

Original Article

Short term comparison of surgery treatment with pin and screw tools in patients with acromioclavicular joint dislocation

Hossein Akbari-Aghdam¹, Mohammad-Hossein Bonakdar^{2*}

¹Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Medical Student, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*Corresponding author; E-mail: mhbnkdr@gmail.com

Received: 21 February 2018 Accepted: 14 March 2018 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):7-14

Abstract

Background: The acromioclavicular joint dislocation is one of the most common joint injuries that despite different methods of repair in cases of dislocation of grade 3 to 6, there are still many conflicts regarding the efficacy of these methods in previous studies. Therefore, in this study, we aimed to evaluate the patients' recovery and function after the fixation of the acromioclavicular joint with grade 3-6 using two surgical methods including pin and screw tools.

Methods: In this cross-sectional study, 34 patients with dislocation of acromioclavicular joint with grade 3 to 6 who were treated with pin (group 1) or screw (group 2) in two groups of 17 patients were studied. Satisfaction from surgery and functional recovery were assessed using the Shoulder score questionnaire.

Results: Overall satisfaction rate was 88.2% in the group 1 and 82.4% in the group 2 ($P>0.05$). There was no significant difference in the range of motion in different motions of the joint ($p>0.05$). The score for the shoulder score questionnaire was 11.23 in the first group and 11.70 in the second group was, which did not show significant difference ($P>0.05$).

Conclusion: Surgical treatment using pin and screw tools in cases of acromioclavicular joint dislocation with grade 3-6 can achieve the same therapeutic and functional results. However, more studies are needed to confirm the efficacy of these two tools in various cases of acromioclavicular joint dislocation.

Keyword: Acromioclavicular Joint, Bone Screws, Bone Nails, Joint Dislocations

How to cite this article: Akbari-Aghdam H, Bonakdar M H. [Short term comparison of surgery treatment with pin and screw tools in patients with acromioclavicular joint dislocation]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February-March; 41(6):7-14. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه‌ی کوتاه مدت درمان جراحی با استفاده از ابزار پیچ و جراحی با استفاده از ابزار پین در بیماران با دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار

حسین اکبری اقدم^۱، محمد حسین بنگدار^{۲*}

^۱گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲دانشجو پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
* نویسنده مسوول؛ ایمیل: mhbnkdr@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۷-۱۴

چکیده

زمینه: دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار یکی از شایع‌ترین آسیب‌های مفصلی می‌باشد که با وجود روش‌های گوناگون ترمیم در موارد دررفتگی گرید ۳ تا ۶، همچنان تناقضات بسیاری در خصوص کارایی این روش‌ها در مطالعات گذشته وجود دارد. از این‌رو در این مطالعه بر آن شدیم تا به ارزیابی میزان بهبودی و عملکرد بیماران پس از فیکسیشن مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳-۶ توسط دو روش جراحی با ابزار پین و ابزار پیچ بپردازیم.

روش کار: در این مطالعه مقطعی ۳۴ نفر از بیماران دچار دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳ تا ۶ که تحت درمان با ابزار پین (گروه ۱) یا پیچ (گروه ۲) بوده‌اند که در قالب دو گروه ۱۷ نفره وارد مطالعه شدند. میزان رضایت از جراحی، خواب کافی، درد و بازایی عملکرد با استفاده از پرسش‌نامه Shoulder score مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان کلی رضایت بیماران در گروه اول ۸۸/۲ درصد و در گروه دوم ۸۲/۴ درصد بود. همچنین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر دامنه حرکت در حرکات مختلف مفصل مشاهده نشد ($P>0.05$). نمره پرسش‌نامه shoulder score در گروه اول ۱۱/۲۳ و در گروه دوم ۱۱/۷۰ بود که تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P>0.05$).

نتیجه‌گیری: درمان جراحی با استفاده از ابزار پین و ابزار پیچ در موارد دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳-۶ می‌تواند نتایج درمانی و عملکردی یکسانی بدست دهند. با این وجود مطالعات بیشتری به منظور تایید کارایی این دو ابزار در موارد مختلف در رفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار نیاز می‌باشد.

کلید واژه‌ها: مفصل آکرومیوکلایکولار، پیچ، پین، در رفتگی

نحوه استناد به این مقاله: اکبری اقدم ح، بنگدار م ح. مقایسه‌ی کوتاه مدت درمان جراحی با استفاده از ابزار پیچ و جراحی با استفاده از ابزار پین در بیماران با دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۷-۱۴

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار یکی از شایع‌ترین آسیب‌های مفصلی بزرگسالان به خصوص در ورزشکاران می‌باشد. این عارضه در تمامی سنین مشاهده می‌گردد که می‌تواند طبیعی و بدون درد تا همراه با درد شدید باشد و موجب ناتوانی عملکرد اندام فوقانی گردد (۲، ۱). در جمعیت عادی با نرخ حدود ۲-۳ در ۱۰۰۰۰۰ و در ورزشکاران ۲۵ تا ۵۲ درصد دچار دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار می‌شوند (۳). علل دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار شامل علل مستقیم و غیرمستقیم می‌باشد. علل مستقیم شامل ضربه مستقیم به مفصل آکرومیوکلایکولار، یا زمین خوردن روی مفصل و علل غیرمستقیم شامل زمین خوردن با دست باز یا بلند کردن اجرام سنگین و حرکات کششی شدید می‌باشد. غالباً حوادث منجر به دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار با انرژی بالا هستند (۴). امروزه مسئله دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار به صورت تخصصی مورد بررسی قرار گرفته و در طبقه‌بندی راکوود به ۶ گرید تقسیم‌بندی شده است (۵، ۶). در گرید یک و دو دررفتگی مفصل ناکامل می‌باشد و درمان آن، اقدامات حمایتی و عدم تحرک مفصل است. اما در گریدهای ۳، ۴، ۵ و ۶ دررفتگی این مفصل کامل است و نیاز به انجام مداخلات جراحی به منظور ثابت کردن مفصل مطرح است (۷، ۸). تا کنون چند روش جراحی متنوع برای فیکس کردن و ترمیم مفصل آکرومیوکلایکولار مطرح گردیده است. تحقیقات بسیاری نیز در مورد کارایی این روش صورت گرفته است اما هیچ‌کدام به عنوان روش ایده آل از جهت کارایی مفصل پس از جراحی، میزان بهبودی، درد پس از جراحی حین استراحت و فعالیت، و جلوفتادگی مفصل مطرح نشده است (۲ و ۹). دو مورد از متداول‌ترین روش‌های جراحی مفصل آکرومیوکلایکولار پس از دررفتگی شامل جراحی با ابزار پین و جراحی با ابزار پیچ می‌باشد (۱۰، ۱۱). در روش جراحی با ابزار پین پین آکرومیوکلایکولار در طول مفصل جایگذاری می‌شود که پس از ۳ ماه طی یک جراحی مجدد پین از بدن بیمار خارج می‌گردد. احتمال عفونت در این روش به علت حضور پین در زیر پوست بالاست. پین ممکن است در طول مفصل حرکت کند و باعث آسیب بافت نرم اطراف مفصل و دژنراسانس خود مفصل بشود. ضمناً جراحی با ابزار پین به عمل مجدد پس از سه ماه و بالطبع بیهوشی مجدد و احتمال بروز عوارض جراحی و بیهوشی جهت خارج کردن آن احتیاج دارد (۱۶، ۱۷، ۱۹). در جراحی با ابزار پیچ یک پیچ از کلاویکول وارد زائده کوراکوید بیمار می‌شود و یک فیکسیشن محکم بین کراکوید و کلاویکول ایجاد می‌کند. این روش با توجه به فیکسیشن محکم آن بسیار جلب توجه می‌کند. اما با توجه به حرکت کراکوید و کلاویکول فرسوده شدن پیچ در طول زمان مطرح است و مطالعات بیومکانیکال نشان

می‌دهد استفاده از پیچ بین کراکوید و کلاویکول میزان حرکت مفصل را کاهش می‌دهد و فشار تماسی بین دو استخوان را افزایش می‌دهد که می‌تواند موجب دژنراسانس مفصل شانه بشود. شکست‌های این روش شامل استئولیز کلاویکول-شکستگی کلاویکول و کراکوید یا حتی خود پیچ می‌باشد (۱۴، ۱۵، ۱۸، ۲۰). همان‌گونه که بیان گردید در روش جراحی با ابزار پین پس از سه ماه ابزار پین طی جراحی مجدد از بدن خارج می‌شود اما در روش جراحی با ابزار پیچ نیازی به خارج کردن ابزار از بدن نیست (۱۵، ۱۷، ۱۸). اگرچه مطالعات در خصوص کارایی این دو روش به صورت پراکنده صورت گرفته است، بر اساس جستجوهای صورت گرفته در منابع اطلاعاتی پژوهش مشابهی در این زمینه در ایران صورت نگرفته است. از این رو در این مطالعه بر آن شدیم تا به ارزیابی میزان بهبودی و عملکرد بیماران پس از فیکسیشن مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳-۶ توسط دو روش جراحی با ابزار پین و ابزار پیچ بپردازیم.

روش کار

در این مطالعه مقطعی ۳۴ نفر از بیماران دچار دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳ تا ۶ که تحت درمان با ابزار پین (گروه ۱) و ابزار پیچ (گروه ۲) بوده‌اند وارد مطالعه شدند. تمامی بیماران مورد مطالعه، در بیمارستان‌های الزهرا و آیت الله کاشانی اصفهان در طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۹۵ مورد عمل جراحی با استفاده از پین و یا پیچ قرار گرفته‌اند. معیارهای ورود به مطالعه شامل دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳ تا ۶، سن ۱۸-۶۰ سال، رضایت کتبی آگاهانه جهت ورود به مطالعه و استفاده از ابزارهای پیچ و یا پین جهت عمل جراحی ترمیم مفصل آکرومیوکلایکولار می‌باشند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل، دررفتگی گرید ۱-۲ مفصل آکرومیوکلایکولار، ابتلا به بیماری‌های اسکلتی-عضلانی اندام فوقانی، سابقه عمل جراحی مفصل آکرومیوکلایکولار با استفاده از ابزاری به غیر از پین و پیچ می‌باشند. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد اخلاق ۳۹۵۸۲۸ مورد تایید قرار گرفته است. همچنین رضایت کتبی آگاهانه از تمامی بیماران شرکت کننده در این مطالعه دریافت شد. بیماران به دو گروه شامل بیمارانی که جهت تثبیت مفصل آکرومیوکلایکولار در آن‌ها از جراحی با ابزار پین استفاده شده است و بیمارانی که جهت فیکس و تثبیت مفصل آکرومیوکلایکولار در آن‌ها از ابزار پیچ استفاده شده است تقسیم شدند. در جراحی بیماران هر دو گروه از تکنیک بیهوشی جنرال و اندوتراکئال اینتوبیشن استفاده شده است. تمامی بیماران پس از گذشت دو تا سه ماه از جراحی فعالیت روزمره و ورزشی خود را از سر گرفته‌اند. بیماران با استفاده از

در اندام فوقانی راست در برابر ۵۲/۹ درصد گروه پیچ در اندام فوقانی راست بوده است ($P=0/15$). (جدول شماره ۱).
در خصوص علل در رفتگی مفصل، در گروه اول، ۱۶ بیمار (۹۴/۱٪) به علت تروما و ۱ بیمار (۵/۹٪) به دلیل سقوط از ارتفاع دچار در رفتگی شده‌اند که این میزان‌ها در گروه دوم به ترتیب شامل ۱۴ بیمار (۸۲/۴٪) و ۳ بیمار (۱۷/۶٪) می‌باشند ($P=0/24$). (جدول شماره ۲).

جدول ۱: مقایسه جنس و میانگین سن بیماران و علت آسیب به مفصل آکرومیوکلایکولار در دو روش درمان جراحی در رفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳ تا ۶ با استفاده از ابزار پین و یا پیچ.

متغیر	گروه پین	گروه پیچ	P-
جنس	مرد ۱۴ (۸۲/۴٪)	۱۵ (۸۷/۲٪)	۰/۵۱
	زن ۳ (۰٪)	۲ (۱۱/۸٪)	
میانگین سن	۳۷/۵۷±۹/۰۱۵	۳۹/۷۱±۸/۹۹۸	۰/۴۸
علت آسیب به مفصل	تروما ۱۶ (۹۴/۱٪)	۱۴ (۸۲/۴٪)	۰/۲۴
	سقوط ۱ (۵/۹٪)	۳ (۱۷/۶٪)	

جدول ۲: مقایسه خواب کافی، درد بیماران در ۴ هفته گذشته و بازگشت به فعالیت‌های روزمره و ورزشی در دو روش درمان جراحی در رفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار گرید ۳ تا ۶ با استفاده از ابزار پین و یا پیچ.

متغیر	گروه پین	گروه پیچ	P
خواب کافی	دارد ۱۶ (۹۴/۱٪)	۱۷ (۱۰۰٪)	۰/۵
	ندارد ۱ (۵/۹٪)	۰ (۰٪)	
درد در مفصل	ندارد ۶ (۳۵/۵٪)	۷ (۴۱/۲٪)	۰/۹۸
	درد خفیف ۸ (۴۷/۱٪)	۶ (۳۵/۳٪)	
	درد متوسط ۳ (۱۷/۶٪)	۳ (۱۷/۶٪)	
	درد شدید ۰ (۰٪)	۱ (۵/۹٪)	
بازگشت به فعالیت‌های روزمره	بله ۱۳ (۷۶/۵٪)	۱۲ (۷۰/۶٪)	۰/۵
	خیر ۴ (۲۳/۵٪)	۵ (۲۹/۴٪)	
بازگشت به فعالیت‌های ورزشی	بله ۱۱ (۶۴/۷٪)	۹ (۵۲/۹٪)	۰/۷۳
	خیر ۶ (۳۵/۳٪)	۸ (۴۷/۰٪)	

در گروه پین تنها یک نفر از خواب ناکافی به دلیل جراحی مفصل اکرومیوکلایکولار شکایت داشت و در گروه پیچ، هیچ بیماری از خواب ناکافی شکایت نداشت ($P=0/5$). در مقایسه دو گروه از لحاظ درد در ۴ هفته گذشته در گروه پین ۶ نفر (۳۵/۳٪) هیچ دردی احساس نکرده و ۸ نفر (۴۷/۱٪) درد خفیف و ۳ نفر (۱۷/۶٪) درد متوسط داشته‌اند. در گروه پیچ در همین بازه زمانی ۷ نفر (۴۱/۲٪) اظهار بی‌دردی و ۶ نفر (۳۵/۳٪) اظهار درد خفیف و ۳ نفر (۱۷/۶٪) درد متوسط و یک نفر (۵/۹٪) اظهار درد شدید داشته است ($P=0/98$). در گروه پین ۱۳ بیمار (۷۶/۵٪) و در گروه پیچ ۱۲ بیمار (۷۰/۶٪) در توانایی انجام فعالیت‌های روزمره خود را مانند گذشته داشتند ($P=0/5$). در گروه پین ۱۱ بیمار (۶۴/۷٪) و در گروه پیچ ۹ بیمار (۵۲/۹٪) توان انجام فعالیت‌های ورزشی را مانند گذشته داشتند ($P=0/73$). تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در

پرسش‌نامه shoulder score مورد ارزیابی قرار گرفتند. پرسش‌نامه shoulder score بیماران را تحت بررسی کامل از لحاظ خواب کافی، درد مفصل، میزان بازگشت به فعالیت روزمره و ورزشی و همچنین دامنه حرکات مفصل قرار می‌دهد. درخصوص روایی و پایایی این پرسش‌نامه، مقدار آلفا کرونباخ برای نمره کل مقیاس، ۰/۹۴ گزارش شده است. ضریب همبستگی خوشه‌ای (ICC) محاسبه شده برای نمرات اخذ شده بار اول و بار دوم، عدد ۰/۸۶ ($CI=0/79-0/91$ و $P>0/001$) می‌باشد (۲۹).

حجم نمونه در این مطالعه با استفاده از رابطه

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 P(1-P)}{d^2}$$

۱۷ نفر در هر گروه به دست آمد.

$Z1$ = ضریب اطمینان ۹۵ درصد یعنی ۱.۹۶ است.

$a2$ = ضریب توان آزمون ۸۰ درصد یعنی ۰.۸۴ است.

P = برآوردی از انحراف معیار rom بعد از عمل جراحی در هر یک از روش

d = حداقل تفاوت میانگین rom بین دو گروه است که اختلاف را معنادار نشان می‌دهد $s=0.95$

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ورژن ۲۰) صورت گرفت. با استفاده از آزمون Kolmogrov-Smirnov Z-test توزیع نرمال داده‌ها بررسی شد و بر حسب آن از آزمون‌های پارامتریک و یا غیرپارامتریک برای آنالیز داده‌های کمی استفاده شد. به منظور مقایسه بین هر کدام از متغیرهای کمی بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون‌های Mann-Whitney و Independent t-test استفاده گردید. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از آزمون Spearman و Pearson استفاده شد. توزیع و ارتباط بین متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون Chi-square مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار و تعداد (درصد) بیان شده و P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که فرآیندهای بکار رفته منطبق با استانداردهای اخلاقی کمیته مسئول در رابطه با آزمایش‌های انسانی (موسسه‌ای و ملی) و همچنین بیانیه هلسینکی در سال ۱۹۷۵ (بازبینی شده در سال ۲۰۰۸) بوده است (۳۰).

