:

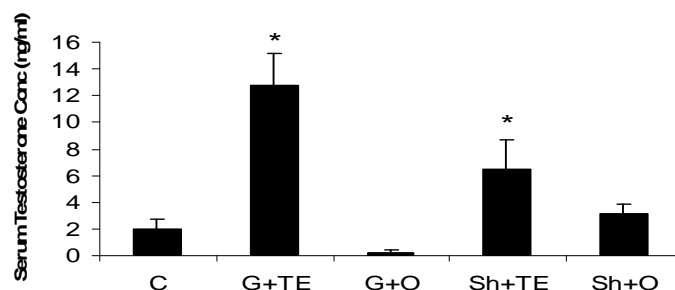
- ۱- گروه کنترل بدون تزریق یا عمل جراحی (C).
- ۲- گروه گنادکتومی شده تیمار با تستوسترون انانتات (۵ میلی گرم TE به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی (G+TE)).
- ۳- گروه گنادکتومی شده دریافت کننده حجمی مساوی از حلال دارو (روغن زیتون) (G+O).
- ۴- گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده تستوسترون انانتات (Sh+TE).
- ۵- گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده حلال دارو (Sh+O).

جهت انجام عمل گنادکتومی ابتدا حیوانات تحت بیهوشی با کتامین قرار گرفتند (۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن) (۱۳). سپس حیوان بیهوش شده را به پشت روی تشک جراحی قرار داد، دست ها و پاهای آن توسط چسب پارچه ای به سطح تشک محکم گردید، پوست اسکروتوم را به طور کامل تراشیده و سپس یک شکاف طولی به اندازه یک سانتی متر در امتداد خط میانی بیضه ها روی کیسه اسکروتوم ایجاد گردید و بیضه ها را از اسکروتوم خارج کرده و محل جراحی با محلول سرم فیزیولوژی شستشو و توسط بخیه دوخته شد. گروهی

دریافت کننده تستوسترون انانات، گروه (G+TE) و گروه (Sh+TE) به ترتیب  $12/71 \pm 2/21$  نانو گرم در میلی لیتر و  $6/48 \pm 2/10$  نانو گرم در میلی لیتر بوده است که در مقایسه با گروه کنترل ( $1/97 \pm 0/73$  نانو گرم در میلی لیتر) بطور معنی داری ( $p < 0/001$ ) بیشتر بوده است.

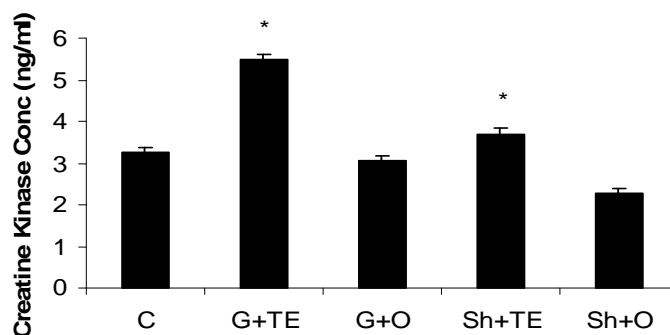
#### یافته‌ها

نتایج بدست آمده از اندازه گیری میزان هورمون تستوسترون در گروههای دریافت کننده دارو و گروههای شاهد و کنترل در نمودار ۱ نشان داده شده است. میانگین غلظت هورمون تستوسترون در سرم موشهای صحرایی



نمودار ۱: مقایسه غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروههای دریافت کننده تستوسترون انانات با گروههای شاهد و کنترل پس از ۶۰ روز. علامت (\*) نشاندهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0/001$  با گروه کنترل است.  
 C = گروه کنترل بدون تزریق یا عمل جراحی. G+TE = گروه گنادکتومی شده تیمار با تستوسترون.  
 G+O = گروه گنادکتومی شده دریافت کننده حلال دارو. Sh+TE = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده تستوسترون. Sh+O = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده حلال دارو

همچنین در گروههای دریافت کننده دارو، مقدار آنزیم کراتین کیناز نسبت به گروههای دیگر افزایش ( $p < 0/001$ ) داشته است (نمودار ۲).

