

ERGOLİTİK İLAÇLAR VE FİZYOLOJİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

The Ergolytic Drugs and Their Effects on Physiological Activity

Fikret ÇELEBİ*

Abdullah DOĞAN**

Geliş Tarihi : 25.05.2000

ÖZET

Bu makalede hayvan ve insanlarda fiziksel gücü olumsuz yönde etkileyen ergolitik ilaçlar hakkında bilgi verildi. Fizyolojik aktiviteyi artırmak için bir takım ilaçlar kullanılır. Böyle ilaçlara ergojenik ilaçlar adı verilir. Ergojenik ilaçlar yaygın bir şekilde bilinip, kullanılmasına rağmen fizyolojik aktiviteyi azaltan ergolitik ilaçlar pek bilinmemektedir. Bu nedenle burada ergojenik olduğu sanılan çok sayıdaki ergolitik etkili ilaçlardan, bunların fizyolojik kapasiteye etkilerinden ve organizma üzerine zararlarından bahsedildi.

Anahtar Sözcükler: İlaç, Ergolitik, Ergojenik.

SUMMARY

In this review, Some information about ergolytic drugs those have adverse effects on power of racing animals and humans was presented.

The drugs those mentioned above have been usually used to increase the physiological activity in races. Those are called as ergogenic drugs. Although the ergogenic drugs have been commonly used, ergolytic drugs are not well-known. Because of this reason, in this review, Physiological and adverse effects of many kind of ergolytic drugs which are supposed as ergogenic were discussed.

Key Words: Drug, Ergolytic, Ergogenic.

GİRİŞ

Yarışlara girecek insan ve hayvanlarda fizyolojik aktiviteyi artırıp, rakiplerine göre üstünlük kazanmaya neden olmak üzere uygulanan ilaçlara doping ilaçları adı verilir. Ancak bilinenin aksine doping hep aktivite artışı şeklinde olacak anlamına gelmez (1,2). Yarışma gücü ve hızının yavaşlatılması da bu kavram altında incelenir. Kas gücünü artırarak yarışma performansını artıran ilaçlara ergojenik, azaltan ilaçlara da ergolitik ilaçlar adı verilir (3). Günümüzde doping kavramı içerisinde daha çok ergojenik ilaçlar tanınır ve telafuz edilir. Oysa ergolitik ilaçlar da doping amacıyla yaygın olarak kullanılır. Ancak buna rağmen pek fazla tanınmamaktadırlar.

Olimpiyatlarda, at ve diğer hayvan yarışlarında sık sık dopingden ve doping amacıyla kullanılan ilaçlardan söz edilmektedir. Genelde burada kullanılan ilaçlar yarış performansını artıran ergojenik ilaçlardır. Bunlar yarışmanın türüne bağlı olarak daha çok kafein, amfetamin, efedrin gibi merkezi sinir sistemi uyarıcıları,

narkotik ve narkotik olmayan analjezikler, lokal anestezipler (kokain vs.) vitaminler, solunum sistemi uyarıcıları, büyüme hormonu, testosteron ve diğer anabolik steroidlerdir (1-4). Bu ilaçlara ilaveten kan üzerine etkili ajanlar da ergojenik amaçla denenmiştir. Bunlardan bir tanesi kan eritrosit yapımını uyaran eritropoietin hormonudur (5). Bu hormon letal potansiyeli düşünülmeden kullanılmıştır. Bu ilaçlardan bazıları ergolitik etkinliğe sahiptirler ve yanlışlıkla ergojenik amaçla kullanılmaktadırlar.

Genelde çok kullanılan ancak fazla tanınmayan veya yanlış tanınan ergolitik ilaçlardan bazıları, alkol, esrar, kokain gibi uyuşturucu ajanlar, beta adrenoreseptör blokörleri ihtiva eden antihipertansifler ve göz damlaları ile furosemid gibi diüretiklerdir. Ayrıca bazı antidepresanlar, antihistaminikler, genel anestezipler, hipnotikler ve buna benzer çok sayıdaki ilaç, ergolitik olarak etkilidir (1,2,6).

Kullanılan ergolitik ilaçların kullanıcıya

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE.