یافته‌ها

در گروه اول ۱۴ بیمار (۸۲/۴٪) و در گروه دوم ۱۵ بیمار (۸۸/۲٪) مرد بودند که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ($P>0/05$). همچنین میانگین سن در گروه اول ۳۷/۵۷±۹/۰۱۵ سال و در گروه دوم ۳۹/۷۱±۸/۹۹۸ سال بود ($P=0/48$). در مطالعه حاضر هر ۱۷ نفر گروه پین راست دست و ۱۵ نفر از بیماران گروه پیچ راست دست بوده‌اند و آسیب در ۷۶/۵ درصد افراد گروه پین

خصوص دامن حرکت در حرکات مختلف مفصل شانه مشاهده نشد ($P>0/05$) (جدول شماره ۳).

جدول ۳: دامنه حرکت مفصل ترمیم شده در دو روش درمان جراحی در رفتگی مفصل آکرومیو کلاویکولار گرید ۳ تا ۶ با استفاده از ابزار پین و یا پیچ.

نوع حرکت	گروه پین	گروه پیچ	P
وضعیت بازو:			
تا کمر	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰/۵۱
تا زایفونید	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
تا گردن	۰ (۰٪)	۱ (۵/۹٪)	
تا بالای سر	۲ (۱۱/۸٪)	۱ (۵/۹٪)	
بالای سر	۱۵ (۸۷/۳٪)	۱۵ (۸۷/۳٪)	
بالا رفتن به جلو:			
۶۰-۳۱ درجه	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۱
۹۰-۶۱ درجه	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
۱۲۰-۹۱ درجه	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
۱۵۰-۱۲۱ درجه	۲ (۱۱/۸٪)	۲ (۱۱/۸٪)	
۱۸۰-۱۵۱ درجه	۱۵ (۸۷/۳٪)	۱۵ (۸۷/۳٪)	
بالا رفتن جانبی:			
۶۰-۳۱ درجه	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰/۵۹
۹۰-۶۱ درجه	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
۱۲۰-۹۱ درجه	۰ (۰٪)	۱ (۹/۵٪)	
۱۵۰-۱۲۱ درجه	۲ (۱۱/۸٪)	۲ (۱۱/۸٪)	
۱۸۰-۱۵۱ درجه	۱۵ (۸۷/۳٪)	۱۴ (۸۲/۴٪)	
چرخش به خارج:			
سر پشت-آرنج جلو	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰/۵۰
سر پشت-آرنج عقب	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
دست بالای سر-آرنج جلو	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
دست بالای سر-آرنج عقب	۳ (۱۷/۶٪)	۴ (۲۳/۵٪)	
بالا آمدن کامل	۱۴ (۸۲/۴٪)	۱۳ (۷۶/۵٪)	
چرخش به داخل:			
خارج ران	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰/۵۶
باسن	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
مفصل لومبوساکرال	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
کمر	۰ (۰٪)	۱ (۵/۹٪)	
مهره توراسیک ۱۲	۴ (۲۳/۵٪)	۳ (۱۷/۶٪)	
ایتراسکاپولار	۱۳ (۷۶/۵٪)	۱۳ (۷۶/۵٪)	

در بررسی مفصل آکرومیو کلاویکولار تحت جراحی از نظر دامنه حرکت در گروه پین از نظر وضعیت بازوی سمت آسیب ۲ بیمار ($11/8\%$) تا بالای سر و ۱۵ بیمار ($87/3\%$) توانایی رساندن بازو به بالای سر را داشته‌اند. در گروه پیچ ۱ بیمار ($5/9\%$) توانایی رساندن بازو تا گردن و ۱ بیمار ($5/9\%$) تا بالای سر و ۱۵ بیمار ($87/3\%$) توانایی رساندن بازو به بالای سر را داشته‌اند ($P=0/51$). در دامنه حرکت به صورت بالا بردن درست به جلو در هر دو گروه ۲ بیمار ($11/8\%$) توانایی رساندن دست به محدوده ۱۲۱-۱۵۰ درجه و ۱۵ بیمار ($87/3\%$) توانایی رساندن دست به محدوده ۱۵۰-۱۸۰ درجه را داشتند ($P=1$). در بررسی از لحاظ بالا بردن دست از جانب در گروه پین ۲ بیمار ($11/8\%$) توانایی رساندن دست تا محدوده ۱۲۱-۱۵۰ درجه و ۱۵ بیمار ($87/3\%$) توانایی حرکت در دامنه حرکت کامل مفصل (۱۵۱-۱۸۰) را داشتند. در گروه پیچ ۱ بیمار ($5/9\%$) توانایی رساندن دست به محدوده ۱۲۰-۹۰ درجه و ۲ بیمار

($11/8\%$) توانایی رساندن دست به محدوده ۱۲۱-۱۵۰ درجه و ۱۴ بیمار ($82/2\%$) توانایی حرکت در ۱۵۱-۱۸۰ درجه را داشتند ($P=0/59$). در چرخش دست به خارج در گروه پین ۳ بیمار ($17/6\%$) توانایی رساندن دست تا بالای سر با ارنج رو به عقب و ۱۴ بیمار ($82/2\%$) تا بالای سر با ارنج رو به جلو را داشتند. در گروه پیچ ۴ بیمار ($23/5\%$) توانایی رساندن دست تا بالای سر با ارنج رو به عقب و ۱۳ بیمار ($76/5\%$) توانایی رساندن دست به بالای سر با ارنج رو به جلو را داشتند ($P=0/5$). در چرخش دست به داخل در گروه پین ۴ بیمار ($23/5\%$) توانایی رساندن دست تا مهره ۱۲ توراسیک و ۱۳ بیمار ($76/5\%$) تا مرز ایتراسکاپولار را داشتند. در گروه پیچ ۱ بیمار ($5/9\%$) تنها توانایی رساندن دست به کمر را داشته و ۳ بیمار ($17/6\%$) تا مرز مهر ۱۲ توراسیک و ۱۳ بیمار ($76/5\%$) توانایی رساندن دست تا مرز ایتراسکاپولار را داشتند ($P=0/56$). میانگین جمع نمره پرسش‌نامه shoulder score در گروه پین ۱۱/۷۰ و در گروه پیچ ۱۱/۲۳ می‌باشد ($P=0/72$). میزان کلی رضایت بر اساس VAS در گروه پین ۸۷/۲٪ و در گروه پیچ برابر ۸۲/۴٪ می‌باشد ($P=0/5$). در هیچ یک از ۳۴ بیمار دو گروه، عوارضی هم‌چون ناکارآمدی، پس‌زدگی، عوارض جراحی و بیهوشی و یا نیاز به ترمیم مجدد مشاهده نشده است ($P>0/05$).

بحث

بنابر یافته‌های این مطالعه، با توجه به این‌که در دو گروه تحت درمان با ابزار پین و ابزار پیچ از نظر توزیع جنسی، سنی، مکان جراحی، روش بیهوشی، گرید آسیب مفصل، مدت ثابت ماندن مفصل، اندام فوقانی آسیب‌دیده، علت آسیب و همچنین نسبت توزیع آسیب به اندام فوقانی غالب به غیرغالب پس از جراحی تفاوت معناداری مشاهده نمی‌شود، لذا در صورت وجود تفاوت در بازیابی عملکرد و بهبودی مفصل و آکرومیو کلاویکولار پس از جراحی می‌توان این تفاوت را مرتبط با نوع ابزار به کار رفته دانست. بیماران هر دو گروه غالباً توانایی عملکرد شغلی و معیشتی روزانه خود را به صورت کاملاً مشابه با قبل از آسیب مفصل به دست آورده‌اند و نیازی به تغییر شغل خود نداشته‌اند. مشاغل مانند بنایی و قالب‌زنی در میان بیماران دیده می‌شود و همچنین اکثر افراد در هر دو گروه توانایی ورزش کردن مشابه قبل از آسیب را به دست آورده‌اند. در خصوص دامنه‌ی حرکت مفصل پس از جراحی اکثریت افراد در هر دو گروه دامنه حرکت قابل قبولی داشته‌اند به طوری که در حرکات‌های مختلفی که مفصل اکرومیو کلاویکولار در آنها دخالت دارد از جمله بالا بردن دست از جلو و بالا بردن دست از جانب هیچ‌کدام از بیماران دو گروه دامنه حرکتی کمتر از ۹۰ درجه نداشته‌اند و غالباً بالای ۱۵۰ درجه توانایی حرکت اندام فوقانی مربوط به مفصل تحت ترمیم را داشته‌اند. در چرخش دست سمت آسیب به داخل و چرخش

دست سمت آسیب به خارج نیز اکثرا توانایی حرکت کامل مفصل را داشته‌اند و هیچ یک از بیماران دو گروه محدودیت جدی در این دو حرکت نداشته است. البته در هنگام بلند کردن وزنه‌های مختلف دامنه حرکات مختلف در بیمار کاهش می‌یابد. همچنین از توانایی بیماران در بلند کردن وزنه‌های مختلف نسبت به قبل از آسیب کاسته شده است. در هیچ یک از ۳۴ بیمار دو گروه، عوارضی همچون ناکارآمدی، پس‌زدگی، عوارض جراحی و بیهوشی و یا نیاز به ترمیم مجدد مشاهده نشده است. در مطالعه مشابه دیگری که توسط Sharifi و همکاران بین دو روش ترمیم مفصل آکرومیوکلایکولار در ۲۰ بیمار به وسیله پین و پیچ ذکر گردیده تفاوت معنی‌داری بین دو روش مذکور از نظر درد، دامنه حرکت مفصل آسیب‌دیده، میزان بازگشت به فعالیت روزمره و ورزشی و خواب کافی وجود ندارد (۱۲). اگرچه نتایج آن‌ها از نظر عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو روش جراحی مشابه با یافته‌های مطالعه ما بوده، فراوانی افراد دارای دامنه حرکت کامل در مطالعه ما بیشتر بوده است. این تفاوت نیز می‌تواند به دلیل تفاوت در حجم نمونه پایین‌تر در مطالعه آن‌ها و شدت میزان آسیب اولیه باشد. در مطالعه مشابهی که توسط Virtanen و همکاران بین دو روش ترمیم مفصل آکرومیوکلایکولار در ۵۰ بیمار به وسیله پین و پیچ صورت گرفت هر دو روش موثر بوده و در پیگیری دراز مدت بیماران تفاوت معنی‌داری یافت نشده است (۱۳). با این وجود در مطالعه آن‌ها برخی از عوارض نظیر استئولیز و محدودیت بیشتر حرکتی در گروه دریافت کننده پین بیشتر مشاهده شد. بطور مشابه در مطالعه ما نیز هر دو روش کارایی یکسانی را نشان دادند، با این وجود برخلاف مطالعه آن‌ها تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی در مطالعه ما از نظر عوارض پس از عمل جراحی یافت نشد. به نظر می‌رسد تفاوت مشاهده شده در عوارض پس از عمل جراحی به دلیل تفاوت در روش‌های جراحی، مدت زمان بین ایجاد آسیب و انجام عمل جراحی، مراقبت‌های پس از عمل جراحی، زمان خارج‌سازی پین و شدت آسیب اولیه باشد. در مطالعه انجام شده به وسیله Tifenbocck و همکاران بین ۲۲ نفر با جراحی مفصل آکرومیوکلایکولار به وسیله پین و پیچ بیان گردیده اگر چه جراحی با ابزار پین ساده‌تر از جراحی با ابزار پیچ است اما نیاز به جراحی مجدد جهت خروج ابزار دارد و لذا در نهایت هر دو روش را قابل قبول دانسته و عدم وجود تفاوت برجسته‌ای بین این دو روش را بیان داشته است (۱۱). اگرچه در مطالعه ما نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر عوارض پس از عمل مشاهده نشد، از آنجاییکه در برخی از مطالعات گذشته فراوانی بیشتر عوارض در گروه دریافت کننده روش جراحی پین مشاهده شده است، ممکن است این عوارض بدلیل نوع روش جراحی پین و نیز نیاز به خروج مجدد آن باشد. در مطالعه دیگری که توسط Horst و همکاران (۱۴) صورت گرفت، نشان داده شد

که نتیجه پرسش‌نامه Shoulder score در بیماران عمل شده با پیچ به طور معناداری بهتر از بیماران عمل شده با پین می‌باشد. در مطالعه ما نیز به طور میانگین بیماران از نمره Good در این پرسش‌نامه برخوردار بوده‌اند و به نظر می‌رسد این تفاوت در نتیجه بیماران عمل شده با پیچ می‌تواند مربوط تفاوت جراح، و یا تفاوت سبک زندگی و میزان رضایت از زندگی در افراد تحت مطالعه باشد. نکته جالب توجه این است که در مطالعات با موضوع مشابه که تا کنون صورت گرفته است، غالب افراد درگیر دررفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار را ورزشکاران و بالطبع علت آن را آسیب‌های ورزشی شامل می‌شود (۱۵-۱۸). اما در مطالعه ما علت عمده آسیب‌ها تصادفات رانندگی و تنها چند مورد با عللی غیر از تروماهای رانندگی مشاهده شد. لازم به ذکر است افراد گروه پین باید ۱۲ هفته پس از عمل فیکسیشن جهت عمل مجدد همراه با بیهوشی جنرال به سبب خارج کردن ابزار پین مراجعه کنند و استرس جراحی و بیهوشی مجدد را دارند. البته در هیچ یک از افراد گروه پین به سبب جراحی مجدد هیچ عارضه‌ای از قبیل عفونت یا عوارض بیهوشی مشاهده نشد (۱۳، ۱۹-۲۲). همچنین بیماران گروه پیچ به سبب ماندن ابزار پیچ در داخل بدن و عدم خروج آن گاهی استرس ورود آن به ارگان‌های بدن به خصوص ریه را دارند و گاهی در پی فعالیت طولانی و احساس درد در آن نگران جا به جایی این ابزار هستند (۲۳-۲۵)، که البته هیچ موردی از آسیب و اختلال این ابزار در گروه مورد مطالعه ما مشاهده نشد. می‌توان به این نکته نیز توجه داشت که از نظر جراحان ارتوپدی با توجه به تجارب و بازخورد بیماران عمل جراحی با ابزار پین تکنیک ساده‌تر و مدت زمان جراحی کمتری دارد و از نظر بیماران با توجه به خارج شدن ابزار از بدن قابل قبول‌تر است (۱۱، ۱۲). گفتمانی است که در مطالعه حاضر نیز میزان رضایت‌مندی بیماران از عمل جراحی در گروه «پین» مقداری از گروه دیگر بیشتر بود. البته با توجه به عدم معناداری این تفاوت به نظر می‌آید این برتری اندک می‌تواند به وسیله کوچک بودن حجم نمونه‌ی مطالعه توجیه شود. از این‌رو اگرچه نتایج مطالعه ما در بسیاری از موارد هم جهت با یافته‌های مطالعه‌های گذشته مبنی بر عدم تفاوت در کارایی دو روش جراحی در درمان بیماران مبتلا به در رفتگی مفصل آکرومیوکلایکولار می‌باشد، تناقضاتی در خصوص میزان عوارض گزارش شده از این دو روش بین مطالعه ما و سایر مطالعات وجود دارد. اگرچه این تناقضات می‌تواند بدلیل تفاوت در حجم نمونه مورد بررسی، میزان شدت آسیب اولیه، ریسک فاکتورهای زمینه‌ای و زمان انجام عمل جراحی باشد، اما به نظر می‌رسد مطالعات گسترده‌تری در خصوص میزان عوارض این دو روش در آینده نیاز می‌باشد. اصولا باید اساسی‌ترین اختلالی که پس از جراحی گریبان‌گیر بیماران است را درد دانست. با توجه به این‌که به عنوان یکی از مکانیسم‌های ایجاد درد در اثر حرکت

بیمار و نظر جراح می‌توان از هریک از ابزارهای مذکور جهت ترمیم در رفتگی مفصل آکرومیوکلایوکلار و در نتیجه جلب رضایت بیماران در کوتاه مدت و دراز مدت اقدام گردد. با این وجود مطالعات بیشتری به منظور تایید کارایی این دو ابزار در موارد مختلف در رفتگی مفصل آکرومیوکلایوکلار و نیز عوارض کوتاه مدت و بلند مدت این دو روش جراحی نیاز می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره مرجع ۳۹۵۸۲۸ به تایید رسیده است.

قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای با کد ۳۹۵۸۲۸ می‌باشد. منابع مالی طرح حاضر توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین گردید.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

ح اکبری مقدم و م ح بنکدار در طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشتند و همچنین مقاله را تالیف و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید نموده‌اند.

بافت نرم اتفاق می‌افتد می‌توان این پیش فرض را داشت که در روش پیچ با توجه به استحکام و عدم حرکت مفصل و بافت نرم باید درد کمتری را شاهد باشیم (۱۸) اما در مطالعه انجام شده تفاوت معناداری بین دو گروه از لحاظ درد مفصل مشاهده نشد. می‌توان به این نکته اشاره کرد که عمل جراحی فیکسیشن مفصل آکرومیوکلایوکلار به وسیله ابزار پین و پیچ دارای عوارضی هرچند با بروز کم از قبیل وجود درد، بازنگشتن به راندمان فعالیت روزمره و ورزشی به حالت عادی و یا محدود شدن دامنه حرکات می‌باشد، اما به طور کلی این عمل از لحاظ بالینی و اقتصادی مقرون به صرفه است و باعث کاهش عود در رفتگی، درد مزمن، محدودیت حرکت مفصل، و کاهش هزینه‌های بیماران می‌شود (۲۴، ۲۶). از جمله محدودیت‌های مطالعه می‌توان به حجم نسبتاً کم نمونه در دو گروه و عدم مقایسه این دو روش با سایر روش‌های موجود اشاره کرد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با طراحی مشابه و بازه زمانی طولانی‌تر، و حجم نمونه بزرگتر، و یا مطالعه‌ای فالوآپ انجام گردد. توصیه می‌شود این بررسی ترجیحاً به تفکیک سطح Rockwood انجام شود تا اثر میزان آسیب از تحلیل داده‌ها حذف گردد و روش ارجح مشخص شود.