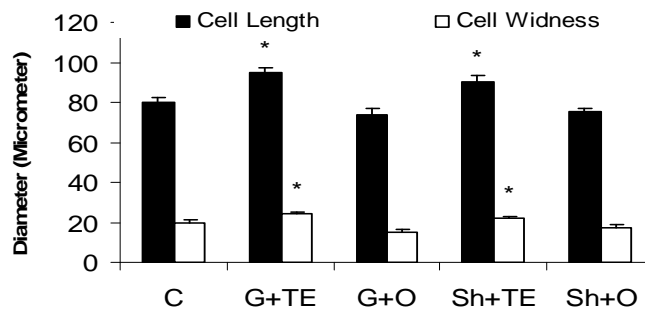


نمودار ۲: مقایسه غلظت سرمی آنزیم کراتین کیناز در گروههای دریافت کننده تستوسترون انانات با گروههای شاهد و کنترل پس از ۶۰ روز. علامت (\*) نشاندهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0/001$  با گروه کنترل است.  
 C = گروه کنترل بدون تزریق یا عمل جراحی. G+TE = گروه گنادکتومی شده تیمار با تستوسترون.

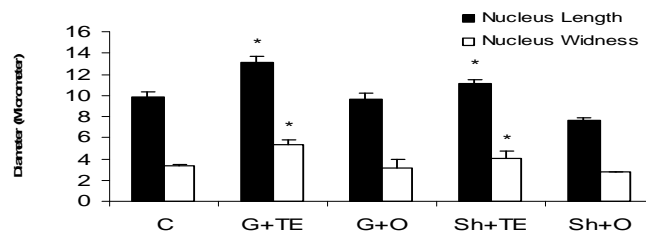
**G+O** = گروه گنادکتومی شده دریافت کننده حلال دارو. **Sh+TE** = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده تستوسترون. **Sh+O** = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده حلال دارو.

دریافت نموده اند در مقایسه با گروه کنترل و بقیه گروهها افزایش معنی داری ( $p < 0/05$ ) داشته است. (نمودار ۳ و ۴) و (شکل ۱ و ۲).

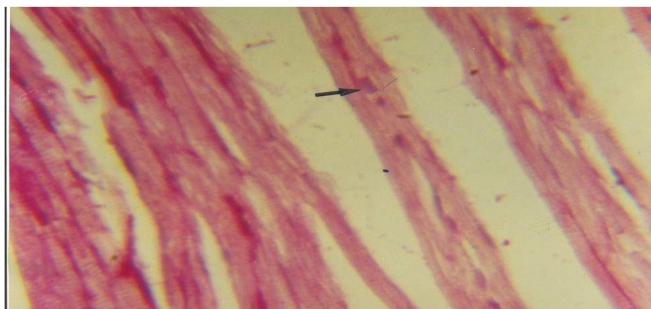
نتایج بدست آمده از مطالعات هیستولوژیکی بافت عضله قلب در گروههای دریافت کننده دارو با گروههای شاهد و کنترل نشان می دهد که طول و عرض هسته و سلولهای عضله قلب در گروه گنادکتومی شده و شاهد که دارو



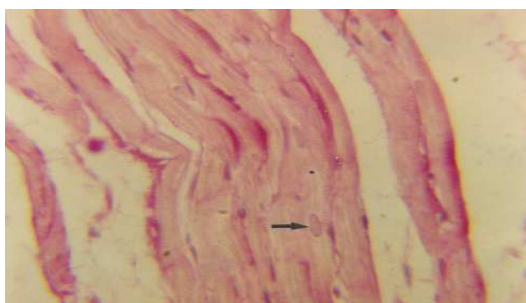
نمودار ۳: مقایسه اندازه طول و عرض سلولهای ماهیچه قلب در گروههای دریافت کننده تستوسترون آناتات با گروههای شاهد و کنترل پس از ۶۰ روز. علامت (\*) نشاندهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0/05$  با گروه کنترل است. **C** = گروه کنترل بدون تزریق یا عمل جراحی. **G+TE** = گروه گنادکتومی شده تیمار با تستوسترون. **G+O** = گروه گنادکتومی شده دریافت کننده حلال دارو. **Sh+TE** = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده تستوسترون. **Sh+O** = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده حلال دارو.



نمودار ۴: مقایسه اندازه طول و عرض هسته سلولهای ماهیچه قلب در گروههای دریافت کننده تستوسترون آناتات با گروههای شاهد و کنترل پس از ۶۰ روز. علامت (\*) نشاندهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0/05$  با گروه کنترل است. **C** = گروه کنترل بدون تزریق یا عمل جراحی. **G+TE** = گروه گنادکتومی شده تیمار با تستوسترون. **G+O** = گروه گنادکتومی شده دریافت کننده حلال دارو. **Sh+TE** = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده تستوسترون. **Sh+O** = گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده حلال دارو.