önemli zararlı etkileri bulunmaktadır. Bunların hekimler ve kullanıcılar tarafından bilinmesi zorunludur. Ergolitik ilaçlar ergojenik ilaçların aksine kassel gücü zayıflatıp, yarışma performansını azaltırlar. Böyle ilaçların uzun süre kullanılmaları, vücudun direncini giderek ilerleyen bir derecede zayıflatıp, organizmayı güçsüz düşürür. Bu nedenle yarışlarda bu ilaçların alınması performansı artırmak yerine azaltması bakımından önem taşır. Yarışa katılan sporcular ve hayvanların bu ilaçlardan uzak tutulması gerekir (1,6).

Bilinen ve önemli olan bazı ergolitik ilaçlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılır.

Beta-Adrenoreseptör Antagonistleri

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların maksimal performansı azalttığı tespit edilmiştir. Bu tür ilaçların eksersiz üzerine etkileri yoğun olarak çalışılmıştır. Fakat alınan sonuçlar tartışmalıdır (7-9). Propranolol gibi seçici olmayan beta adrenerjik blokörler, kalpteki beta 1 ve diğer bölgelerdeki beta 2 reseptörleri bloke ederek etkilerini gösterirler(7,8).

Propranolol ve seçici etkili adrenerjik beta reseptör blokörlerinin ergolitik etki mekanizmaları farklıdır. Bu ilaçlar ağır eksersiz esnasında solunum volümü, kan basıncını ve kalp atım sayısını azaltırlar. Bunun sonucunda eksersiz gücünü düşürürler (7). Termoregülasyon mekanizmalarını zayıflatırlar. Vücudun iç ısısını artırır. Deri kan akımını değiştirerek terleme oranını etkiledikleri bildirilmiştir (8). Bu ilaçlar, karbonhidrat metabolizması üzerine baskılayıcı etki yaparlar. Glikojenin glukoz dönüşümünü engellerler. Böylelikle kan şekeri düzeyi düşer. İnsülin salgılanmasını engelleyerek hücrelerin ihtiyaç duyduğu glukoz hücreler tarafından kullanılamaz. Bu etkiler sonucu kasların enerji metabolizması ile ilgili sorunlar ortaya çıkar (3,7,10).

Beta blokörler sağlıklı bireylerde ergolitik etki doğurabilmek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda yoğun eksersizlerde beta blokörlerin performansı azalttığı belirlenmiştir (3,7). Yapılan bir çalışmada beta blokörlerin oksijen alımını % 15 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir (7).

Beta blokörler genelde eksersiz gücünü de et-

kilerler. Altı ay boyunca beta blokör verilenlerde oksijen kapasitesi % 70'e inmiş ve eksersiz yapma süreleri azalmıştır. Tek doz propranolol verilen deneklerde oksijen kullanımı benzer şekilde % 50 oranında düşmüştür. Benzer sonuçlar diğer bir beta blokörü olan metoprolol'den de elde edilmiştir (3).

Propranolol'ün antreman üzerine zayıflatıcı etkisinin olabileceği de ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda farklı ve çelişkili görüşler ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada 10 hafta süreyle plasebo, propranolol ve metoprolol verilen denekler eksersiz testine tabii tutulmuştur (8,11). Plasebo kullananlarda oksijen kapasitesi % 24, metoprolol kullananlarda % 8 artış göstermiş, fakat propranolol kullananlarda bu etki gözlenmemiştir. Bu nedenle beta blokörlerin antremanın etkisini zayıflatmaktan ziyade maskelediği tartışılmaktadır. Bu etkide bireysel farklılıklarda önemlidir (12).

Bu etkiler göz önüne alındığında hipertansiyonu olan yarışmacılar beta reseptör blokörleri ile tedavi edilebilir. Ancak bu amaçla kalsiyum kanal blokörleri ve anjiotensin dönüştürücü engelleyen enzim inhibitörleri de kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokörleri arasında nifedipin, diltiazem ve verapamil eksersiz zayıflatıcı yönde etkilidir. Bununla beraber diltiazem ve verapamil eksersiz esnasında kalp atım oranını önemsiz derecede azaltabilir. Verapamil miyokardiyal kontraktiletiyi de baskılar(3). Diğer bir deyişle bu ilaçlar da ergolitik etkilidirler.

Propranolol ve atenolol izokinetik eksersizle tekrarlanan hareketlerle elde edilen pik noktada azalma yapmaktadır(3).

Göz hastalıklarında kullanılan bazı beta reseptör blokörleri de ergolitik olabilmektedir. Örneğin glaukom tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve bir beta blokörü olan timolol maleat eksersiz performansını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu ilacın kalp hastalarında kalp spazmlarına neden olduğu saptanmıştır (9,10).