نتیجه‌گیری

درمان جراحی با استفاده از ابزار پین و ابزار پیچ در موارد در رفتگی مفصل آکرومیوکلایوکلار گرید ۳-۶ می‌تواند نتایج درمانی و عملکردی یکسانی بدست دهند. از این‌رو با در نظر گرفتن مجموعه از عوامل مختلف شامل نوع آسیب و درخواست

References

1. Tang G, Zhang Y, Liu Y, Qin X, Hu J, Li X. Comparison of surgical and conservative treatment of Rockwood type-III acromioclavicular dislocation: A meta-analysis. *Medicine* 2018; **97**(4): e9690-e. doi: 10.1097/md.0000000000009690
2. Cisneros L N, Reiriz J S. Management of chronic unstable acromioclavicular joint injuries. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2017; **18**(4): 305-318. doi: 10.1007/s10195-017-0452-0
3. Soni R. Conservatively treated acromioclavicular joint dislocation: a 45-years follow-up. *Injury* 2004; **35**(5): 549-551. doi: 10.1016/j.injury.2003.09.007
4. van Bergen C J, van Bommel A F, Alta T D, van Noort A. New insights in the treatment of acromioclavicular separation. *World journal of orthopedics* 2017; **8**(12): 861. doi: 10.5312/wjo.v8.i12.861
5. Beitzel K, Mazzocca A D, Bak K, Itoi E, Kibler W B, Mirzayan R, et al. ISAKOS upper extremity committee consensus statement on the need for diversification of the Rockwood classification for acromioclavicular joint injuries. *Arthroscopy* 2014; **30**(2): 271-278. doi: 10.1016/j.arthro.2013.11.005
6. Gorbaty J D, Hsu J E, Gee A O. Classifications in brief: Rockwood classification of acromioclavicular joint separations. *Springer* 2017. doi: 10.1007/s11999-016-5079-6
7. Lee S, Bedi A. Shoulder acromioclavicular joint reconstruction options and outcomes. *Current reviews in musculoskeletal medicine* 2016; **9**(4): 368-377. doi: 10.1007/s12178-016-9361-8
8. Cisneros L N, Reiriz J S. Management of acute unstable acromioclavicular joint injuries. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2016; **26**(8): 817-830. doi: 10.1007/s00590-016-1836-1
9. Arirachakaran A, Boonard M, Piyapittayanun P, Phiphobmongkol V, Chaijenkij K, Kongtharvonskul J. Comparison of surgical outcomes between fixation with hook plate and loop suspensory fixation for acute unstable acromioclavicular joint dislocation: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2016; **26**(6): 565-574. doi: 10.1007/s00590-016-1797-4

10. Cho C-H, Kim B-S, Kwon D-H. Importance of additional temporary pin fixation combined coracoclavicular augmentation using a suture button device for acute acromioclavicular joint dislocation. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2016; **136**(6): 763-770. doi: 10.1007/s00402-016-2437-5
11. Tiefenboeck T M, Popp D, Boesmueller S, Payr S, Joestl J, Komjati M, et al. Acromioclavicular joint dislocation treated with Bosworth screw and additional K-wiring: results after 7.8 years—still an adequate procedure? *BMC musculoskeletal disorders* 2017; **18**(1): 339. doi: 10.1186/s12891-017-1692-0
12. Sharifi S R, Shorin H R, Birjandinejad A, Shojaei B, Mirkazemi M. Comparison Between Two Surgical Techniques Acromioclavicular Tension Band Wiring and Coracoclavicular Screw in Acromioclavicular Dislocations. *Razavi International Journal of Medicine* 2014; **2**(4). doi: 10.5812/rijm.20336
13. Virtanen K J, Remes V M, Tulikoura I T, Pajarinen J T, Savolainen V T, Björkenheim J-MG, et al. Surgical treatment of Rockwood grade-V acromioclavicular joint dislocations: 50 patients followed for 15–22 years. *Acta orthopaedica* 2013; **84**(2): 191-195. doi: 10.3109/17453674.2013.775046
14. Horst K, Garving C, Thometzki T, Lichte P, Knobe M, Dienstknecht T, et al. Comparative study on the treatment of Rockwood type III acute acromioclavicular dislocation: Clinical results from the TightRope® technique vs. K-wire fixation. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2017; **103**(2): 171-176. doi: 10.1016/j.otsr.2016.11.009
15. Rockwood C A. Disorders of the acromioclavicular joint. *The shoulder* 1990; **16**: 422-425.
16. Lin W, Wu C, Su C, Fan K, Tseng I, Chiu Y. Surgical treatment of acute complete acromioclavicular dislocation: comparison of coracoclavicular screw fixation supplemented with tension band wiring or ligament transfer. *Chang Gung medical journal* 2006; **29**(2): 182.
17. Phillips A, Smart C, Groom A. Acromioclavicular Dislocation: Conservative or Surgical Therapy. *Clinical orthopaedics and related research* 1998; **353**: 10-17. doi: 10.1097/00003086-199808000-00003
18. Dlabach J, Crockarell J. Acute dislocations. *Campbell's operative orthopaedics* 2003; **3**: 3173-3176.
19. Jari R, Costic R S, Rodosky MW, Debski R E. Biomechanical function of surgical procedures for acromioclavicular joint dislocations. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2004; **20**(3): 237-245. doi: 10.1016/j.arthro.2004.01.011
20. Smith M J, Stewart M J. Acute acromioclavicular separations: a 20-year study. *The American journal of sports medicine* 1979; **7**(1): 62-71. doi: 10.1177/036354657900700113
21. Stam L, Dawson I. Complete acromioclavicular dislocations: treatment with a Dacron ligament. *Injury* 1991; **22**(3): 173-176. doi: 10.1016/0020-1383(91)90034-c
22. Larsen E, Bjerg-Nielsen A, Christensen P. Conservative or surgical treatment of acromioclavicular dislocation. A prospective, controlled, randomized study. *JBJS* 1986; **68**(4): 552-555. doi: 10.2106/00004623-198668040-00011
23. Breslow M J, Jazrawi L M, Bernstein A D, Kummer F J, Rokito A S. Treatment of acromioclavicular joint separation: suture or suture anchors? *Journal of shoulder and elbow surgery* 2002; **11**(3): 225-229. doi: 10.1067/mse.2002.123904
24. Calvo E, López-Franco M, Arribas I M. Clinical and radiologic outcomes of surgical and conservative treatment of type III acromioclavicular joint injury. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2006; **15**(3): 300-305. doi: 10.1016/j.jse.2005.10.006
25. Wellmann M, Zantop T, Petersen W. Minimally invasive coracoclavicular ligament augmentation with a flip button/polydioxanone repair for treatment of total acromioclavicular joint dislocation. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2007; **23**(10): 1132. doi: 10.1016/j.arthro.2006.12.015
26. Rolf O, von Weyhern A H, Ewers A, Boehm T D, Gohlke F. Acromioclavicular dislocation Rockwood III–V: results of early versus delayed surgical treatment. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2008; **128**(10): 1153-1157. doi: 10.1007/s00402-007-0524-3

Original Article

The Study of *NF- κ B* and *MAPK* Genes Expression in HT29 Colon Cancer Cell line Co-Cultured with *Streptococcus thermophilus*

Mahdiyeh Behrouz Sarand¹ , Changiz Ahmadizadeh^{2*} 

¹Department of Biology, Islamic Azad University, Bonab Branch, Bonab, Iran

²Department of Microbiology, Faculty of Basic Science, Islamic Azad University, Ahar Branch, Ahar, Iran

*Corresponding author; E-mail: dr_ahmadizadeh@yahoo.com

Received: 27 February 2018 Accepted: 3 May 2018 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):15-24

Abstract

Background: Probiotics are normal flora bacteria. So far, various mechanisms have been identified for the effects of probiotics such as stimulating the immune system, modulating the composition of the normal flora of the digestive, urinary and genital tract, and preventing the activity of fecal carcinogenic enzymes. Due to the high concentration of normal flora in the intestine and the nature of the most sporadic colorectal cancers, this cancer is among the main candidates for treatment with probiotics. In this study, the expression of *NF- κ B* and *MAPK* genes were investigated in HT29 colon cancer cells which co-cultured with *Streptococcus thermophilus*.

Methods: Supernatant and bacterial extract were prepared from bacterial culture, and the cells were treated with these agents. Following, the effects of cytotoxicity of the bacterial cell extract on the HT29 cell line during 24 hours were investigated using MTT method. Also, the expression of *NF- κ B* and *MAPK* genes in HT29 cell line was investigated using Real Time PCR. Data were analyzed by one-way ANOVA.

Results: The results of MTT test showed that concentration of bacteria with OD= 0.05 had the highest killing power in 4 hours. *Streptococcus thermophilus* increases the expression of *MAPK* genes and significantly reduces the expression of *NF- κ B* genes and causes apoptosis in cancer cells.

Conclusion: The results of this study showed that *Streptococcus thermophilus* can be used to create a novel therapeutic treatment with high impact, low side effects, bioavailability and cost reduction, or as a suitable side therapy.

Keyword: *NF- κ B*, *MAPK*, Co-culturing, *Streptococcus thermophilus*, Colon Cancer HT29

How to cite this article: Behrouz Sarand M, Ahmadizadeh Ch. [The Study of *NF- κ B* and *MAPK* Genes Expression in HT29 Colon Cancer Cell line Co-Cultured with *Streptococcus thermophilus*]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):15-24. Persian.

مقاله پژوهشی

مطالعه میزان بیان NF- κ B و MAPK در کشت همجوار باکتری استرپتوکوکوس ترموفیلوس با سلول‌های سرطانی کولون HT29

مهدیه بهروز سرنده^۱، چنگیز احمدی‌زاده^{۲*}

^۱گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب، بناب، ایران
^۲گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران
* نویسنده مسئول: ایمیل: dr_ahmadizadeh@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۲۴-۱۵

چکیده

زمینه: پروبیوتیک‌ها باکتری‌های فلور نرمال هستند. تاکنون مکانیسم‌های مختلفی مثل تحریک سیستم ایمنی، تعدیل ترکیب جمعیت فلور نرمال دستگاه گوارشی، ادراری و تناسلی و جلوگیری از فعالیت آنزیم‌های سرطان‌زای مدفوعی برای اثرات پروبیوتیک‌ها شناسایی شده است. با توجه به تراکم بالای فلور نرمال در روده و ماهیت اکثر آنتی‌جیر سرطان‌های کولورکتال، این سرطان‌ها جزو کاندیدهای اصلی درمان با پروبیوتیک‌ها محسوب می‌شوند. در این مطالعه میزان بیان ژن‌های NF- κ B و MAPK در کشت همجوار باکتری *Streptococcus thermophilus* با سلول‌های سرطانی کولون HT29 مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: از کشت باکتری‌ها، مایع رویی و عصاره باکتریایی تهیه شده و سلول‌ها توسط این مواد تیمار شدند. در ادامه اثرات سمیت سلولی عصاره سلول باکتری روی رده سلولی HT29 در مدت زمان ۲۴ ساعت با استفاده از روش MTT بررسی شد. همچنین میزان بیان ژن‌های NF- κ B و MAPK در رده سلولی HT29 با استفاده از روش Real Time PCR مورد بررسی قرار گرفت و تجزیه داده‌ها از آزمون آماری تجزیه واریانس یک‌طرفه استفاده شد. **یافته‌ها:** نتیجه آزمایش MTT نشان داده شده است که غلظت $OD = 0/05$ بیشترین کشندگی در ۴ ساعت را دارد. باکتری استرپتوکوکوس ترموفیلوس میزان بیان ژن‌های NF- κ B را به شدت کاهش و بیان MAPK را افزایش می‌دهد و باعث آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌گردد. **نتیجه‌گیری:** نتیجه‌گیری که از این تحقیق بدست آمد نشان داد که از باکتری‌های استرپتوکوکوس ترموفیلوس می‌توان جهت ایجاد یک راهکار نوین درمانی با تأثیر بالا، عوارض جانبی پایین، بی‌خطر از نظر بیولوژیکی و هزینه کمتر استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: NF- κ B، MAPK، استرپتوکوکوس ترموفیلوس، کشت همجوار، سرطان

نحوه استناد به این مقاله: بهروز سرنده م، احمدی‌زاده چ. مطالعه میزان بیان NF- κ B و MAPK در کشت همجوار باکتری استرپتوکوکوس ترموفیلوس با سلول‌های سرطانی کولون HT29. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۲۴-۱۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سرطان روده بزرگ چهارمین سرطان شایع در ایران است و برآورد شده که سالانه حدود ۳۸۰۰ تا ۴۰۰۰ مورد جدید از سرطان روده بزرگ در کشور تشخیص داده می‌شود (۱). سرطان روده بزرگ و راست روده سرطانی است که در مراحل ابتدایی از طریق غربالگری قابل پیشگیری و قابل درمان است. اغلب، سرطان روده بزرگ از رشد پولیپ‌های کوچکی در روده بزرگ که آدنوم نامیده می‌شوند، توسعه می‌یابد. باکتری‌های موجود در مجاری گوارشی بی‌ضرر و برای سلامتی انسان مفید هستند. اگرچه تعدادی از فلورهای میکروبی مضر در مجاری گوارشی می‌توانند در وقوع سرطان‌های گوارشی نقش داشته باشند. سرطان‌های گوارشی اغلب کولون را درگیر می‌کنند (۲). سرطان کولون از مهم‌ترین سرطان‌ها در سراسر دنیا محسوب می‌شود (۳) و سومین سرطان شایع در مردان و دومین سرطان شایع در زنان می‌باشد (۴). میزان بروز این سرطان در نقاط مختلف جهان به شدت متفاوت است (۵). در بسیاری از کشورهای آسیایی به ویژه کشورهای توسعه‌یافته و غربی، میزان بروز سرطان کولون مانند کشورهای توسعه‌یافته بالاست (۶). طبق گزارش مرکز ثبت سرطان ایران، سرطان کولون چهارمین علت سرطان پس از سرطان پوست، پستان و دستگاه گوارش می‌باشد (۷). میزان شیوع سرطان کولورکتال در ایران؛ در کل جمعیت ۱۹/۶۶ در هر صد هزار نفر و میزان شیوع در مردان ۲۰/۴۸ و در زنان ۱۸/۸۲ در هر صد هزار نفر از جمعیت است (۸). منشا اصلی سرطان‌های گوارشی به خوبی شناخته نشده است اما چند عامل شناسایی شده‌اند که با شیوع این سرطان‌ها ارتباط مستقیم دارد. سرطان‌زایی و جهش‌زایی با تغییرات مخاط طبیعی اولیه به آدنوما (تومور خوش‌خیم با منشا بافت غددی) و کارسینومای مهاجمی (رشد بدخیم سلول‌های اپیتلیال) مشخص می‌شود (۲). سرطان کولورکتال سومین سرطان تشخیص داده شده در بین مردان و زنان بوده که حدود ۷۵٪ از بیماران فرم‌های پراکنده‌ای از این بیماری را داشته‌اند و ۲۵٪ باقیمانده از بیماران دارای سابقه فامیلی از بیماری بوده که بیان کننده ژن‌های مشترک و محیط می‌باشد؛ اگرچه ۵٪-۶٪ از CRC (colorectal cancer) منجر به جهش‌های وراثتی در ژن‌های بزرگ می‌شود، باقی‌مانده فرم‌های خانوادگی از تداخل بین ژن‌های وراثتی و فاکتورها یا عامل‌های محیطی می‌باشد (۹). مطالعات نشان داده که بستگان درجه اول فرد مبتلا که پس از سن ۵۰ سال تشخیص داده شده‌اند دو تا سه برابر بیشتر در خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ قرار دارند. علاوه بر این افراد دارای بیش از یک فامیل دچار سرطان یا ابتلای اولین فرد از بستگان در سن زیر ۴۵ سال، سه تا شش برابر

بیشتر در خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ قرار دارند. از عوامل خطر دیگر CRC شامل حضور پولیپ‌های دنداندار بزرگ (آدنوم‌های دنداندار و پولیپ هیپرپالستیک)، رژیم غذایی غنی از چربی‌ها و گوشت، سیگار کشیدن، استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، مصرف الکل، بی‌حرکتی، BMI (Body Mass Index) و چاقی شکمی است. مصرف زیاد فولات، ویتامین‌ها و فیبر رژیم غذایی، کولونوسکوپی با حذف پولیپ‌های آدنوماتوز و استفاده از هورمون پس از یائسگی با کاهش خطر همراه است (۹). پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده و مفیدی هستند. CRC که در صورت مصرف در انسان یا حیوان و با اثر بر فلور میکروبی بدن، باعث بروز اثرات مفیدی بر سلامتی می‌شوند. بیشتر پروبیوتیک‌ها متعلق به گروه بزرگی از باکتری‌های اصلی فلور میکروبی روده انسان می‌باشند و در آنجا زندگی همسفرگی بی‌ضرری دارند. معمول‌ترین میکروارگانیسم‌های پروبیوتیکی به دو گروه باکتری‌ها و قارچ‌ها تقسیم می‌شوند. بعضی از این میکروارگانیسم‌ها سویه‌های انتخابی باکتری‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند؛ گرچه گونه‌هایی از انتروکوکوس، استرپتوکوکوس و اشرشیاکلا نیز برای این منظور استفاده می‌شوند. از مخمرها نیز ساکارومیسس سروریزیه (*Saccharomyces cerevisiae*)، ساکارومیسس بولاردی (*saccharomycesboulardii*) و... را می‌توان به عنوان پروبیوتیک نام برد. بیشتر باکتری‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم بی‌خطر تشخیص داده شده‌اند و به جز استرپتوکوکوس و انتروکوکوس، سایر باکتری‌های مولد اسیدلاکتیک به ندرت برای انسان و حیوان بیماری‌زا هستند و کاربرد آن‌ها از دیرباز در تهیه محصولات غذایی بدون ایجاد اثرات سوء به اثبات رسیده است. استرپتوکوکوس ترموفیلوس (*Streptococcus thermophiles*) با تولید باکتریوسین و ترموفیلین مانع از رشد میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا می‌شود، به‌طوری که مصرف روزانه فرآورده‌های پروبیوتیکی حاوی لاکتوباسیلوس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس بیماری‌زایی به میزان ۱۹ درصد در افراد کاهش می‌یابد. زخم‌های روده در پستانداران اغلب به عنوان منشا پیش‌نئوپلاستی در نظر گرفته می‌شوند. ACF (Aberrant Crypt Foci) یکی از زخم‌های پیش‌نئوپلازی است و به‌طور کلی شامل حفره‌های بزرگ و ضخیم می‌باشد. حفره نابجا ممکن است به تنهایی یا به شکل گروهی از حفره‌های نابجای متمرکز ظاهر شوند و این حفره‌ها به سمت پولیپ (توده‌های کوچکی است که در روده بزرگ یا راست روده ظاهر می‌شود) و در نهایت تومور پیشرفت می‌کنند. تجویز خوراکی باکتری‌های اسیدلاکتیک

سلول‌های بی‌ثبات از نظر ژنومیک از طریق آپوپتوز یک فرایند تنظیمی مهم در برابر سرطانی شدن سلول‌ها است. همان گروه از دانشمندان گزارش کرده‌اند که ترکیب RS و *B. lactis* به‌طور چشمگیری سلول‌ها را در برابر تصویرگیری سرطان کلورکتال در مدل *rat-azoxymethane* حفاظت می‌نماید (۱۸). تعدادی از سویه‌های پروبیوتیک گزارش شده‌اند که سرطان‌های خونی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. *Lactobacillus reuteri* آپوپتوز القاء شده توسط TNF (Tumor necrosis factor mitogen) MAPK انسانی را که از طریق تعدیل پیام‌رسانی (activated protein kinase) NF-KB و (Bcl-2, Bcl-xL) و کاهش پروتئین‌هایی که تکثیر سلولی یا مهار آپوپتوز (Chiu نشان داده است که فاکتورهای محلول باکتریایی (LactS) ترشح شده توسط *Lactobacillus casei rhamnosus* آپوپتوز رده سلولی لوسمی مونوسیتانسانی (THP-1) را القاء می‌کند (۲۰). بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی میزان بیان NF-KB و MAPK در کشت همجوار باکتری *Thermophilus Streptococcus* با سلول‌های سرطانی کولون HT29 است.