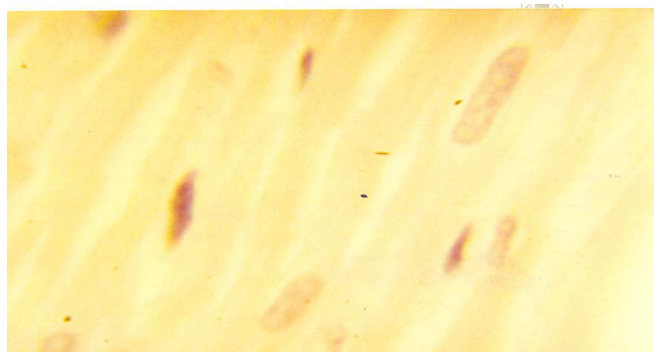
شکل ۱: فتو میکروگراف از سلولهای ماهیچه قلب در گروه کنترل با بزرگنمایی ۴۰۰ و رنگ آمیزی H & E. پیکان نشانگر هسته سلول عضله قلبی می باشد.



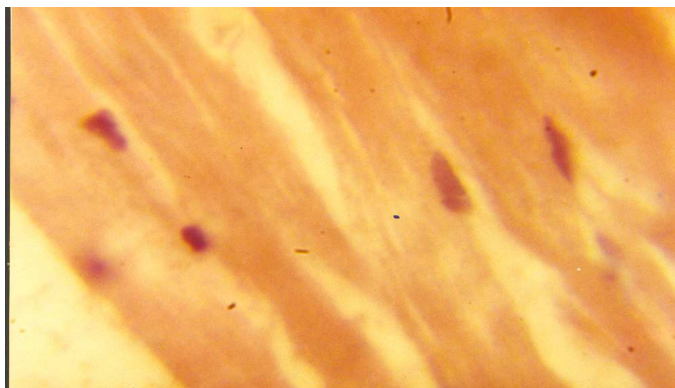
شکل ۲: فتو میکروگراف از سلولهای ماهیچه قلب در گروه دریافت کننده تستوسترون انانات با بزرگنمایی ۴۰۰ و رنگ آمیزی H & E. به هسته بزرگ و یوکروماتین سلول عضله قلب توجه کنید.

بیشتر بوده است زیرا سلولها بعلت ذخیره زیاد گلیکوژن نسبت به گروههای شاهد و کنترل پر رنگ تر بنظر می آیند. ( شکل ۳ و ۴).

همچنین نتایج بدست آمده از مطالعات هیستوکیستری در گروههای دریافت کننده دارو و گروههای شاهد و کنترل نشان می دهد که تراکم ذخیره گلیکوژن در گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروههای شاهد و کنترل



شکل ۳: فتو میکروگراف از سلولهای ماهیچه قلب در گروه کنترل. بزرگنمایی ۱۰۰۰ و رنگ آمیزی PAS جهت نشان دادن مقدار تراکم گلیکوژن.



شکل ۴: فوتومیکروگراف از سلولهای ماهیچه قلب در گروه دریافت کننده تستوسترون آناتانت. بزرگنمایی ۱۰۰۰ و رنگ آمیزی PAS جهت نشان دادن مقدار زیاد تراکم گلیکوژن.

### بحث

در گروه گنادکتومی شده و شاهد که دارو دریافت نموده‌اند در مقایسه با گروه کنترل و بقیه گروهها افزایش معنی داری داشته است. این مطلب حاکی از این است که افزایش تستوسترون درخون باعث افزایش طول و عرض هسته و سلولهای ماهیچه قلب شده است، این نتایج باتحقیقات لی وهمکاران در سال ۲۰۰۴ و بوتل در سال ۲۰۰۵ همخوانی دارد(۱۱،۱۰).