Timolol göze uygulandığında hızla emilip, sistemik etkilere neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada tek doz halinde her bir göze % 0,5'lik timolol maleat verilmiştir. Timolol alan grupta hem yorulma hem de maksimum kalp atım

oranında anlamlı bir düşüş belirlenmiştir (9).

Yine yapılan çalışmalarda timolol'ün ekzersiz esnasında maksimum oksijen alınımını anlamlı bir şekilde azalttığı bildirilmektedir (10).

Diüretikler

Diüretikler ve ekzersiz performans üzerine etkileri hakkında beta adreno-reseptör blokörlerinin aksine fazla araştırma yapılmamıştır (11). Diüretikler plazma volümünü akut olarak azalttığı için bunların hepsi ergolitik olarak düşünülebilir. Oysa bu ilaçlar günümüzde kilo esasına dayanan yarışmalarda ergojenik olur düşüncesi ile uygulanmaktadır (1,2,13). Diüretikler, güreş ve boks gibi kilo esasına dayanan sporlarda vücut ağırlığını azaltmak, aldıkları anabolizan ilaçların kandan atılımını hızlandırmak ve kan konsantrasyonlarını dilüe etmek için kullanılmaktadır. Hipertansiyon tedavisi için de kullanılırlar. Bu amaçla kullanıldıklarında plazma volümü belirli bir zaman sonra normale döner (13).

Etakrinik asit, klorotiyazit, hidroklorotiyazid, ya da furosemid gibi diüretiklerin uzun süre kullanımı ile erken ventriküler kontraksiyonlar ve potasyum dengesi bozukluğu gibi potansiyel ergolitik yan etkiler oluşmuştur (13).

Bu nedenle diüretikler ergolitik ve yan etkileri olan ilaçlardır. Yarışma performansını ve eksersize mukavemeti olumsuz yönde etkilemektedirler.

Kokain

Erythroxyton coca adı verilen bitkiden elde edilen bir tozdur. Tıpta ve veteriner hekimlikte lokal anestetik olarak kullanılmaktadır (1,14). Bağımlılık yapan bu ajan, daha çok yarışlar öncesi hazırlık esnasında uygulanmaktadır (15). Günümüzde kokainin ergojenik olup olmadığı tartışılmaktadır. Hindistanın preuvian andes bölgesinde yüzyıllardır zindelik ve dinçlik kazanmak için koka çiğnenildiği bilinmektedir. Kokain canlılara ergojenik olur düşüncesi ile verilmektedir. Oysa inanılmaz gibi görünse de pratikte kokain uygulandığında kaslarda tahribat, miyokardiyal infarktüs, aritmi, çeşitli nöbetler, psikoz, hipertermi ve ölüm ortaya çıkar (15).

Kokain muhtemelen merkezi sinir sistemini ergojenik olarak uyardığı düşüncesiyle alınmakta ve uygulanmaktadır. Hakikaten yüksek aktiviteli ekzersizlerde kokain ergojenik oluyor gibi görülmektedir (15). Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri yönünden amfetamin kullanımında ortaya çıkan etkilere benzer etkiler oluşturmaya rağmen amfetamine göre toksisite açısından daha avantajlı olduğu söylenilmektedir (3).

Son zamanlarda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, sanıldığı gibi kokainin ergojenik olmadığını ortaya koymuştur. Kokain enjekte edilmiş ratların ekzersiz aktivitelerine bakılmış, kokain alanların almayanlara göre koşma ve diğer hareketlerde daha yavaş kaldığı belirlenmiştir (16).

Yine yapılan çalışmalarda kokainin performansı azalttığı belirlenmiştir. Kokain nor-epinefrinin etkisinin geri dönüşümünü bloke etmektedir. Bunun sonucunda kan damarlarında daralma ve kaslara oksijen sevkinde azalma olmaktadır. Ayrıca kokain ekzersiz esnasında kas glikojen tüketimini hızlandırmaktadır. Bu yüzden kokain ergolitik etkili bir maddedir (16).

Nikotin

Sigarayı kaynaklara göre ilk kullananlar kızdilerililerdir. Buradan Fransa ve İngiltereye ve oradan da bütün dünyaya yayılmış olup, bugün kullanımı önemli boyutlara ulaşmıştır. Sigara ve dolayısıyla nikotinin sağlığa olan zararlı etkileri uzun süreden beri bilinmektedir (14). Dünya sağlık örgütünün 1987-1988 yılı bildirgesinde nikotinin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapıcı, psikoaktif bir madde olduğu ifade edilmiştir.