روش کار

مطالعه حاضر در مرکز تحقیقات ریز فناوری دارویی علوم پزشکی تبریز، در سال ۱۳۹۶ انجام شده است. رده سلولی HT29 از بانک سلولی پاستور تهیه و باکتری از مرکز کلکسیون قارچ‌ها و باکتری‌های صنعتی ایران تهیه شد. سلول‌ها در داخل فلاسک حاوی ۹۰ سی‌سی محیط کشت RPMI1640 غنی شده با ۱۰ درصد سرم جنین گاو، ۱۰۰ ماکرولیت آنتی‌بیوتیک (penicillin 0.1 µg/µL and streptomycin 0.1 µg/µL) در انکوباتور در شرایط دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و دی‌اکسیدکربن ۵ درصد کشت داده شدند. بعد از یک شبانه‌روز، محیط کشت سلول‌ها دور ریخته شد و با PBS (Phosphate Buffered Saline) شستشو داده و محیط کشت تازه به آن افزوده و دوباره در انکوباتور قرار گرفته، بعد از ۴۸ ساعت سلول‌ها پاساژ داده شدند به این تصویر که درون هود لامینار محیط کشت تخلیه و با PBS خوب شستشو داده شد و سپس با تریپسین X۱ اقدام به جداسازی سلول‌ها از دیواره فلاسک شد. جهت عملکرد مناسب تریپسین بهتر است فلاسک کشت سلولی حاوی تریپسین به مدت ۳ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شود. در صورت جدا شدن اکثر سلول‌ها فوراً فلاسک به زیر هود منتقل شد و با محیط کشت تازه رقیق شد. بنابراین با محیط کشت، تریپسین خنثی نموده و با پیپت به آرامی تنظیم شد تا سوسپانسیون

(بیفیدو باکتری‌ها و لاکتوباسیلوس‌ها) می‌تواند از پیدایش زخم‌های پیش‌نئوپلازی ذکر شده پیشگیری کند. بر طبق تعریف رایج و مورد قبول سازمان بهداشت جهانی و سازمان غذا و کشاورزی آمریکا، پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که وقتی به مقدار کافی به بدن برسند، دارای خواص سلامت‌بخشی برای میزبان خود هستند. همچنین در زمینه درمان بیماری التهاب روده‌ای توسط پروبیوتیک‌ها نتایج امیدبخشی حاصل شده است. علاوه بر تنظیم هومئوستازی اپیتلیال روده و پاسخ‌های ایمنی، برخی پروبیوتیک‌ها توسط محققین گزارش شده‌اند که مکانیسم‌های ضدسرطانی را فعال می‌کنند (۱۰). Altonsy و همکاران القاء مسیر میتوکندریایی آپوپتوز در سلول‌های کارسینومای کولونی انسان با استفاده از پروبیوتیک‌های مثل *Lactobacillus rhamnosus*، *Bifidobacterium lactis*، را گزارش داده‌اند (۱۱). نتایج بدست آمده توسط Baldwin و همکاران نشان می‌دهد که *Lactobacillus casei* و *Lactobacillus acidophilus* آپوپتوز ۵-فلوروئوراسیل را در رده سلولی کارسینومای کلورکتال LS513 افزایش دهند، بنابراین پیشنهاد شده است که از این پروبیوتیک‌ها به عنوان ادجوانت در شیمی‌درمانی ممکن است استفاده شود (۱۲). اما هنوز روشن نیست که آیا پروبیوتیک‌ها توانایی مشابه در تحت تاثیر قرار دادن آپوپتوز در سلول‌های کولون نرمال انسانی را دارند *Propionibacterium freudenreichii* مرگ سلولی را در رده‌های سلول‌های سرطانی معده و کولون انسانی، از طرق ترشح اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در محیط کشت القاء می‌کند (۱۳). همچنین این پروبیوتیک فعالیت سیتوتوکسیکی داروی camptothecin در زمینه شیمی‌درمانی سرطان معده را افزایش داده است و یا ممکن است از آن به عنوان پروبیوتیک تخمیر کننده شیر برای جلوگیری از سرطان معده بهره جست (۱۴). در مطالعه دیگری گزارش شده است که EPS (exopolysaccharides) پروبیوتیک *Lactobacillus acidophilus* در مرگ سلول‌های سرطانی کولون از طریق اتوفازی درگیرند (۱۵). پیشنهاد شده است که سمیوتیک در واقع مخلوطی از پروبیوتیک و پری‌بیوتیک (محصول تخمیری میکروب‌ها) ممکن است بسیار موثرتر از تنها پروبیوتیک و یا تنها پری‌بیوتیک در پیشگیری از سرطان‌های کلورکتال باشد (۱۶). نشان داده شده است که ترکیبی از پروبیوتیک (resistant starch, RS و *Bifidobacterium lactis*) به طور چشمگیری پاسخ آپوپتوتیک به یک کارسینوژن genotoxic را در distal colon موش‌های صحرایی در یک بازه زمانی کوتاه بعد از مواجهه با کارسینوژن تسهیل می‌نماید. این تاثیر با استفاده از RS ترکیب شده با *L. acidophilus* مشاهده نشده است (۱۷). مرگ

برابر است با 8×10^9 سلول در هر میلی‌لیتر است. این میزان برای OD2 برابر است با $1/6 \times 10^9$ سلول در هر میلی‌لیتر، برای OD1.5 برابر است با $1/2 \times 10^9$ سلول در هر میلی‌لیتر و برای OD.5 می‌شود 4×10^8 سلول در هر میلی‌لیتر. پس از هر زمان انکوباسیون محیط داخل چاهک‌ها دور ریخته شده و هر خانه با ۲۰۰ میکرولیتر محیط تازه و ۵۰ میکرولیتر محلول MTT (۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر حل شده در PBS) جایگزین می‌شود. سلول تیمار نشده با باکتری به عنوان کنترل به کار برده شدند. سپس پلیت‌ها به مدت ۴ ساعت دیگر در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در تاریکی انکوبه شدند. پس از آن، محلول MTT با ۲۰۰ میکرولیتر DMSO به همراه ۲۵ میکرولیتر بافر سورنسون (گالیسین ۰/۱ M، NaCl ۰/۱ M) دارای pH 10.5 بهینه شده با NaOH (۱) جایگزین گردید. سپس پلیت‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد شیک (shake) گردیدند. سرانجام تراکم نوری (OD) در طول موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه الیزا ریدر خوانده شد. زیست‌پذیری

سلولی نسبی به صورت $100 \times \frac{\text{نمونه } A_{570}}{\text{کنترل } A_{570}}$ محاسبه گردید. کل آزمایش به صورت سه تکرار انجام شد (۲۲). به منظور استخراج RNA، سلول‌ها توسط تریزول لیز شدند. به طور خلاصه، ابتدا سلول‌های تیمار شده با باکتری تحت تأثیر بافر تریزول لیز شدند. لیزات سلولی حاصله به داخل میکروتیوب‌های DNase/RNase-free منتقل شدند و ۵ دقیقه در دمای محیط انکوبه شدند. سپس ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به میکروتیوب اضافه شد و در دور ۱۲۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. در مرحله بعد مایع رویی دور ریخته شد و به آن ایزوپروپانول ۷۰٪ اضافه شد. سپس تیوب‌ها به مدت یک شبانه‌روز در دمایی ۷۰- نگهداری شده، در روز بعد تیوب‌ها را به مدت ۱۰ دقیقه و در دور ۱۲۰۰۰ rpm دور سانتریفیوژ کرده و سپس مایع رویی دور ریخته شد رسوب در دمای محیط خشک گردید. در انتها رسوب حاصل در ۲۵ میکرولیتر آب تیمار شده با DEPC حل گردید. مقدار RNA استخراج شده به روش نوری و با استفاده از دستگاه NanoDrop (Wilmington, DE, USA) اندازه‌گیری و کیفیت RNA حاصله با روش الکتروفورز روی ژل مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه RNA بعداً برای سنتز cDNA مورد استفاده قرار گرفت. به منظور بررسی کیفیت RNAهای استخراج شده، ۵ نمونه به صورت راندوم بر روی ژل آگارز، الکتروفورز شدند. بدین منظور ابتدا ژل ۲٪ ساخته شد و نمونه‌ها پس از بسته شدن ژل بر روی ژل لود شدند و به مدت ۱ ساعت در ولتاژ ۸۰ V الکتروفورز شدند. جهت اندازه‌گیری میزان تغییرات بیان ژن به روش Real-time PCR

سلولی یکنواختی به دست آید. سپس با شمارش سلول‌ها و با توجه به محاسبات مربوط به seeding density مورد نظر برای انجام آزمایشات، مقدار مورد نیاز از سوسپانسیون سلولی توسط محیط کشت کامل به حجم مورد نظر رسید و بعد از بررسی فلاسک مورد نظر توسط میکروسکوپ، در انکوباتور قرار گرفت (۲۱). در این مرحله، سلول‌ها را با تریپان‌بلو رنگ‌آمیزی شد. غشاء سلول‌های مرده می‌توانند توسط تریپان‌بلو (Trypan blue) به رنگ آبی تیره رنگ شوند و اما سلول‌های زنده در برابر نفوذ این ماده به داخل غشاء سلولی مقاومت از خود نشان می‌دهد. ۱۰۰ ماکرولیتر از محلول یکنواخت حاوی سلول‌ها داخل تیوب ۲ سی‌سی ریخته شد و به مقدار برابر یعنی ۱۰۰ ماکرولیتر تریپان‌بلو افزوده و به خوبی مخلوط گردید. بعد با استفاده از لام نئوبار شمارش سلولی انجام شد. بعد میانگین بدست آمده ضربدر 10^4 و ضرب رقت شد که در این صورت تعداد سلول‌ها در یک میلی‌متر محلول بدست آمد. برای تهیه سوپرناتانت باکتری‌ها، باکتری‌های ترموفیلوس در محیط کشت مایع MRS (De Man, Rogosa and Sharpe agar) کشت داده شدند و جهت کشت بهینه در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. مقدار ۶۸ گرم از پودر آماده محیط در یک لیتر آب مقطر حل کرده و سپس محیط مورد نظر را توسط دستگاه اتوکلاو در دمای ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۲۰ دقیقه استریل شد. جهت نگهداری از باکتری‌های ترموفیلوس از آن‌ها استوک تهیه گردید و در فریز ۸۰- نگهداری شدند. آزمایش MTT که یک روش رنگ‌سنجی است که بر اساس احیا شدن و شکسته شدن کریستال‌های زرد رنگ تترازولیوم با فرمول شیمیایی، ۳-(۴،۵-dimethylthiazol-2-yl)-2،۵-diphenyltetrazolium bromide به وسیله آنزیم سوکسینات دهیدروژناز و تشکیل کریستال‌های آبی انجام می‌شود. در این روش برخلاف سایر روش‌ها مراحل شستشو و هاروست کردن سلول که اغلب باعث از دست رفتن تعدادی از سلول‌ها می‌شوند، حذف شده‌اند و تمام مراحل آزمایش از ابتدای کشت سلولی تا قرائت نتایج با فتومتر در یک میکروپلیت انجام می‌شوند لذا تکرارپذیری، دقت و حساسیت آزمایش بالا است ابتدا تعداد مناسبی از سلول‌هایی HT29 در هر یک از چاهک‌ها کشت داده می‌شوند (۱۲۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ سلول در هر چاهک) بعد از ۲۴ ساعت چاهک‌ها کنترل شده و مقدار مناسبی از باکتری ترموفیلوس زنده به چاهک‌ها افزوده می‌شود به چاهک‌ها ۴ نوع OD مختلف باکتری افزوده می‌شود ۰/۵، ۱، ۱/۵ و پلیت‌ها به مدت ۲، ۶ ساعت جهت تأثیر باکتری‌ها انکوبه می‌شوند. OD باکتری‌ها در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری شده است میزان باکتری در OD1

آزمون‌ها زمانی معنی‌دار در نظر گرفته شدند که مقدار P کمتر از ۰/۰۵ بود. و سپس نسبت بیان هر ژن نسبت به ژن رفرنس محاسبه شد. فرمول محاسبات به شرح ذیل است:

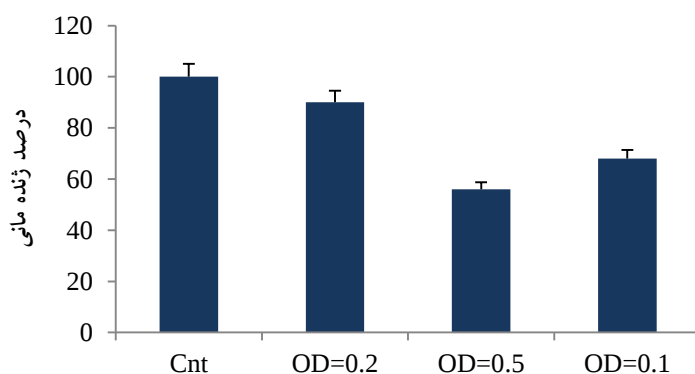
$$\text{ratio} = \frac{(E_{\text{target}})^{\Delta\text{CP}_{\text{target}}(\text{control} - \text{sample})}}{(E_{\text{ref}})^{\Delta\text{CP}_{\text{ref}}(\text{control} - \text{sample})}}$$

یافته‌ها

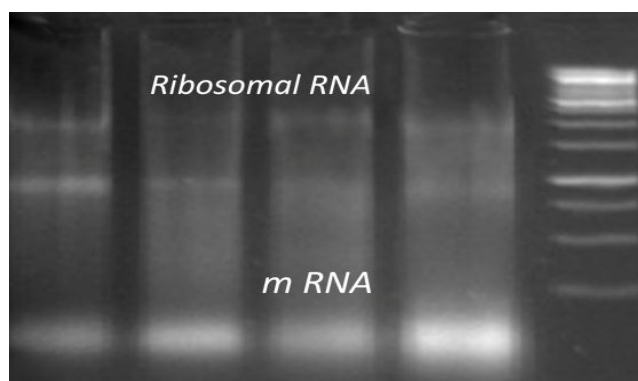
برای بررسی اثر سیتوتوکسیک باکتری ترموفیلوس و یافتن IC50 در سلول‌های KB تست MTT انجام گرفت، این تست سه بار برای هریک از سلول‌ها تکرار شد. نتایج حاصل از آزمون MTT برحسب OD مختلف باکتری به صورت نمودار خطی (۱) به دست آمد. نتایج در تصویر و نمودارهای زیر نشان داده شد. نتایج نشان داد که IC50 در سلول HT29 برای ۴ ساعت در حالت باکتری زنده در OD1، برای ۴ ساعت می‌باشد.

جهت سنجش صحت کیفیت RNA استخراج شده که جهت ریل‌تایم مورد استفاده است، از طریق الکتروفورز کیفیت آن را مورد ارزیابی قرار می‌دهیم. در این مرحله بعد از استخراج RNA تعداد ۵ نمونه به صورت رندوم برای آن‌ها در ژل ۲٪ الکتروفورز می‌گذاریم و سپس نمونه‌ها را در زیر نور UV در دستگاه ژل‌داک مشاهده می‌کنیم. تصویر زیر نتیجه این الکتروفورز را نشان می‌دهد (به علت استخراج کم RNA متراکم $10^3 \mu$ الکتروفورز شد). همانطور که در تصویر نشان داده شده است غلظت OD=۰/۵ بیشترین کشندگی در ۴ ساعت را دارد که برای مطالعات مولکولی این غلظت مورد استفاده قرار گرفت ($P=0/04$).