نتایج بدست آمده از رنگ آمیزی PAS جهت بررسی تراکم گلیکوژن در سلولهای قلبی نشان داد که تراکم ذخیره گلیکوژن در گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است که این نتیجه با نتایج تحقیق تاکی وهمکاران در سال ۱۹۸۹ همخوانی دارد(۶). همچنین در گروههایی که دارو دریافت نموده اند مقدار آنزیم کراتین کیناز نسبت به گروههای دیگر افزایش داشته است که می توان گفت که هورمون تستوسترون با مقادیر بالا باعث افزایش آنزیم کراتین کیناز که یکی از فاکتورهای وقوع انفارکتوس می باشد، شده است. این نتیجه با نتایج تحقیقات سومجن وهمکاران در سال ۱۹۹۷ مطابقت دارد(۱۷). بطور کلی می توان گفت چون هورمون تستوسترون بر روی سلولهای عضله قلب دارای گیرنده است(۷) می تواند بر روی ساختمان و عملکرد این سلولها

نتایج بدست آمده از این پژوهش، مبنی بر اینکه مصرف بالای تستوسترون آناتانت می تواند مقدار تستوسترون پلاسمایی را از حد طبیعی بالاتر ببرد، با تحقیقاتی که دیگر محققین در این زمینه انجام داده اند، مطابقت دارد (۱۵،۱۴).

بنابراین می توان گفت که تستوسترون آگزوژن، جانشین تستوسترون گنادی شده و چون مقدار تزریقی این ماده بالا بوده، میزان تستوسترون پلاسمایی در گروههای دریافت کننده تستوسترون از گروه کنترل به طور مشخصی بیشتر شده است. از طرف دیگر، میزان هورمون تستوسترون در گروه هایی که حلال دریافت نمودند نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشته است، چنین نتیجه ای بیان کننده این مطلب است که حلال تستوسترون(روغن زیتون) اثر دارویی یا تحریکی ندارد(۱۶) همچنین وقتی گنادهاکه به عنوان اندام اصلی ترشح کننده تستوسترون هستند از بدن خارج گردیده‌اند، غدد فوق کلیوی باعث شده است که میزان هورمون تستوسترون به صفر نرسد، این نتیجه با تحقیقات تیاجی و همکارانش مطابقت دارد (۱۶).

مطالعات آماری و میکروسکوپی مقاطع عضله قلب نشان می دهد که طول و عرض هسته و سلولهای عضله قلب

سلولهای عضله قلب از جمله آنفاراکتوس است (۱۲). مصرف دوز بالای هورمون تستوسترون در جوانان و ورزشکاران می تواند منجر به صدماتی از جمله سکت قلبی (۲۴) و بیماری ذخیره گلیکوژن شود. بطور کلی می توان گفت: از آنجائیکه استفاده از TE در بین جوانان

اثر بگذارد (۸)، یکی از این عملکردها بز رگ و یوکروماتین شدن ابعاد هسته سلولهای عضله قلب ( که نشانه فعالیت زیاد هسته است) و هیپرتروفی سلولهای عضله قلب می باشد (۱۸) هیپرتروفی سلولهای عضله قلب همانند یک شمشیر دولب عمل می کند، یعنی از طرفی هیپرتروفی سلولها باعث بالا رفتن توانایی قلب می شود و از طرف دیگر می تواند باعث ایجاد انفاراکتوس قلبی شود (۱۹، ۲۰) به این ترتیب که، علت هیپرتروفی تاثیر هورمون تستوسترون برافزایش پروتئین سازی سلولهای قلبی است (۲۱، ۲۲) و هیپرتروفی سلولهای عضله قلب می تواند همراه با افزایش ذخیره گلیکوژن باشد (۶) که ذخیره گلیکوژن در سلولهای قلبی باعث بیماری ذخیره گلیکوژن می باشد (۲۱)، همچنین هیپرتروفی سلولهای عضله قلب می تواند همراه با تغییرات آنزیم CK-MB باشد (۱۲، ۲۳) و تغییرات این آنزیم علامت صدمات

### 1-Storage Glycogen Diseases

شیوع دارد، استفاده از این دارو می تواند باعث هیپرتروفی سلولهای عضله قلب، بالا رفتن آنزیم CK-MB و همچنین بیماری ذخیره گلیکوژن شود که در تمام موارد فوق فرد در معرض خطرات جدی قرار می گیرد. از اینرو لازم است تا دیگر محققین نیز اثر این دارو را بر بافتهای دیگر بدن مورد بررسی قرار دهند.