Buna rağmen tütün ve nikotin kullanımı dünyada önemli boyutlarda seyreder. Bu kullanımın maalesef yıllara göre artış gösterdiği belirlenmiştir (17).

Nikotin otonom gangliyonları önce uyarıp, sonra deprese eden bir ilaçtır. İskelet kaslarının gevşemesine neden olur. Elektromyografide aktivitenin en düşük düzeylere indiği nikotin alanlarda gözlenmiştir. İstirahat halinde kas geriliminde azaltıcı etki yapmaktadır (14,17).

Yapılan çalışmalarda eksersiz esnasında nikotin kalbin pompalama gücünü belirgin bir şekilde düşürdüğü belirlenmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda nikotin alındığında ise kalp atım sayısında artış, kardiyak kan çıkışında azalma kaydedilmiştir (18). Bütün bu bulgular nikotin kassel performansı zayıflatıcı yönde etki ettiğini göstermektedir.

Yanlış bir kanaat olarak nikotin alındıktan sonra daha uyanık olunduğuna ve reaksiyon zamanlarının kısaldığına inanılır. Halbuki, durum böyle değildir. Yapılan bir çalışmada nikotin alınımının reaksiyon zamanı ve hareket aktivitesi üzerine belirgin bir şekilde uyarıcı etki yaptığı tespit edilememiştir (18).

Nikotin yarışma performansı üzerine etkilerinin yanı sıra vücutta ciddi hastalıklara neden olduğu da bilinmektedir. Bazı mide-bağırsak, kalp-damar ve akciğer hastalıklarına sigara içimi neden olmaktadır. Akciğer kanserlerinin % 90'ı sigara içimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sigara içenlerde ağız ve yutak kanseri içmeyenlere göre 10 kat daha fazla görülmektedir (14). Bu nedenle Amerika kanser derneği raporu ile sportif müsabakalarda ve şampiyonalarda sigara kullanımının tamamen yasaklanması gündeme gelmiştir.

Alkol

Alkol kullanımı çok eskilere dayanır. MÖ 2000 yıllarında babilde hammurabi yasalarında şarap ticaretinden söz edilmektedir. Günümüzde de kullanımı oldukça yaygın ve önemli boyutlara ulaşmıştır. Alkol eskiden daha çok ergojenik amaçla alınmıştır. 1800'lü yıllarda bazı maratoncular koşu esnasında ergojenik olur düşüncesi ile alkol alırlardı (3).

Bugün alkolün ergojenik olmadığına bilinmesine rağmen halen yarışlarda tansiyonu düşürdüğü ve kendine güveni artırdığı, bunun sonucunda yarışma performansını olumlu yönde etkilediği gerekçesiyle kullanılmaktadır. Oysa yapılan çalışmalar, alkolün ergojenik olmadığına aksine ergolitik bir madde olduğunu ortaya koymuştur. Çok küçük dozlarda bile alkol alınması kalp atım gücünü deprese etmektedir. Akut olarak alkol alınımı bir çok araştırmacının da belirttiği gibi kalpte kardiyotoksik etki yapmaktadır. Bu durum özellikle genç ve sağlıklı erişkinlerde

ortaya çıkmakta ve sol ventrikülüs kontraksiyonlarını baskılamaktadır (19). Yine yapılan çalışmalarda alkol, kardiyak kan çıkışını da azalttığı belirlenmiştir. Kardiyovasküler sistem ve alkolle ilgili makalelerde alkolün sistolik kan basıncında hafif bir düşüş oluşturduğu ve ilerlemiş alkol bağımlılarında ise atrial fibrilyasyona neden olduğu bildirilmektedir (20).

Alkolün yarışma performansı üzerine etkileri konusunda 1982 yılında Amerikada yapılan çalışmalarda iki temel önemli nokta ortaya konmuştur. Bunlar,

1. Alkol akut afınımdan sonra denge, dikkat, el-göz koordinasyonu, çeşitli kompleks koordinasyonları ve reaksiyon zamanlarını da içine alan pek çok fizikomotor fonksiyonları bozmaktadır.

2. Alkol alınım sonrası düzeltmek bir yana kas gücü, yeteneği, hızı, mukavemeti, lokal kas etkinliğini ve kardio-vasküler işlevleri baskılanmaktadır (3, 14).