بایستی از نمونه DNA استفاده شود. بدین منظور می‌بایست از روی نمونه RNA استخراج شده cDNA سنتز شود. RNA توسط آنزیم رونوشت بردار معکوس reverse transcriptase به cDNA تبدیل می‌شود. برای این منظور از آنزیم M-MLV Reverse Transcriptase ساخت شرکت Thermo Fisher استفاده شد. دستگاهی که برای انجام Real time از آن استفاده شد (Corbett 6000) می‌باشد. محاسبه‌ی سیکل آستانه (CT) برای هر نمونه انجام شد. میزان بیان در هر نمونه برای ژن‌های NF- κ B، MAPK14، GAPDH با استفاده از مقدارهای CT محاسبه شد. بیان ژن نسبت به بیان ژن GAPDH اندازه گرفته و در واقع نرمالیزه شد. مقادیر نرمالیزه (واحد نسبی) توسط کالبراتور داخلی (نمونه‌های کنترل هر آزمایش) استانداردسازی شدند. مقدار تغییر یافته بیان ژن MAPK14، NF- κ B در نمونه‌های تیمار شده نسبت به نمونه‌ی کنترل که به وسیله‌ی میزان بیان ژن GAPDH نرمالیزه شده است، با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ محاسبه شد (۲۳). پرایمر مورد استفاده توسط نرم‌افزار oligo 5 طراحی شد و سپس توسط وبسایت NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) BLAST شدند که اطلاعات آن‌ها در جدول ذیل موجود است. تمام پرایمرها توسط شرکت تکاپوزیست سنتز شدند. در مورد نتایج به دست آمده برای میزان بیان ژن‌ها، ابتدا CT های به دست آمده برای هر ژن توسط فرمول $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ محاسبه گردید. سپس، میانگین (سه بار تکرار) نتایج به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS در هر گروه محاسبه شد و سپس توزیع نرمال بودن نتایج توسط آزمون Shapiro Wilks بررسی گردید. برای تجزیه داده‌ها از آزمون آماری تجزیه واریانس یک طرفه استفاده شد و برای مقایسه میانگین گروه‌ها از آزمون حداقل اختلاف معنی‌دار (LSD) استفاده گردید.

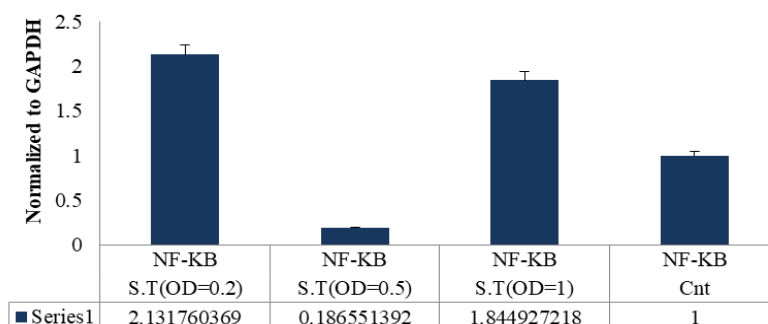


نمودار ۱: نتیجه آزمایش MTT به منظور تعیین غلظتی از باکتری همجوار شده که ۵۰ درصد سلول‌ها را کشته باشد.

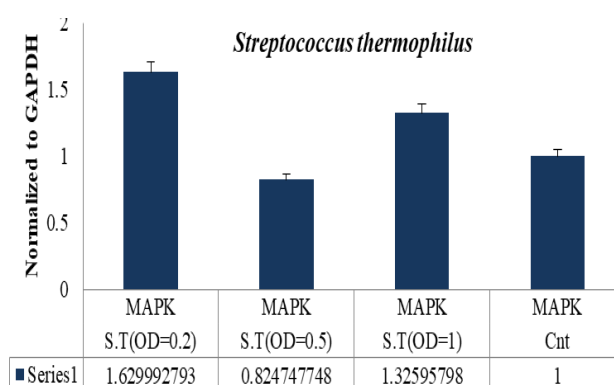


تصویر: نمونه استخراج RNA از نمونه‌های کنترل (Cnt) و نمونه‌های تیمار شده با باکتری ترموفیلوس لدر برای تایید الکتروفورز و ساینز مارکر موجود bp ۱۰۰ می‌باشد.

Streptococcus thermophilus



نمودار ۲: میزان بیان NF-KB در سلول‌های سرطانی تحت تأثیر غلظت‌های مختلف ترموفیلوس کشته شده. به صورت تکی به مدت ۴ ساعت تیمار شدند و میزان تغییرات بیان ژن به روش Real time PCR مورد سنجش قرار گرفت. و با فرمول ($2^{-\Delta\Delta CT}$) محاسبه شد. (اعداد بدست آمده میانگین ۳ بار تکرار می‌باشند). همه CTها نسبت به ژن GAPDH نرمالایز شده است. همان‌گونه که در نمودار نشان داده شده است، باکتری ترموفیلوس در OD برابر با ۰/۵ باعث بیشترین، کاهش مهار بیان ژن NF-KB شده است ($P=0.001$).



نمودار ۳: میزان بیان MAPK در سلول‌های سرطانی تحت تأثیر غلظت‌های مختلف ترموفیلوس کشته شده. به صورت تکی به مدت ۴ ساعت تیمار شدند و میزان تغییرات بیان ژن به روش Real time PCR مورد سنجش قرار گرفت. و با فرمول ($2^{-\Delta\Delta CT}$) محاسبه شد. (اعداد بدست آمده میانگین ۳ بار تکرار می‌باشند). همه CTها نسبت به ژن GAPDH نرمالایز شده است. همان‌گونه که در نمودار نشان داده شده است، باکتری ترموفیلوس در OD برابر با ۰/۵ باعث بیشترین، کاهش مهار بیان ژن MAPK شده است ($P=0.003$).

بحث

پروبیوتیک‌ها، قرن‌هاست که به‌عنوان اجزای طبیعی برای غذاهای بهبود دهنده‌ی سلامت استفاده می‌شوند. نقش مثبت عده‌ای از باکتری‌ها در مبحث سلامت برای اولین بار توسط یک دانشمند روسی معروف به پدر ایمن‌شناسی نوین و برنده جایزه نوبل، به نام مچنیکوف، در اوایل قرن بیستم مطرح گردیده است. او معتقد بود که این امکان وجود دارد که فلور میکروبی روده را با تجویز میکروب‌های شناخته شده‌ی مفید در مقابل میکروب‌های مضر، تقویت و مورد حمایت قرار داد. با وجود این‌که نشان داده شده است پروبیوتیک‌ها با تقویت سیستم ایمنی می‌توانند بر رشد سلول‌های سرطانی تأثیر بذارند و نیز به‌صورت مستقیم این سلول‌ها را مهار می‌کنند اما هیچ مسیر مولکولی مشخصی برای این تشخیص داده نشده است. از جمله ژن‌های دخیل در مهار یا رشد سلول‌های سرطانی *NF-kB* و نیز *MAPK* می‌باشند (۱۰). یکی از چهارمین سرطان‌های دنیا سرطان کلورکتال است که مشخصه اصلی تمامی سرطان‌ها مقاومت دارویی است بنابراین عواملی که سلول را به سمت آپوپتوز هدایت کنند می‌تواند به عنوان عوامل ضد سرطان مطرح شوند. مطالعات مختلفی پیرامون اثرات ضدسرطانی باکتری‌های پروبیوتیک و فراورده‌های حاصل از این باکتری‌ها صورت گرفته است این فعالیت مختص باکتری بوده از یک سویه به سویه دیگر این تأثیر متفاوت است (۲۰). در مطالعه حاضر، نتایج نشان داده که *IC50* در سلول *HT-29* برای ۴ ساعت در حالت باکتری زنده در *OD1* برای ۴ ساعت می‌باشد و برای مطالعات مولکولی این غلظت مورد استفاده قرار گرفت (نمودار ۱). همجواری باکتری با سلول‌های سرطانی، سبب کاهش بیان ژن *NF-KB* و بنابراین باعث از بین بردن سلول‌های سرطانی شده است. از طرف دیگر باکتری سبب افزایش بیان پروتئین *MAPK14* شده است (نمودارهای ۲ و ۳) که یکی از پروتئین‌های آپوپتوتیک می‌باشد که نتایج هم‌راستا با نتایج Choi (۲۳) می‌باشد. مطالعه انجام شده توسط Taverniti و همکاران نشان داد که سویه‌های *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum* سبب کاهش درصد بقای رده سلول‌های سرطانی *HT-29* می‌شوند و در این فرایند اجزای مختلف باکتری از جمله دیواره سلولی، پپتیدوگلیکان، سیتوپلاسم و حتی خود باکتری کشته شده می‌تواند اثرات مهاری بر این رده سلولی داشته باشند و بیشترین تأثیر را به باکتری کشته شده نسبت می‌دهند (۲۵). مطالعه Baba و همکاران نشان داد که سلول لاکتوباسیلوس کشته شده توسط حرارت، تأثیر مهاری بر بقای سلول‌های سرطانی روده و سینه داشت (۲۶). مطالعه دیگر صورت گرفته توسط Baldwin و همکاران نشان دادند که لاکتوباسیلوس / اسیدوفیلوس و

لاکتوباسیلوس کازنی می‌توانند سبب افزایش القای آپوپتوز در رده سلولی کارسینوما‌ی LS315 شوند و می‌توانند به عنوان ادجوانت با شیمی‌درمانی بکار گرفته شود (۲۷). بنابراین می‌توان گفت که باکتری‌های کشته شده و سوپرناتانت آن‌ها در مقایسه با سلول‌های زنده نیز می‌توانند اثرات ضدسرطانی داشته باشند که یکی از مکانیسم‌ها کاهش نفوذپذیری روده است (۲۸). شواهد نشان می‌دهد که تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مثل پروپیونیک اسید، استیک اسید و بوتیریک اسید مکانیسم مهم و مفید دیگری است که توسط پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها تولید می‌شوند به طوری که بوتیرات سبب ممانعت از تکثیر سلول‌های سرطانی شده و آپوپتوز را القا می‌کند (۲۹). Mair و همکاران نشان دادند که تجویز ۴ هفته‌ای مخلوط پروبیوتیک‌ها (*Enterococcus faecium*, *Lactobacillus salivarius*, *L. reuteri* و *Bifidobacterium thermophilum*) سبب افزایش بیان *TGF-β* و *CDK-4* و *NF-kB* در کلون گردید (۳۰). پروبیوتیک‌ها عملکرد خود را از طریق برهم کنش با سلول‌های روده انجام می‌دهند و با این برهم کنش سیستم ایمنی روده را با تأثیر بر بیان ژن این سلول‌ها، تنظیم می‌کنند. عملکرد آن‌ها بستگی به سویه باکتری دارد، و عمدتاً پاسخ قابل تحملی را به آنتی‌ژن‌های خارجی با برهم کنش با گیرنده‌های شبه *Toll* (TLR: Toll-like receptor) و کاهش بیان *NF-kB* و سیتوکاین‌های پیش‌التهابی القا می‌کند (۳۱).

نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری که از این تحقیق بدست آمد نشان داد که باکتری‌های / استرپتوکوکوس ترموفیلوس میزان بیان ژن‌های *NF-KB* را به شدت کاهش می‌دهد و باعث آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌گردد. این تغییرات در بیان این ژن در جهت کشانده شدن سلول‌های سرطانی به سمت آپوپتوز بود از باکتری‌های / استرپتوکوکوس ترموفیلوس می‌توان جهت ایجاد یک راهکار نوین درمانی با تأثیر بالا، عوارض جانبی پایین، بی‌خطر از نظر بیولوژیکی و هزینه کمتر باشد.

قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب صمیمانه سپاسگزاری می‌شود و تمامی کسانی که در طول اجرای این پژوهش مرا را یاری کردند تقدیر و تشکر می‌نمایم. شایان ذکر است که این مقاله حاصل

منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی صورت نپذیرفته است.

مشارکت مولفان

م.ب. چ. ا.، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشت.

منافع متقابل

منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله وجود ندارد.

پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مهدیه بهروز سرند با کد پایان نامه ۱۴۴۳۰۵۱۳۹۵۲۰۰۲، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب می باشد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به صورت *in vitro* می باشد.

References

- Olsson M, Zhivotovsky B. Caspases and cancer. *Cell Death Differ* 2011; **18**(9): 1441-1449. doi: 10.1038/cdd.2011.30
- John S K, George S, Primrose J N, Fozard J B. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorec Disease* 2011; **13**: 17-25. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02221.x
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): 359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- Lombardi L, Morelli F, Cinieri S, Santini D, Silvestris N, Fazio N, et al. Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go. *Cancer Treat Rev* 2010; **36** suppl 3: S34-41. doi: 10.1016/s0305-7372(10)70018-9
- Lucas A S, O'Neil B H, Goldberg R M. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011; **10**: 238-244. doi: 10.1016/j.clcc.2011.06.012
- O'Leary D P, Bhatt L F, Woolley J R, Gough D H, Wang J G, Cotter T, et al. TLR-4 Signalling Accelerates Colon Cancer Cell Adhesion via NF-κB Mediated Transcriptional Up-Regulation of Nox-1. *Plos One* 2012; **7**(10): 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0044176
- Oblak A, Jerala R. Toll-Like Receptor 4 Activation in Cancer Progression and Therapy. *Clin Dev Immunol* 2011; **2011**: 1-12. doi: 10.1155/2011/609579
- Haggard F, Boushey R. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival rates and risk factors. *J Med Sci* 2009; **22**(4): 191-197. doi: 10.1055/s-0029-1242458
- Vijayababu M, Radhakrishnan P K, Young G, Ramalingam R, Jagadish B, Eugene A, et al. "pTyr421 Cortactin Is Overexpressed in Colon Cancer and Is Dephosphorylated by Curcumin: Involvement of Non-Receptor Type 1 Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN1). *Plos One* 2014; **9**(1): 1-13.
- Diep C B, Kleivi K, Ribeiro F R, Teixeira M R, Lindgjaerde O C, Lothe R A. The order of genetic events associated with colorectal cancer progression inferred from meta-analysis of copy number changes. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2006; **45**(1): 31-41. doi: 10.1002/gcc.20261
- Altonsy M O, Andrews S C, Tuohy K M. Differential induction of apoptosis in human colonic carcinoma cells (Caco-2) by Atopobium, and commensal, probiotic and enteropathogenic bacteria: mediation by the mitochondrial pathway. *Int J Food Microbiol* 2010; **137**(2-3): 190-203. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.11.015
- Baldwin C, Millette M, Oth D T, Ruiz M, Luquet F-M, Lacroix M. Probiotic Lactobacillus Acidophilus and L. Casei Mix Sensitize Colorectal Tumoral Cells to 5-Fluorouracil-Induced Apoptosis. *Nutr Cancer* 2010; **62**(3): 371-378. doi: 10.1080/01635580903407197.
- Jan G, Belzacq A S, Haouzi D, Rouault A, Métiévier D, Kroemer G, et al. Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death Differ* 2002; **9**(2): 179-188. doi: 10.1038/sj.cdd.4400935
- Cousin F, Jouan-Lanhouet S, Dimanche-Boitrel M-T, Corcos L, Jan G. MILK fermented by propionibacterium fredenreichii induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *Plos one* 2012; **9**: 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0031892
- Im Y, Oh S, Yun H S, Oh S, Kim S H. "Cell-bound exopolysaccharide from probiotic bacteria induces autophagic cell death of tumour cells. *Lett Appl Microbiol* 2010; **51**(2): 123-130. doi: 10.1111/j.1472-765X.2010.02859.x.
- Roberfroid M B. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br J Nutr* 1998; **80**: S197-202. doi: 10.1146/annurev.nutr.18.1.117
- Leu R K, Hu Y, Brown I L, Woodman R J, Young G P. Synbiotic intervention of Bifidobacterium lactis and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis* 2010; **31**(2): 246-251. doi: 10.1093/carcin/bgp197.
- Leu R L, Brown L, Hu Y R, Bird A, Jackson M, et al. "A Synbiotic Combination of Resistant Starch and Bifidobacterium lactis Facilitates Apoptotic Deletion of Carcinogen-Damaged Cells in Rat Colon1. *J Nutr* 2005; **135**: 996-1001. doi: 10.1093/jn/135.5.996
- Iyer C, Kusters A, Sethi G B, Kunnumakkara A, Aggarwal B, Versalovic J. "Probiotic lactobacillus

- reuteri promotes tnfr-induced apoptosis in human myeloid leukemia derived clls by modulation of nf-kappab and mapk signaling. *Cell Microbial* 2008; **10**: 1442-1452. doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01137.x
20. Chiu Y H, Hsieh Y J, Liao K W, Peng K C. Preferential promotion of apoptosis of monocytes by *Lactobacillus casei rhamnosus* soluble factors. *Clin Nutr* 2010; **29**(1): 131-140. doi: 10.1016/j.clnu.2009.07.004.
21. Oliver M H, Harrison N K, Bishop J E, Cole P J, Laurent G J. A rapid and convenient assay for counting cells cultured in microwell plates: application for assessment of growth factors. *J Cell Sci* 1989; **92**: 513-518.
22. Javidnia K, Miri R, Amirghofran Z, Jafari A, Amoozegar Z. Cytotoxicity and antimicrobial assessment of *Euphoria hebecarpa*. *Iran j Pharm Res* 2004; **3**(2): 75-82. doi: 10.1016/s0378-4274(03)90322-5
23. Pfaffl M W. Livestock Transcriptomics: Quantitative mRNA Analytics in Molecular Endocrinology and Physiology 2003. Available online: <http://www.gene-quantification.de/habilitation.html> (accessed on 15 October 2011).
24. Choi S S, Kim Y, Han K S, You S, Oh S, Kim SH. Effects of *Lactobacillus* strains on cancer cell proliferation and oxidative stress in vitro. *Lett Appl Microbiol* 2006; **42**(5): 452-458. doi: 10.1111/j.1472-765x.2006.01913.x
25. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability. *J Genes Nutr* 2011; **6**(3): 261-274. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x
26. Baba A S, Najarian A, Shori B, Lit K.W, Keng G A. Viability of Lactic Acid Bacteria, Antioxidant Activity and In Vitro Inhibition of Angiotensin-I-Converting Enzyme of *Lycium barbarum* Yogurt. *AJSE* 2004; **39**(7): 5355-5362. doi: 10.1007/s13369-014-1127-2
27. Baldwin C, Millette M, Oth D, Ruiz M T, Luquet F M, Lacroix M. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutr and Cancer* 2010; **62**(3): 371-378. doi: 10.1080/01635580903407197
28. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, Curigliano V, Santoro L, Di Nicuolo F, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *J Dig* 2004; **69**(4): 225-228. doi: 10.1159/000079152
29. Baricault L, Denariatz G, Houri J J, Bouley C, Sapin C, Trugnan G. Use of HT-29, a cultured human colon cancer cell line, to study the effect of fermented milks on colon cancer cell growth and differentiation. *J Carcinog* 1995; **16**(2): 245-252. doi: 10.1093/carcin/16.2.245
30. Mair C, Plitzner C, Pfaffl M W, Schedle K, Meyer H H, Windisch W. Inulin and probiotics in newly weaned piglets: effects on intestinal morphology, mRNA expression levels of inflammatory marker genes and haematology. *Arch Anim Nutr* 2010; **64**: 304-321. doi: 10.1080/1745039X.2010.492137
31. Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J Gastroenterol* 2014; **20**(42): 15632-15649.