### منابع

- 1-Blazevich AJ, Giorgi A. Effect of testosterone administration and weight training on muscle architecture. *Med Sci Sport Exerc* 2001;32:1688-93.
- 2-Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular strength ,body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: A double blind study. *J Sci Med Sport* 1999;2:341-55.
- 3-Bhasin S, Store TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New Engl J Med* 1996;335:52-3.
- 4-Stimac D, milic S, Dintinjana RD, Kovac D, Ristic S. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:350-2.
- 5-Shyder PJ. Androgenous. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 th ed. New York: McGraw-Hill; 2001;11635-46.
- 6-Tachi N, Tachi M, Sasak K, Tomita H, Wakai S, Annaka S, et al. Glycogen storage disease with normal acid maltase: skeletal and cardiac muscles. *Pediatr Neurol.* 1989 ;5(1):60-3.
- 7-Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH, Gwathmey JK, Green GE, Schiebinger RJ. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 1998; 98(3):256-61.
- 8-Hayward CS, Webb CM, Collins P. Effect of sex hormones on cardiac mass. *Lancet* 2001; 357(9265):1354-6.
- 9-Inserte J, Perello A, Agullo L, Ruiz-Meana M, Schluter KD, Escalona N, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38(3):589-98.
- 10-Beutel A, Bergamaschi CT, Campos RR. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 93(1):43-8.
- 11-Li Y, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Izumi T, et al. Androgen contributes to gender-related cardiac hypertrophy and fibrosis in mice lacking the gene encoding guanylyl cyclase-A. *Endocrinology* 2004 ;145(2):951-8.
- 12-Nahrendorf M, Streif JU, Hiller KH, Hu K, Nordbeck P, Ritter O, et al. Multimodal functional cardiac MRI in creatine kinase-deficient mice reveals subtle abnormalities in myocardial perfusion and mechanics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(6):H2516-21.



- 13-Udayakumar TS, Tyagi A, Rajalakshmi M, Das SN, Hashim S, Bajaj JS. Changes in structure and function of prostate by long-term administration of an androgen testosterone enanthate in rhesus monkey. *Anat Rec*. 1998;252:637-45.
- 14-Jockenovel F, Bullman C, Schubert M, Vogel E, Reinhardt W, Reinwein D, et al. Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism* 1999;148:590-6.
- 15-Clague JE, Wu-FC, Horan MA. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl* 1999;22:26-15.
- 16-Tyagi A, Rajalakshmi M, Bajaj JS, Kumar VM. Effects of long-term treatment with testosterone enanthate in rhesus monkey: I. Pharmacokinetics of testosterone, testicular volume and liver metabolism of testosterone. *Int J Androl*. 1999;22(3):139-47.
- 17- Somjen D, Lundgren S, Kaye AM. Sex and depot-specific stimulation of creatine kinase B in rat adipose tissues by gonadal steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 62(1):89-96.
- 18-Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men: The Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(1):65-71.
- 19-Fineschi V, Baroldi G, Monciotti F, Paglicci Reattelli L, Turillazzi E. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: A pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(2):253-5.
- 20-Ferrera PC, Putnam DL, Verdile VP. Anabolic steroid use as the possible precipitant of dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 1997; 88(2):218-20.
- 21-Burns D, Kumar V. The Heart. In: Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Basic Pathology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia WB:Saunders; 2002 .
- 22-Cross-Doersen D, Robert J. A novel cell-based system for evaluating skeletal muscle cell hypertrophy-inducing agents. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*. 2003; 39(10): 407–12.
- 23-Nahrendorf M, Spindler M, Hu K, Bauer L, Ritter O, Nordbeck P, et al. Creatine kinase knockout mice show left ventricular hypertrophy and dilatation, but unaltered remodeling post-myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2005; 1;65(2):419-27.
- 24-Clark BM, Schofield RS. Dilated cardiomyopathy and acute liver injury associated with combined use of ephedra, gamma-hydroxybutyrate, and anabolic steroids. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5):756-61.

## مقدمه

بین جوانان و ورزشکاران جایگاه ویژه ای را به خود اختصاص داده و به عنوان یک داروی تریقی مورد استفاده قرار می گیرد (۵). غافل از اینکه این عمل فقط یکی از چندین عملکرد آن می باشد و چه بسا مصرف بی رویه آن می تواند روی اعمال دیگر بدن، از جمله عملکرد قلب اثر گذاشته و در نتیجه عواقب سویی را به دنبال داشته باشد (۴).