Yine yapılan çalışmalarda alkolün çok küçük dozlarının bile ergolitik etkiye neden olduğu ortaya konmuştur. Kan alkol konsantrasyonu 50 mg/dl ve 100 mg/dl olanlarda yorulma zamanları araştırılmış ve kontrol grubuna göre alkol alanlar daha kısa süre içerisinde yorulma belirtileri göstermişlerdir (3). Vücut ağırlığına 0,22 mg/Kg ve 0,44 mg/Kg dozda alkol verilenler yarışmaya alınmış ve alkol alanlar doza bağlı olarak yarışlarda daha düşük bir performans sergilemişlerdir. Bu araştırmaya göre alkolün performansı azaltıcı yönde etkili olduğu sonucu çıkmaktadır. Alkolün ergolitik etkileri çalışmalarla istatistiksel olarak ortaya konmuştur(3).

Alkolün ergolitik etkili olduğunu ispat eden bu çalışmaların aksine eksersiz esnasında küçük dozlarda alınan alkolün kişide istek ve yarışma arzusunu artırması, yarış performansı üzerine pozitif yönde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1g/Kg vücut ağırlığına (20 mmol/L kan) alkol verildiğinde yarışma çabası artmış, ancak yarışma performansı artmamıştır (3).

Alkolün etkileri ilaçlarla değiştirilebilmektedir. Merkezi sinir sistemi depresanları alkolün depresif etkilerini potansiyalize etmektedir. Benzer

durum aspirin alanlarda da ispat edilmiştir. Alkol aspirinle birlikte alındığında kan alkol konsantrasyonu daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle canlıya alkolle birlikte ilaçlar verildiğinde her zaman ilaç etkileşimleri akılda bulundurulmalıdır (3,21).

Esrar

Dişi hint kenevirinden elde edilen bir maddedir. Etken maddesi tetrahidrokannabinoldür. Haşhiş adı ile de bilinen bu madde kullanıldığında alkol gibi bağımlılık yapmaktadır (14). Yanlış bir şekilde esrar ergojenik olarak bilinip, kullanılmaktadır. Oysa esrar eksersiz performansını azaltıcı bir etkiye sahiptir. Kalbin çalışmasını belirgin derecede zorlaştırmaktadır. Haşhiş kalp atımını artırıp, kardiyak vurumu düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada tetrahidrokannabinol 215 mg/Kg dozda verildiğinde psikomotor etkinlikte zayıflama, basit ve kompleks reaksiyon zamanlarında bozukluk ve ayakta duramama gibi klinik belirtiler gözlenmiştir (22).

Bu ve buna benzer çalışmalar neticesinde esrarın ergolitik bir madde olduğu ortaya konmuştur. Esrarın ergolitik etkili bir madde olduğunu son zamanlarda yapılan diğer bir çalışma da ispat etmektedir. Esrar alanların daha kısa süre içerisinde yorulduğu belirlenmiştir (3). Esrar alkolle birlikte kullanıldığında yarışma performansını azaltıcı etkisi daha şiddetli olarak ortaya çıkar. Diğer bir değişle alkolün etkilerini esrar potansiyalize eder (22).

Diğer ilaçlar

Ergolitik olduğu bilinen ve kullanılan çok sayıda ilaç grubu mevcuttur. Ergolitik ilaçlar arasında çok kullanılan difenhidramin, klorpromazin ve promazin gibi antihistaminikler de bulunur (1,2). Bu ilaçlar, sedasyon ve halsizlik oluşturarak canlının yarışma performansını olumsuz yönde etkiler.

Ayrıca antidepresan ilaçlar, trisiklik antidepresanlardan olan amitriptilin vs kas kuvvetini olumsuz şekilde etkilemektedir (3).

Ergolitik ilaçlar arasında antikonvülzanlar da bulunur (1,2). Bu ilaçlar, yarışma performansını düşürürler. Diazepam ve fenobarbital de bu

grup ilaçlar arasındadır.

Hipnotikler, narkotik analjezikler kassel aktiviteyi azaltarak etki gösteren diğer ergolitik ilaçlardır (2). Bilinenin aksine bazı durumlarda kafein de ergolitik olabilmektedir (23).

Bu ilaçlara ilaveten ayrıca bilinen çok sayıda ergolitik ilaç mevcuttur.