Original Article

Adiponectin and insulin resistance index response to six weeks of resistance training with different exercise order in overweight women

Roonak Tabei¹, Fariba Fallahi^{1*}, Dariush Sheikholeslami Vatani²

¹ University of Kurdistan, Sanandaj, Iran,

² Department of Physical Education & Sport Sciences, School of Education and Psychology, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

*Corresponding author; E-mail: falahfariba@yahoo.com,

Received: 14 November 2017 Accepted: 19 December 2017 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):25-32

Abstract

Background: The aim of present study was to investigate the effects of six weeks resistance training with different order on serum adiponectin and insulin resistance index in overweight women.

Methods: 31 overweight women with average age of $22/35 \pm 2/35$ years and with BMI= $27/74 \pm 2/47$ kg/m² were selected and randomly divided into three groups: the experimental group 1 (N = 10), the experimental group 2 (N = 11) and the control group (N = 10). The experimental group one performed exercises from large to small muscles and experimental group two, performed exercises from small to large muscles. The training program was performed three times a week and each session included three sets with 12 repetitions and intensity of 50-60% 1RM. The rest time between the stations was three minutes and the rest time between each set was two minutes. The control group did not have activity during these six weeks. Blood sampling was performed in two stages 24 hours before the start of the protocol and again 20 hours after the completion of the course, with completely similar conditions and followed by 12-14 hours of fasting.

Results: By using repeated ANOVA, results showed that adiponectin did not change significantly in any of the experimental groups ($p = 0/99$). Insulin resistance index decreased significantly in two experimental groups and the type of resistance training did not effect this index ($P = 0/15$).

Conclusion: Resistance training program and so changing the sequence of performance of resistance exercise – none of them – do not have any effect on adiponectin and insulin resistance index.

Keyword: Adiponectin, Insulin Resistance, Exercise order, Overweight

How to cite this article: Tabei R, Fallahi F, Sheikholeslami Vatani D. [Adiponectin and insulin resistance index response to six weeks of resistance training with different exercise order in overweight women]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):25-32. Persian.

مقاله پژوهشی

پاسخ آدیپونکتین و شاخص مقاومت به انسولین به شش هفته تمرین مقاومتی با ارائه‌های گوناگون در زنان دارای اضافه وزن

روناک تابعی^۱، فریبا فلاحی^{۱*}، داریوش شیخ الاسلامی وطنی^۲

^۱ دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

^۲ دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران
*نویسنده رابط؛ ایمیل: falahfariba@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۸/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۸ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۳۲-۲۵

چکیده

زمینه: پژوهش حاضر به منظور بررسی تاثیر ارائه فعالیت مقاومتی شش هفته‌ای بر آدیپونکتین سرم و شاخص مقاومت به انسولین در دختران دارای اضافه وزن انجام گرفت.

روش کار: ۳۱ دختر دارای اضافه وزن با میانگین سنی $22/35 \pm 2/35$ سال و با $BMI = 27/74 \pm 2/47$ کیلوگرم بر مترمربع انتخاب و به صورت تصادفی در سه گروه: تجربی یک ($N=10$)، تجربی دو ($N=11$)، گروه کنترل ($N=10$) قرار گرفتند. گروه تجربی یک، تمرینات را از گروه عضلات بزرگ به کوچک و گروه تجربی دو، تمرینات را از عضلات کوچک به بزرگ اجرا نمودند. برنامه تمرینی سه بار در هفته و هر جلسه شامل سه ست با ۱۲ تکرار و شدت ۵۰-۶۰٪ یک تکرار بیشینه اجرا شد. زمان استراحت بین ایستگاه‌ها، سه دقیقه و زمان استراحت بین هر ست دو دقیقه بود. گروه کنترل در طی این شش هفته فعالیت نداشتند. خون‌گیری در دو مرحله ۲۴ ساعت قبل از شروع پروتکل و مجدداً ۲۰ ساعت بعد از اتمام دوره، با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی انجام گرفت.

یافته‌ها: با استفاده از آزمون آنوای تکراری، نتایج نشان داد که آدیپونکتین در هیچ یک از گروه‌های تجربی تغییر معناداری نداشت ($P=0/99$). شاخص مقاومت به انسولین در دو گروه تجربی کاهش معنی‌داری یافت و نوع ارائه تمرین مقاومتی تأثیری بر این شاخص نداشت ($P=0/15$). نتیجه‌گیری: در کل نتایج نشان داد که برنامه‌های تمرینی مقاومتی و تغییر ارائه‌های آن تأثیری بر آدیپونکتین و شاخص مقاومت به انسولین ندارد.

کلید واژه‌ها: آدیپونکتین، مقاومت به انسولین، ترتیب ارائه تمرین، اضافه وزن

نحوه استناد به این مقاله: تابعی، ر، فلاحی، ف، شیخ الاسلامی وطنی، د. پاسخ آدیپونکتین و شاخص مقاومت به انسولین به شش هفته تمرین مقاومتی با ارائه‌های گوناگون در زنان دارای اضافه وزن. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۳۲-۲۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

یکی از عملکردهای آشکار بافت چربی، ذخیره انرژی برای استفاده طولانی مدت بوده است. اما امروزه، بافت چربی به عنوان یک اندام شبه اندوکرینی بیشتر از مخزن چربی غیرفعال شناخته می‌شود (۱). بافت چربی اسیدچرب، آدیپوکاین‌ها و هورمون‌ها را ترشح می‌کند، هم‌چنین هموستاز انرژی و التهاب موضعی و سیستماتیک را تنظیم می‌کند (۲).

این پروتئین‌ها از خانواده آدیپوسایتوکاین‌ها، شامل آدیپونکتین، فاکتور نکروز دهنده آلفا، آدپسین، اینترلوکین-۶، رزیستین و لپتین می‌باشند. آدیپونکتین علاوه بر نشانگر اختلالات کرونری، از طریق مهار برخی آدیپوسایتوکاین‌ها منجر به افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (۳). نتایج برخی پژوهش‌ها نشان داده است که غلظت آدیپونکتین گردش در آزمودنی‌های چاق، دیابت شیرین نوع ۲ و بیماری کرونری قلب پایین است (۴). آدیپونکتین محتوی TG را کاهش می‌دهد. در عضلات اسکلتی آدیپونکتین بیان مولکول‌های حامل اسیدهای چرب مانند (Cluster of Differentiation 36, CD36) و سوزاندن اسیدهای چرب توسط کوآنزیم A اکسیداز را افزایش می‌دهد. این تغییرات منجر به کاهش تری‌گلیسرید در عضلات اسکلتی می‌شود. افزایش تری‌گلیسرید در بافت‌ها به نظر می‌رسد با افزایش فسفاتیدیل‌اینوزیتول-۳-کیناز (PI)، تغییر مکان GLUT4 و افزایش گلوکز در نهایت منجر به مقاومت به انسولین می‌گردد. بنابراین کاهش تری‌گلیسرید در عضلات اسکلتی ممکن است منجر به بهبود انتقال انسولین شود. از طرف دیگر در درجات متفاوتی از تحمل به گلوکز، کاهش آدیپونکتین به طور قوی با میزان مقاومت انسولین ارتباط دارد (۵). مکانیسم‌های مختلفی در تغییر کاهش مقاومت به انسولین ذکر شده است، احتمال می‌رود که آدیپونکتین نقشی در این فرایند ایفا کند. مقاومت انسولینی که با کاهش قابلیت انسولین برای تحریک جذب گلوکز در عضله و بافت چربی و مهار تولید گلوکز کبدی مشخص می‌شود، نقش مهمی در توسعه سندرم متابولیک بازی می‌کند (۶). علاوه بر FA و فاکتورهای التهابی که موجب مقاومت انسولینی شده‌اند، بافت چربی برخی از فاکتورهای ضد مقاومت انسولینی و ضد التهابی را بیان می‌کند (۳). علاوه بر کاهش وزن با مداخله‌هایی دارویی و رژیم، راه‌های دیگری برای تغییر حساسیت به انسولین و آدیپونکتین وجود دارد. نتایج برخی تحقیقات نشان داده که تمرینات کوتاه مدت (کمتر از ۱۲ هفته) و طولانی مدت (بیشتر از ۱۲ هفته) موجب بهبود حساسیت به انسولین شده است (۷). از طرفی، نتایج متناقضی را در مورد اثر حاد تمرینات مقاومتی مشاهده کرده‌اند. تنوع تمرینی این فعالیت ورزشی بدون توجه به نوع حرکات مختلف، به علت وجود تغییرات در حجم، شدت و ترتیب ارائه تمرین زیبایی خاصی به این رشته داده است. به‌علاوه در تحقیقات مختلف به این اشاره شده است که شیوه‌های متنوع

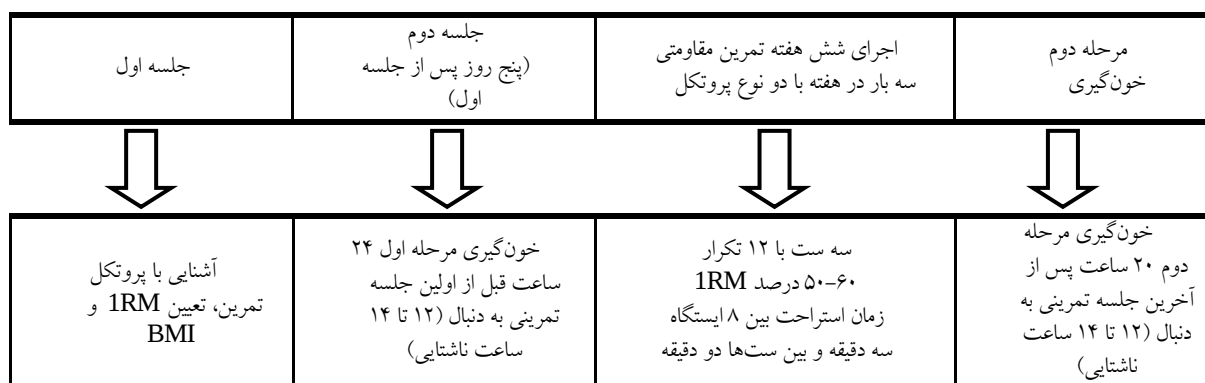
تمرینی، پاسخ‌های مختلف را به همراه دارد (۸). از فاکتورهای موثر در تنوع و اجرای تمرین می‌توان به ارائه تمرین یا ترتیب تمرینات مقاومتی در یک جلسه فعالیت اشاره کرد (۹). ترتیب فعالیت‌ها به اهداف فرد از اجرای این تمرینات وابسته است. ترتیب تمرینی که بر اساس آن تمرینات خود را انجام می‌دهیم، می‌تواند متغیری مفید در افزایش کیفیت تمرین باشد. ترتیب‌بندی تمرینات به طور معنی‌داری بر گسترش قدرت عضلانی اثر می‌گذارد (۱۰). هم‌چنین زمانی که تمرین بر اساس ارتباط‌های گروه‌های عضلانی موافق و مخالف ترتیب‌بندی شده باشند، موثر بر توان و قدرت عضلانی است. ممکن است زمانی که حرکات مخالف (حرکات آنتاگونیست) اجرا شود، توان و قدرت عضلانی به طور بالقوه‌ای افزایش یابد (۱۱). هرچند توان و نیرو ممکن است با تمرینات متوالی کاهش یابد. با توجه به این که دستکاری متغیرهای تمرینی (حجم، شدت، استراحت بین دوره‌ها و ترتیب‌بندی تمرین) می‌تواند بر پاسخ‌های هورمونی تأثیر بگذارد (۱۲). در خصوص دستکاری در شیوه اجرای حرکات مقاومتی تنها چند مطالعه صورت گرفته است. در پژوهشی، تأثیر دستکاری ترتیب اجرای عضلانی در مردان تمرین کرده بررسی شد. ترتیب تمرین‌ها از عضلات بزرگ به کوچک و برعکس بود. یافته‌های پژوهش نشان داد که بکارگیری تعداد بیشتری از تارهای عضلانی (استفاده از عضلات بزرگ در ابتدای تمرین)، منجر به افزایش نیروی اعمال شده و تعامل بیشتر هورمون-بافت عضله شده است (۱۳). هم‌چنین، دیده شده که تغییر در اجرای حرکات مقاومتی می‌تواند بر تکرار بیشینه و میزان درک فشار تأثیر داشته باشد (۱۲ و ۸). اگرچه در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان ژن آدیپونکتین تحقیقات زیادی انجام شده، اما در تعداد زیادی از این مطالعه‌ها نشان داده شده که در افراد سالم و با وزن طبیعی بیان ژن آدیپونکتین و غلظت پلاسمایی آن چندان تحت تأثیر تمرین ورزشی قرار نمی‌گیرد. هم‌چنین اطلاعات در مورد ارتباط تأثیر تمرین مقاومتی بر سطوح آدیپونکتین ضد و نقیض است (۱۴). در تحقیق حاضر شیوه ارائه تمرین مدنظر بود و بیان‌گر ترتیبی است که بر اساس آن تمرینات خود را انجام می‌دهیم. این شیوه می‌تواند بر کیفیت تمرین تأثیر بسزایی داشته باشد. ترتیب‌بندی با توجه به تمرینات کلی بدن (بالا تنه و پایین تنه)، تمرینات جداگانه‌ی بالا تنه و پایین تنه و اجرای یک جلسه تمرین برای یک گروه از عضلات می‌تواند متفاوت باشد چندین روش عمومی برای ارائه تمرین وجود دارد، مانند: ترتیب‌بندی بر اساس اندازه عضلات (از بزرگ به کوچک یا کوچک به بزرگ)، ترکیب تمرینات کشش و فشار، هم‌چنین بر اساس پیچیدگی (چندمفصلی و یا تک‌مفصلی بودن حرکت) (۱۵). در مورد تأثیر ارائه فعالیت مقاومتی بر آدیپونکتین تاکنون تحقیقی صورت نگرفته است. بنابراین، در مطالعه حاضر،

هدف بررسی شش هفته تمرین مقاومتی با دو ارائه مختلف، بر سطوح سرمی آدیپونکتین و شاخص مقاومت به انسولین زنان دارای اضافه وزن می‌باشد.