گزارشات تاچی وهمکاران در سال ۱۹۸۹ نشان داد که هیپرتروفی سلولهای عضله قلب می تواند همراه با ذخیره گلیکوژن در سلولهای عضله قلب باشد (۶) بررسیهای مارش وهمکاران نیز در سال ۱۹۹۸ در مورد اثر تستوسترون وهورمونهای استروئیدی نشان داد که آندروژنها بر روی سلولهای عضله قلب دارای گیرنده هستند و می توانند باعث هیپرتروفی سلولهای عضله قلب شوند (۷) هایوارد در سال ۲۰۰۱ نشان داد که هورمونهای جنسی بر روی ساختمان و عملکرد سلولهای عضله قلب موثر هستند و تغییرات این هورمون باعث ضخامت دیواره بطن چپ قلب می شود (۸). اینسرت وهمکاران در سال ۲۰۰۳ در مطالعه بر روی بطن چپ قلب اظهار نمودند که بالا رفتن CK-MB می تواند باعث افزایش قطر سلولهای قلب شود (۹). تحقیقات دیگر در سال ۲۰۰۵ نشان داد که افزایش مقدار استروئیدها می تواند باعث هایپرتروفی سلولهای عضله قلبی شود (۱۰ و ۱۱). همچنین ناهرندورف وهمکاران در سال ۲۰۰۶ گزارش کردند که تغییرات CK-MB می تواند موجب هایپرتروفی سلولهای عضله قلب شود و بالا رفتن CK-MB نیز می تواند علامت سکنه قلبی باشد (۱۲).

بر اساس مطالعات ذکر شده، مقدار آنزیم CK-MB و ذخیره گلیکوژن و هیپرتروفی سلولهای عضله قلب در نارسائی های قلبی، دارای نقش بسزایی می باشند و با توجه به نقش داروی تستوسترون انانات در ایجاد این نارسائی ها و مصرف زیاد آن توسط جوانان و

در حال حاضر در سراسر جهان تعداد قابل توجهی از افراد به خصوص جوانان، قهرمانان و ورزشکاران از داروهای محرک استروئیدی جهت بهبود و پیشرفت آنچه را که به اصطلاح خود کارآیی ورزشی می نامند استفاده می کنند (۱).

مطالعات زیادی در حمایت از نظریه پیشرفت بهره وری جسمانی و قدرت بدنی توسط این داروها انجام گردیده است (۲، ۳).

مطالعاتی که اخیراً بر روی این داروها انجام گرفته، مشخص کرده است که استفاده از این داروها و یا هر ماده فیزیولوژیک با مقادیر غیرعادی نه تنها اثر مثبت بر روی کارآیی ورزشی ندارد بلکه می تواند عوارض ناخواسته و سمی در بافتهای بدن داشته باشد (۴). نکته حائز اهمیت این است که اثر به اصطلاح مثبت این مواد بر روی شرایط فیزیکی و قدرت بدن فرد فقط تا زمانی وجود دارد که مصرف دارو ادامه داشته باشد و پس از قطع مصرف دارو اثرات حاصل از آن تا حد قابل ملاحظه ای از بین می رود (۴). در این میان استروئیدهای آنابولیکی، پرمصرف ترین داروهای محرک در بین جوانان و ورزشکاران به منظور افزایش وزن و قدرت بدنی می باشد. استروئیدهای آنابولیزان مشتقات مصنوعی تستوسترون می باشند. تستوسترون یک هورمون استروئیدی مردانه است که در بدن بطور طبیعی ساخته می شود و علاوه بر خاصیت آندروژنی که دارد بدلیل خاصیت آنابولیکی در ساختن پروتئین و تقویت و ورزیدگی عضلات و بالا بردن توانایی جسمی به شدت مورد استفاده جوانان و ورزشکاران می باشد و چون به عنوان یک هورمون محرکه استفاده می شود مصرف بالای آن می تواند مانند داروهای محرک دیگر عوارض جانبی روی بافتهای بدن داشته باشد (۴، ۳). یکی از این داروها هورمون تستوسترون انانات می باشد که بدلیل اثر طولانی مدت آن (با یک بار تزریق غلظت تستوسترون، تا یک هفته در سطح بالایی باقی می ماند) در

ورزشکاران، برآن شدیم که اثر غلظت بالای داروی  
تستوسترون آنانتات را بر تغییرات هیستومورفولوژیکی،