SONUÇ

Ergolitik ilaçların bir çoğu bugün veteriner hekimlikte doping amacıyla kullanılmaktadır. Bu makaleden de anlaşılacağı üzere bu ilaçların önemli ergolitik etkileri bulunmaktadır. Doping amacıyla kullanılan bazı ilaçların ana etkilerinden ziyade ilaçların kullanım süreleri ve dozunun göz önünde bulundurulması gerekir. İlaçların kullanım amacı ve süresi, organizma üzerindeki etkilerinin beklenenden farklı olmasına neden olabilir. Bu nedenle bu ilaçların her şartta ergojenik olduğunun düşünülerek kullanılması yanlış sonuçlar doğurur. Ayrıca bu ilaçların yanlış kullanımı çevre, toplum ve canlı sağlığı açısından önemli sorunlar oluşturabilir. Kaldı ki, ergolitik ilaçların çoğu günümüzde bağımlılık yapıcı etkileri ile tanınmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bilgili A, Kaya S: Atlarda doping için kullanılan ilaç ve diğer maddeler ile doping kullanımı sınırlayıcı kurallar. *Türk Vet Hek Derg*, 7(2): 33-41.
2. Kaya S, Pirinççi İ, Traş B, Bilgili A, Baydan E, Akar F, Doğan A: Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Medisan Yayınları, Ankara, 1998.
3. Eichner ER: Ergolytic drugs in medicine and Sports. *The American Journal of Medicine*, 94, 205-211, 1993.
4. Graham TE, Spriet LL: Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 71: 2292-2298, 1991.
5. Eichner ER: Better dead than second: blood doping, erythropoietin and athletes. *J Lab Clin Med*, 120: 359-360, 1992.
6. Cantwell JD: The interest as sports medicine physician. *Ann Intern Med*, 116: 165-166, 1992.
7. Wilmore JH: Exercise testing, training and beta-adrenergic blockade. *Physician Sportsmed* 16:45-52, 1988.
8. Freund BJ, Joyner MJ, Jilka SM: Thermoregulation during prolonged exercise in heat: alterations with beta adrenergic blockade. *J Appl Physiol*, 63: 930-936, 1987.
9. Britman N.A. Cardiac effects of topical timolol. *N Engl J Med*, 300:566,1979.
10. Doyle WJ, Weber PA, Meeks RH: Effect of topical timolol maleat on exercise performance. *Arch Ophthalmol*, 102: 1517-1518, 1984.

11. Lowenthal DT, Kendrick ZV: Drug-exercise interactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 25: 275-305. 1985.
12. Williams MH: Alcohol, marijuana and betablokers. In: Lamb DR, Williams MH, editors. Ergogenics, enhancement of performance in exercise and sport. Indianapolis: Brown and Benchmark. 331-372. 1991.
13. Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ: Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. *Med Sci Sports Exerc* 17:456-461. 1985.
14. Doğan A: Farmakoloji ve Toksikoloji. KAÜ Kars Sağlık Yüksekokulu Müdürlüğü Ders Notları. No: 1. Kars. 1999.
15. Creglar LL, MarkH: Medical complication of cocaine abuse. *N Engl J Med*, 315: 1495-500. 1986.
16. Bracken ME, Bracken DR, Winder WW, Conlee RK: Effect of various doses of cocaine on endurance capacity in rats. *J Appl Physiol* 66: 377-383. 1989.
17. Perkins KA, Sexton JE, Solberg-Kassel RD, Epstein LH: Effects of nicotine on perceived exertion during low-intensity activity. *Med Sci Sports Exerc* 23: 1283-1288. 1991.
18. Squeres WG, Brandon TA, Zinkgraf S: Hemodynamic effects of oral amokeless tobacco in dogs and young adults. *Prev Med* 13: 195-206. 1984.
19. Lang RM, Borow KM, Neumann A, Feldman T: Adverse cardiac effects of alcohol ingestion in young adults. *Ann Intern Med* 102:742-747. 1985.
20. Regan TJ: Alcohol and cardiovascular system. *JAMA* 264: 377-381. 1990.
21. McNaughton L, Preece D: Alcohol and its effect on sprint and middle distance running. *Br J Sports Med* 20: 56-59. 1986.
22. Tashkin DP: Cannabis: 1977 UCLA Conference. *Ann.Intern.Med.* 89:539-549. 1978.
23. Regestein QR: Pathologic sleepiness induced by caffeine. *Am J Med* 87:586-588. 1989.