روش کار

این پژوهش در قالب یک مطالعه نیمه‌تجربی از نوع پیش‌آزمون-پس‌آزمون با دو گروه تجربی و گروه کنترل بود. در این مطالعه ۳۱ دانشجوی دختر (۲۷-۲۲ ساله) از میان ۳۵ نفر به صورت هدفمند انتخاب شدند و به صورت تصادفی در سه گروه (گروه تجربی یک= ۱۰ نفر، گروه تجربی دو= ۱۱ نفر و گروه کنترل= ۱۰ نفر) قرار گرفتند. سپس گروه‌های تجربی به مدت شش هفته فعالیت مقاومتی را اجرا کردند. شرایط ورود به مطالعه دامنه سنی $22/35 \pm 2/35$ ساله، شاخص توده بدنی بین (BMI) $27/74 \pm 2/47$ کیلوگرم بر مترمربع، درصد چربی $35/30 \pm 3/39$ و نسبت دور کمر به دور لگن $0/81 \pm 0/02$ بود. از بین نمونه‌های در دسترس انتخاب و ملاک انتخاب آزمودنی‌ها عدم انجام فعالیت ورزشی مستمر در ۶ ماه قبل از شروع پژوهش، عدم ابتلای به بیماری قلبی عروقی، تنفسی و کلیوی بود. ابتدا قد و وزن آزمودنی‌ها با قدسنج دیواری (با دقت ۰/۵ سانتی‌متر) و ترازوی دیجیتال (با دقت ۰/۱ کیلوگرم) اندازه‌گیری شد، سپس با استفاده از فرمول وزن تقسیم بر مجذور قد، شاخص توده بدنی (BMI) محاسبه گردید. درصد چربی و نسبت دور کمر به لگن (WHR) با استفاده از روش مقاومت الکتریکی و دستگاه سنجش ترکیب بدنی به دست آمد. پروتکل تمرین: جلسه اول از آزمودنی‌ها، 1RM (یک تکرار بیشینه) در هر حرکت گرفته شد و از همگن بودن گروه‌ها به لحاظ حداکثر قدرت در حرکت پرس اطمینان حاصل شد. برنامه‌ی تمرین مقاومتی که شامل شش هفته و هر هفته سه جلسه بود، شروع شد. برنامه هر جلسه تمرین شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن (دویدن آرام، حرکات کششی و نرمش) و سپس اجرای تمرینات مقاومتی به دو صورت بود که گروه تجربی یک تمریناتی

که از گروه عضلات بزرگ شروع می‌شد و به سمت گروه عضلات گروه کوچک پایان می‌یافت (پرس پا، پرس سینه، سیم‌کش زیربغل، جلو پا، پشت پا، ساق پا، جلو بازو و پشت بازو) را انجام می‌دادند. گروه تجربی دو عکس تمرینات گروه یک (تمریناتی که از گروه عضلات کوچک شروع می‌شد و به سمت گروه عضلات بزرگ خاتمه می‌یافت) را اجرا نمودند. برنامه تمرینی در هر جلسه شامل سه ست با ۱۲ تکرار بیشینه و با شدت $50-60\%$ 1RM بود. زمان استراحت بین ایستگاه‌ها سه دقیقه و زمان استراحت بین هر ست دو دقیقه در نظر گرفته شد و بعد از هر دو هفته تمرین یک آزمون تکرار بیشینه برای هر فرد در هر ایستگاه اجرا شد و مقدار وزنه براساس آن تنظیم شد. مرحله سرد کردن نیز پنج دقیقه در نظر گرفته شد و در طول این شش هفته گروه کنترل هیچ فعالیتی نداشتند. نمونه‌گیری خونی: پنج روز بعد برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، عمل خون‌گیری انجام گرفت اولین مرحله خون‌گیری ۲۴ ساعت پیش از شروع تمرینات از آزمودنی‌ها که در حالت ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی بودند گرفته شد و خون‌گیری مرحله دوم ۲۰ ساعت پس از پایان تمرینات از آزمودنی‌ها مجدداً در حالت ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. آزمودنی‌ها در ساعت ۸ و در شرایط ناشتا جهت اندازه‌گیری آدیپونکتین سرم و مقاومت به انسولین اخذ گردید. پس از شرایط ناشتایی در دو مرحله یعنی قبل از شروع فعالیت و ۲۰ ساعت پس از شروع فعالیت، ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی از هر نمونه اخذ گردید. میزان گلوکز ناشتا به روش آنزیمی گلوکزاکسیداز (کیت پارس آزمون، ایران) و توسط دستگاه اتوآنالیز (هیتاچی آلمان) اندازه‌گیری شد (دارای ضریب تغییرات درونی ۲/۳٪ و حساسیت ۵ mg/dl). سطح آدیپونکتین سرم به روش الیزا از نوع ساندویچ رقابتی (ضریب تغییرات درون‌گروهی ۳/۹٪) (کیت آدیپوزن، آلمان) و میزان انسولین ناشتا به روش الیزا از نوع ساندویچ رقابتی (شرکت DRG آلمان) اندازه‌گیری شد (ضریب تغییرات ۱/۷۴٪ و دقت ۱/۷۶).



نمودار ۱: نحوه اجرای پروتکل

جدول ۱: نتایج آزمون repeated ANOVA در ارتباط با غلظت آدیپونکتین و مقاومت به انسولین

متغیر	عامل	مقدار f	سطح معنی داری
آدیپونکتین	اثر گروه	۰/۱۶	۰/۸۵
	اثر زمان	۱/۳	۰/۲۵
	تعامل زمان و گروه	۰/۰۰۸	۰/۹۹
مقاومت به انسولین	اثر گروه	۰/۳۳	۰/۷۲
	اثر زمان	۲۷/۲۵	* ۰/۰۰۰
	تعامل زمان و گروه	۰/۷۲	۰/۴۹

 $\alpha \leq 0.05$ معناداری در سطح

جدول ۲: آزمون t همبسته در مورد شاخص مقاومت به انسولین در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون

گروه	T	سطح معنی داری
تجربی یک	۴/۵	* ۰/۰۰۱
تجربی دو	۳/۹	* ۰/۰۰۳
کنترل	۱/۵	۰/۱۵

* تفاوت معنی دار در پیش‌آزمون و پس‌آزمون (در سطح $\alpha \leq 0.05$)

در پیش‌آزمون و پس‌آزمون با همدیگر اختلاف معناداری دارند، از آزمون t همبسته استفاده شد و نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است. با توجه به جدول شماره ۲، شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های تجربی یک ($P=0.001$) و دو ($P=0.003$) در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری یافت. با توجه به این‌که در هر دو گروه تجربی به شکل مشابهی تغییر معنادار دیده شد، بنابراین نوع ارائه تمرین مقاومتی تاثیری بر شاخص مقاومت به انسولین نداشت، در نتیجه فرض صفر تایید می‌گردد.

بحث

با توجه به شیوع گسترده چاقی در ایران و سراسر جهان و افزایش عوارض و بیماری‌های ناشی از آن شناخت روش‌های موثری که بتواند عوامل خطرزا و عوارض ناشی از آن را در افراد چاق کاهش دهد، می‌تواند از نظر بالینی کاربردهای بسیار مهمی داشته باشد. نتیجه تحقیق حاضر بیانگر این بود که سطوح آدیپونکتین سرم بعد از شش هفته تمرین مقاومتی در دو گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت. با توجه به این‌که مطالعات اندکی تاثیر تمرین‌های مقاومتی را بر سطوح آدیپونکتین مورد بررسی قرار داده‌اند، نتایج پژوهش حاضر با نتایج مطالعه‌های احمدی‌زاد و همکاران (۲۰۱۰) هم‌خوانی دارد (۱۶). مطالعات مربوط به اثر تمرینات حاد بر آدیپونکتین متغیر است. حدود یک سوم از مطالعات بلندمدت کنترل شده و تصادفی نشان داده‌اند که پس از تمرینات استقامتی و مقاومتی سطوح آدیپونکتین در افراد دارای اضافه وزن افزایش یافته است. در اکثر مطالعات پیشنهاد شده که تمرینات طولانی مدت منجر به افزایش آدیپونکتین می‌گردد (۱۷). پس یکی از دلایل عدم تغییر آدیپونکتین در تحقیق حاضر طول دوره تمرینی کوتاه می‌باشد. احمدی‌زاد و همکاران گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی (شامل ۱۱ ایستگاه

شاخص مقاومت به انسولین بر اساس ضرب غلظت قند خون (میلی گرم بر میلی لیتر) در غلظت انسولین ناشتا (میکرونیوت بر میلی لیتر) تقسیم بر عدد ثابت ۴۰۵ محاسبه شد. در مرحله اول، برای اجرای خون‌گیری از آزمودنی‌ها خواسته شد که دو روز قبل از آزمون، هیچ‌گونه فعالیت ورزشی را اجرا نکنند. دما و ساعت آزمون در هر دو حالت خون‌گیری یکسان بود و از سیاهرگ چپ هر آزمودنی در وضعیت نشسته و استراحت ۱۰ میلی لیتر خون گرفته شد. ۲۴ ساعت بعد از خون‌گیری مرحله اول، برنامه‌ی تمرین مقاومتی که شامل شش هفته و هر هفته سه جلسه بود، شروع شد برای تحلیل داده‌ها، ابتدا از آزمون کولموگراف اسمیرنوف (K-S) برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها، سپس از آزمون آنوای تکراری (طرح 2×3) جهت تعیین تفاوت‌های درون‌گروهی و بین‌گروهی، و در ادامه در صورت معناداری اثر زمان (تغییرات درون‌گروهی) از آزمون t همبسته استفاده شد. در صورت معنادار شدن تغییرات بین‌گروهی نیز از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. تمام عملیات آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS19 در سطح معنی داری ($\alpha \leq 0.05$) انجام شد.

یافته‌ها

با توجه به نتایج حاصل از آزمون آنوای تکراری جدول (۱)، مشاهده شد که اثر زمان، اثر گروه و تعامل زمان-گروه در مورد آدیپونکتین معنادار نبود. بر این اساس شش هفته تمرین مقاومتی با ارائه‌های گوناگون تاثیری بر مقادیر سرمی آدیپونکتین نداشت. بنابراین فرض صفر ما تایید می‌گردد. نتایج آزمون آنوای تکراری برای شاخص مقاومت به انسولین طبق جدول شماره ۱ نشان داد که اثر گروه ($P=0.72$) و تعامل زمان-گروه ($P=0.49$) معنادار نبود، اما اثر زمان ($P=0.000$) معنی دار شد. با توجه به معنی دار بودن اثر زمان، به منظور این‌که مشخص شود کدام یک از گروه‌ها

حرکتی که به صورت دایره‌ای و سه روز در هفته با شدت ۶۰-۵۰٪ (1RM)، باعث تغییر معنی‌دار در سطوح آدیپونکتین پلاسما به عنوان شاخص ضدالتهابی در آزمودنی‌ها نمی‌شود. آن‌ها اظهار داشتند که شدت کم تمرین‌ها دلیل عدم تغییر آدیپونکتین در این افراد بوده است (۱۶). فاشر و همکاران (۲۰۰۳) تاثیر شش ماه تمرین مقاومتی با شدت‌های مختلف را در افراد سالمند مورد بررسی قرار داده، این محققین افزایش معنی‌دار غلظت آدیپونکتین را در تمرین مقاومتی با شدت‌های متوسط و بالا گزارش داده‌اند (۵). به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی با شدت بالا، یکی از فاکتورهای اصلی تاثیرگذار بر افزایش آدیپونکتین باشد (۱۶). پس یکی دیگر از دلایل عدم تغییر آدیپونکتین در تحقیق حاضر، شدت پایین تمرینات مقاومتی بوده است. حامدی نیا و همکاران (۲۰۰۵) به بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر آدیپونکتین سرم در مردان نسبتاً چاق پرداختند. تمرینات به مدت سه ماه طول کشید و نتایج حاکی از آن بود که پروتکل فوق بر سطوح آدیپونکتین سرم تاثیر معنی‌دار ندارد. در این تحقیق نشان داده شد که تمرینات مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن می‌گردد. ولی در اثر این تمرینات، وزن بدن و BMI تغییر معنی‌داری نکرد، علت عدم تغییر آدیپونکتین را عدم تغییر BMI گزارش کردند. مطالعات قبلی نشان داده بعد از کاهش وزن در افراد چاق و افراد مقاوم به انسولین، آدیپونکتین افزایش می‌یابد (۱۷). بیان ژن آدیپونکتین با اندازه سلول چربی تنظیم می‌شود. هر چه اندازه سلول چربی کوچک‌تر باشد بیان ژن آدیپونکتین بیشتر است. پس از کاهش وزن، سلول‌های کوچک‌تر چربی آدیپونکتین بیشتری ترشح می‌کنند به عقیده بسیاری از پژوهشگران سازوکار افزایش آدیپونکتین پس از تمرینات طولانی مدت، کاهش وزن و بهبود ترکیب بدن است (۱۸). در تحقیق حاضر کاهش معنادار در BMI گروه‌های تجربی یک و دو دیده شد در حالی که تغییرات آدیپونکتین معنادار نبود اما باید به این نکته اشاره کرد که آدیپونکتین در گروه تجربی یک و دو به ترتیب با افزایش ۳/۷۸ و ۴/۶۶ درصد مواجه بوده است. بنابراین این یافته‌ها می‌تواند همسو با تحقیقات قبلی که ارتباط معکوس بین BMI و آدیپونکتین را گزارش داده‌اند، باشد. یافته‌های آزمایشگاهی نشان داده است که تولید موضعی IL-6 و TNFα در بافت چربی ممکن است مستقیماً تولید موضعی آدیپونکتین را مهار سازد، همچنین سازوکار هورمونی نیز در تنظیم منفی بروز آدیپونکتین نقش ایفا می‌کند که شامل گلوکوکورتیکوئیدها و فعال‌سازی بتا‌آدرنرژیک که هر دو در افراد چاق افزایش می‌یابد (۷). در این ارتباط، فلاحی (۲۰۱۱) گزارش کرد که شش هفته تمرین مقاومتی با ارائه‌های گوناگون تاثیری بر IL-6 دختران دارای اضافه وزن ندارد. در این تحقیق آزمودنی‌ها به سه گروه تقسیم شدند آزمودنی‌های گروه تجربی یک تمرینات را از گروه عضلات بزرگ به کوچک و گروه تجربی دو تمرینات را از گروه عضلات

کوچک به بزرگ انجام می‌دادند و گروه کنترل هیچ گونه فعالیتی نداشتند (۱۹). نتایج این تحقیق که مشابه تحقیق حاضر بود نشان داد غلظت IL-6 کاهش معناداری نکرد، پس شاید یکی از دلایل عدم افزایش معنادار آدیپونکتین در تحقیق حاضر عدم کاهش معنادار IL-6 بوده است. مقاومت به انسولین یکی از مهم‌ترین عوارض چاقی است که نقش کلیدی در بیماری‌زایی اختلال‌های مرتبط با چاقی (از جمله دیابت نوع دو) دارد. بنابراین شناخت مداخله‌هایی که ممکن است منجر به مقاومت به انسولین شود برای پیشگیری و درمان افراد در معرض (از جمله افراد چاق) ضروری است (۴). ورزش و فعالیت بدنی ابزار درمانی غیردارویی قدرتمندی برای کاهش چاقی و پیشگیری از اضافه وزن است که در تعدیل مقاومت انسولینی موثر است، نتایج مطالعه تصادفی در جوامع مختلف نشان داده است، اعمال مداخله اصلاح الگوی زندگی شامل رژیم غذایی و ورزش میزان شیوع دیابت نوع دو را در آزمودنی‌های مستعد به تحمل ناقص گلوکز به میزان ۵۸-۴۱ درصد کاهش داده است (۱). در مطالعه حاضر شاخص مقاومت به انسولین بر اثر ارائه‌های گوناگون تمرین مقاومتی در گروه تجربی یک و دو به ترتیب ۲۲/۴ و ۲۲/۸ درصد بهبود یافته است. بهبود شاخص مقاومت به انسولین در اثر تمرینات مقاومتی با یافته‌های حامدی نیا و همکاران (۲۰۰۷) و همسو است (۱۷). پولاک و همکاران (۲۰۰۵) مشاهده کردند که اجرای سه ماه تمرینات قدرتی در بهبود حساسیت انسولینی در مردان چاق میانسال موثر است. مکانیسم تاثیر تمرینات مقاومتی بر هموستاز گلوکز و عمل انسولین با اثراتی که در تمرینات استقامتی مشاهده شده است مشابه می‌باشد (۲۰). این مکانیسم‌ها عبارت‌اند از:

- افزایش پیام‌رسانی پس گیرنده‌ای انسولین
- افزایش پروتئین انتقال دهنده گلوکز GLUT4 و mRNA
- افزایش فعالیت گلیکوکژن‌ستاز، هگزوکیناز
- کاهش رهایی و افزایش پاک شدن اسیدهای چرب آزاد
- افزایش رهایی گلوکز از خون به عضله به علت افزایش مویرگ‌های عضله
- تغییرات در ترکیب عضله در جهت افزایش برداشت گلوکز هر دو عامل شدت و مدت تمرین را موثر دانسته‌اند. به‌طوری که بهبود حساسیت انسولینی زمانی رخ می‌دهد که حجم تمرین اعمال شده در بیشترین حد خود باشد (۲۱). در تحقیق حاضر میزان گلوکز در گروه تجربی یک و دو به ترتیب به میزان ۱۴/۶ و ۱۱/۹ درصد کاهش معناداری داشته است همین امر منجر به بهبود شاخص مقاومت به انسولین شده است. پس می‌توان گفت دو نوع ارائه گوناگون تمرین مقاومتی، با افزایش پروتئین انتقال دهنده گلوکز (GLUT4)، تغییرات در ترکیب عضله در جهت افزایش برداشت گلوکز و افزایش فعالیت گلیکوکژن‌ستاز، میزان گلوکز خون را کاهش داده و در نتیجه شاخص مقاومت به انسولین را در

منافع مالی

مقاله کار تحقیقی مولفین می باشد و حمایت مالی از آن نشده است.

تعارض منافع

مولفان اظهار می دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مولفان

رت و د ش طرح موضوع را ارائه دادند. ف و ر ت کارهای عملی را با هم اجرا نمودند. ف و ر ت و همکاران تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. ف و ر ت مقاله را تالیف و نسخه نهایی را با نظارت د ش و تایید ایشان ارسال نمودند.

گروه‌های تجربی یک و دو نسبت به گروه کنترل بهبود داده است. اگرچه مکانیسم‌های فوق الذکر در پژوهش حاضر کنترل نشده‌اند.

نتیجه‌گیری

در کل یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که نوع ارائه تمرین مقاومتی تأثیری بر آدیپونکتین ندارد. با این وجود هر دو نوع پروتکل تمرین مقاومتی به طرز مشابهی باعث بهبود شاخص مقاومت به انسولین گردیدند. بنابراین، یافته‌های حاضر در کل بیانگر عدم اثرگذاری نوع ارائه تمرین مقاومتی بر شاخص‌های مذکور می‌باشد.

قدردانی

از افراد شرکت کننده در پژوهش حاضر و تمامی عزیزانی که ما را در اجرای این تحقیق یار نمودند، سپاسگزاریم.

References

- Ahima R S, Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000; **11**(8): 327-332. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00301-5
- Fried S K, Bunkin D A, Greenberg A S. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; **83**(3): 847-850. doi: 10.1210/jcem.83.3. 4660
- Friedman J M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutrition reviews* 2002; **60**(10): S1-S14. doi: 10.1301/002966402320634878
- Chandrasekhar T, Suchitra M, Sachan A, Bitla A R, Rao P S. Indices of insulin resistance in paediatric obesity. *J Clin Sci Res* 2014; **3**: 7-13.
- Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R. Interleukin (IL)-6 mRNA Expression is stimulated by insulin, isoproterenol, tumour necrosis factor alpha, growth hormone, and IL-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Horm Metab Res* 2003; **35**(3): 147-152. doi: 10.1055/s-2003-39075
- Fasshauer M, Klein J, Neumann S. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; **290**: 1084-1089. doi: 10.1006/bbrc.2001.6307
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y. Plasma concentration of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 d, adiposespecific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1595-1599. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1595
- Spreeuwenberg L, Kraemer W, Spiering B, Volek J, Hatfield D, Silvestre R, et al. Influence of exercise order in a resistance-training exercise session. *The Journal of Strength and Conditioning Research* 2006; **20**(1): 141-144. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181889156
- Maynard J, Ebben W P. The effects of antagonist pre-fatigue on agonist torque and electromyography. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 2003; **17**(3): 469-474.
- Sforzo G A, Touey P R. Manipulating exercise order affects Mmscular performance during a resistance exercise training session. *The Journal of Strength & Conditioning*
- Baker D, Newton R U. Acute effect on power output of alternating an agonist and antagonist muscle exercise during complex training. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 2005; **19**(1): 202-205. doi: 10.1519/1533-4287(2005)19<202:AEOPPO>2.0.CO;2
- Sheikholeslami-Vatani D, Ahmadi S, Salavati R. Comparison of the Effects of Resistance Exercise Orders on Number of Repetitions, Serum IGF-1, Testosterone and Cortisol Levels in Normal-Weight and Obese Men. *Asian Journal of Sports Medicine* 2016; **7**(1). doi: 10.5812/asjsm. 30503
- Bellezza P A, Hall E E, Miller P C, Bixby W R. The influence of exercise order on blood lactate., perceptual., and affective responses. *The Journal of Strength and Conditioning Research* 2009; **23**(1): 203-208. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181889156
- Jamurtas A Z, Theocharis V, Koukoulis G. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol* 2006; **97**(1): 122-126. doi: 10.1007/s00421-006-0169-x
- Dias I, De Salles B F, Novaes J, Costa P B, Simao R.. Influence of exercise order on maximum strength in

- untrained young men. *J Sci Med Sport* 2010; **13**(1): 65-69. doi: 10.1093/jnci/74.4.941
16. Ahmadi Zad S, Khademaradi A, Khosrow I, Hedayati M. The effect of resistance activity on adipokine and insulin resistance index. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010; **12**(4): 434-427. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1986
17. Hamedinia M R, Haghighi A H. The effect of resistance training on insulin resistance and serum adiponectin in moderately obese men. *Journal of Sport Sciences* 2005; **1**(6): 81. doi: 10.1007/s12672-016-0279-9
18. Yassine H N, Marchetti C M, Krishnan R K. Effects of exercise and caloric restriction on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in older obese adults – Arandomized clinical trial. *Journal of Genontolog* 2009; **64**: 90-95. doi: 10.1093/gerona/gln032
19. Fallahi F. The effect of six weeks of resistance training with various presentations on IL-6 and CRP levels in overweight women, Master's thesis for Physical Education and Sport Sciences. *Sport Physiology Orientation, University of Kurdistan* 2011; 43-47. doi: 10.18869/acadpub.Sjimu .24.5.166
20. Polak J, Klimcakova E, Moro C. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism* 2006; **55**(10): 1375-1381. doi: 10.1016/j.metabol.2006.06.008
21. Kamel E G, McNeill G, Van Wijk M C W. Change in intraabdominal adipose tissue volume during weight loss in obese men and women: correlation between magnetic resonance imaging and anthropometric measurements. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 2002; **24**: 607-613. doi: 10.1002/pros.23312

Original Article

Effects of one period of moderate exercise (MI) on serum levels of leptin, Blood Lactate, lipid profiles and lung function in obese sedentary men

Bakhtyar Tartibian¹, Hesam Sharifi², Bahman Ebrahemi-Torkmani^{3*}

¹Department of sport injury and corrective, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran

²Department of Exercise Physiology, Faculty of Exercise Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

³PhD Student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and sport science, Faculty of Psychology and Education Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

*Corresponding author; E-mail: Ebrahimi.ba96@yahoo.com

Received: 26 November 2017 Accepted: 19 December 2017 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):33-41

Abstract

Background: Adipose tissue has an important role in inducing lung dysfunction through production and secretion of adipokins such as leptin. The purpose of this study was to investigate the effect of 12 weeks of moderate intensity exercise training on Lung function, serum leptin levels and lipid profile in inactive obese men.

Methods: This research was conducted with a semi- experimental methodology with pre-test and post-test. Twenty-two inactive obese men (18 to 30 years old) voluntarily participated in this study and randomly divided into two exercise (n = 11) and control (n = 11) groups. Subjects performed moderate intensity aerobic exercise training for 12 weeks. Blood samples were collected after overnight fasting, before and after the 12-week of exercise training program. Serum leptin levels, Lipid profile and pulmonary function were measured before and after of 12 week moderate intensity exercise training. All statistical tests (paired sample T-test, Independent T-test, Pearson correlation coefficient) were performed and considered significant at a $p \leq 0.05$.

Results: The results of this study showed that after 12 weeks of moderate intensity exercise levels of triglyceride ($P=0.001$), cholesterol ($P=0.001$), leptin ($P=0.001$), LDL ($P=0.001$), and VLDL ($P=0.01$) decreased and HDL ($P=0.001$) increased after 12 weeks of aerobic exercise compared to baseline in exercise group. Also FVC ($P=0.022$) and MVV ($P=0.02$) significantly increased.

Conclusion: Twelve week of moderate intensity exercise training caused favorable changes in lipid profile, obesity-related metabolic biomarkers and Pulmonary function in inactive obese men.

Keyword: Leptin, lipid profile, Physical Activity, Lung function, Obesity

How to cite this article: Tartibian B, Sharifi H, Ebrahemi-Torkmani B. [Effects of one period of moderate exercise (MI) on serum levels of leptin, Blood Lactate, lipid profiles and lung function in obese sedentary men]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):33-41. Persian.

مقاله پژوهشی

تاثیر یک دوره فعالیت ورزشی با شدت متوسط (MI) بر سطوح سرمی لپتین، لاکتات خون، نیمرخ لیپیدی و عملکرد ریوی در مردان چاق غیرفعال

بختیار ترتیبیان^۱، حسام شریفی^۲، بهمن ابراهیمی ترکمانی^{۳*}

^۱ گروه آسیب‌شناسی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران
^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
^۳ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

*نویسنده رابط؛ ایمیل: Ebrahimi.ba96@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۹/۵ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۸ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸: ۴۱(۶): ۳۳-۴۱

چکیده

زمینه: بافت چربی از طریق تولید و ترشح آدیپوکین‌هایی هم‌چون لپتین نقش مهمی در اختلال عملکرد ریوی دارد. بدین منظور هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط بر غلظت‌های لپتین، نیمرخ لیپیدی و کارکرد ریوی در مردان چاق غیرفعال بود.
روش کار: این تحقیق از نوع تحقیقات نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود. ۲۲ مرد چاق غیرفعال (۳۰ تا ۳۵ سال) به صورت داوطلبانه در تحقیق حاضر شرکت کردند و سپس به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (۱۱ نفر) و تمرین (۱۱ نفر) تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه تمرین ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط را انجام دادند. نمونه‌های خونی در شرایط پایه و پس از ۱۲ هفته تمرینات هوازی از ورید بازویی جمع‌آوری گردید. سطوح سرمی لپتین و نیمرخ لیپیدی و عملکرد ریوی قبل و بعد از برنامه تمرینی اندازه‌گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری تی جفت شده، تی مستقل، ضریب همبستگی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد.
یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر نشان داد پس از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط میانگین غلظت‌های تری‌گلیسیرید ($p = 0.001$)، کلسترول ($p = 0.001$)، لپتین ($p = 0.001$)، LDL ($p = 0.001$) و VLDL ($p = 0.001$) در مقایسه با شرایط پایه کاهش و HDL افزایش معنی‌داری یافت. هم‌چنین از شاخص‌های عملکرد ریوی FVC ($p = 0.002$) و MVV ($p = 0.002$) افزایش معنی‌داری نشان دادند.
نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط (MI)، تغییرات برجسته‌ای در نیمرخ لیپیدی و شاخص‌های بیوشیمیایی چاقی و عملکرد ریوی در مردان چاق غیرفعال بوجود می‌آورد.

کلید واژه‌ها: لپتین، نیمرخ چربی، فعالیت بدنی، عملکرد ریوی، چاقی

نحوه استناد به این مقاله: ترتیبیان ب، شریفی ح، ابراهیمی ترکمانی ب. تاثیر یک دوره فعالیت ورزشی با شدت متوسط (MI) بر سطوح سرمی لپتین، لاکتات خون، نیمرخ لیپیدی و عملکرد ریوی در مردان چاق غیرفعال. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۳۳-۴۱

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله به دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

چاقی به عنوان یک بیماری تغذیه‌ای بارز در همه‌ی سنین شایع است و افزایش شیوع و پیامدهای سلامتی بارز آن موجب شده است تا چاقی به عنوان یک نگرانی سلامتی عمده و با اهمیت مطرح گردد. بر اساس گزارش‌های تحقیقاتی چاقی به علت ارتباط با بسیاری از اختلالات سوخت و سازی و هورمونی مانند اختلال در سوخت و ساز چربی، دیابت نوع دوم، بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری‌های تنفسی، یکی از عوامل تهدید کننده‌ی سلامتی است (۱). انجمن قلب آمریکا چاقی و کم تحرکی را به عنوان مهم‌ترین عوامل بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته‌اند (۲). بافت چربی علاوه بر نقش متابولیکی که دارد یک اندام درون‌ریز فعالی است که هورمون‌های گوناگون را تولید می‌کند؛ یکی از این هورمون‌ها لپتین است که از واژه لیپتوس به معنی لاغر یا نازک گرفت شده است (۳). افزایش غلظت پلاسمایی این هورمون باعث کاهش برداشت انرژی یا کاهش اشتها می‌گردد در صورتی که همزمان با کاهش دریافت انرژی، افزایش مصرف انرژی از منبع ذخیره بدن (چربی) را نیز سبب می‌شود و نقش مهمی در تنظیم وزن بدن بازی می‌کند (۴). هم‌چنین لپتین به عنوان هورمون سیری شناخته شده است و ترشح آن توسط بسیاری از مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مانند روزه، گلوکوکورتیکوئیدها، فعالیت سمپاتیک، فعالیت ورزشی، تغییرات وزن بدن و تعادل انرژی تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۵). گزارش شده است احتمالاً لپتین از طریق ایجاد التهاب باعث کاهش کارکرد ریوی در افراد چاق می‌گردد. در مجموع، یکی از سازوکارهای احتمالی کاهش عملکرد ریوی در افراد چاق، سطوح بالای لپتین و التهاب می‌باشد (۵). از طرف دیگر لاکتات با جدا شدن یون هیدروژن (H^+) از اسیدلاکتیک، ایجاد می‌شود. این یون نتیجه‌ی مسیر بی‌هوازی (گلیکولیزی) در بافت‌های مختلف مانند عضلات اسکلتی، گلبول قرمز و سایر بافت‌ها می‌باشد و در اثر تبدیل گلوکز به لاکتات در برخی از بافت‌ها از جمله بافت چربی تولید می‌شود (۶). افزایش اسیدلاکتیک به سبب ورزش هم ممکن است در کاهش اشتها نقش داشته باشد. لاکتات از جذب غذا جلوگیری کرده و افزایش اسیدلاکتیک باعث سیری بعد از ورزش می‌شود (۷). از طرفی لاکتات ممکن است به عنوان یک عامل سیری کوتاه مدت در طی ورزش و بلافاصله بعد از ورزش عمل نماید (۸). گزارش شده است تمرین‌های استقامتی بلند مدت می‌تواند میزان استراحتی لاکتات گردش خون را کاهش دهد، زیرا سازگاری به تمرینات استقامتی موجب افزایش آنزیم‌های درگیر در مسیر هوازی می‌شود که در نهایت جریان پیروات به مسیر هوازی افزایش می‌یابد و ورود به مسیر بی‌هوازی و تولید لاکتات کمتر خواهد شد (۹). از طرف دیگر، با توجه به این‌که چربی بدن نیز منبع تولیدی لاکتات بوده، مقدار چربی و اندازه

سلول چربی با تولید لاکتات ارتباط مستقیم دارد (۱۰). تمرین استقامتی با کاهش چربی بدن در کاهش لاکتات استراحتی خون، تأثیرگذاری قابل توجهی خواهد داشت (۱۰). یکی از مشکلات مرتبط با چاقی اختلالات کارکرد ریوی می‌باشد به طوری که ارتباط مستقیمی بین بیماری‌های ریوی با پدیده‌ی چاقی گزارش شده است و درصد قابل ملاحظه‌ای از مرگ و میرهای سالانه را موجب می‌شود. همچنین همبستگی بالایی بین مشکلات قلبی و سطوح سرمی لپتین و شاخص‌های عملکرد ریوی از جمله ظرفیت حیاتی اجباری و پر فشار (Forced Vital Capacity, FVC) و حجم هوای خروجی با بازدم پر نیرو در مدت یک ثانیه (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV1) مشاهده شده است (۱۱). همزمان با افزایش شیوع چاقی، یک شدت‌گیری تدریجی نیز در آسم و دیگر امراض تنفسی اتفاق می‌افتد. شواهد زیادی وجود دارد که چاقی را با آسم و مشکلات تنفسی مرتبط می‌سازند. در این ارتباط Sood و همکاران ارتباط معناداری بین افزایش چاقی و مشکلات ریوی گزارش کردند (۱۲). از سویی، عدم فعالیت بدنی یک ریسک فاکتور شناخته شده برای توسعه چاقی و بیماری‌های ریوی می‌باشد. گفته می‌شود تمرین و فعالیت بدنی می‌تواند این عوامل خطرزا را تعدیل نماید به طوری که حتی برخی تحقیقات عدم فعالیت بدنی را، مستقل از چاقی، با افزایش سطوح شاخص‌های التهابی مرتبط می‌دانند (۱۳). هر چند فعالیت‌های ورزشی با هدف کاهش توده‌ی چربی و افزایش آمادگی قلبی تنفسی در پیشگیری از تجمع چربی و افزایش توده‌ی بدون چربی بدن نقش مهمی دارند ولی یکی از سوالاتی که همواره ذهن محققان را به خود مشغول کرده است این می‌باشد که تمرین در چه مدت یا با چه شدتی می‌تواند تأثیر مثبتی بر کاهش وزن و سطوح لپتین و عملکرد ریوی در افراد چاق بگذارد؟ متأسفانه تحقیقات کمی تغییرات نیمرخ لیپیدی، لاکتات خون، لپتین و عملکرد ریوی را با هم و به دنبال تمرینات ورزشی با شدت متوسط مورد بررسی قرار داده‌اند. لذا با توجه به اهمیت سلامتی و فعالیت بدنی و ارتباط آن با چاقی، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط روی عملکرد ریوی، نیمرخ لیپیدی، لاکتات و غلظت سرمی لپتین در مردان جوان چاق غیرفعال بود.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی بود که با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شد. جامعه آماری تحقیق حاضر را دانشجویان پسر ۱۸ تا ۳۰ سال دانشگاه ارومیه، افرادی که دارای شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰ بودند تشکیل دادند. از جامعه آماری مورد نظر تعداد ۲۲ نفر بر اساس فراخوان به‌صورت داوطلبانه در تحقیق حاضر شرکت کردند و سپس به صورت تصادفی به دو گروه تمرین

می‌دهد. و منحنی MVV (لیتر/دقیقه) برای یک دقیقه به دست می‌آید. عمل خون‌گیری در دو مرحله یعنی یک روز قبل از شروع تمرینات و دو روز پس از پایان هفته دوازدهم تمرین و پس از ۱۲ ساعت وضعیت ناشتایی (ساعت ۰۰ : ۹ صبح) صورت گرفت. برای انجام خون‌گیری، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا دو روز قبل از آزمون هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندهند. از سیاهرگ آنتی‌کوبیتال دست چپ هر آزمودنی در وضعیت نشسته و در حالت استراحت ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد و بلافاصله پلاسما و سرم با استفاده از سانتریفیوژ ۳۰۰۰ دور در دقیقه جدا و در یخچال با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس برای تعیین میزان لپتین از روش الایزا و کیت انسانی ساخت کشور چین (شرکت Wuhan) با ضریب تغییرات و حساسیت ۶/۹ درصد و ۰/۱۶ استفاده شد. برای اندازه‌گیری HDL و کلسترول نیز از کیت تشخیصی ساخت کشور ایران و شرکت پارس آزمون استفاده شد. تری‌گلیسرید به روش آنزیمی-رنگ‌سنجی (شرکت پارس آزمون ایران) مورد سنجش قرار گرفت. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری HDL به ترتیب ۲/۲ درصد و ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، کلسترول به ترتیب ۱/۲ درصد و ۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، تری‌گلیسرید به ترتیب ۲/۴ درصد و ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. همچنین قادی‌ر لاکتات نیز با دستگاه بیوشیمی Selectra و کیت شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران مورد ارزیابی قرار گرفت. تمام اطلاعات بر اساس میانگین $\pm$ انحراف استاندارد بیان شده است. پس از تایید توزیع نرمال بودن داده‌ها با استفاده از روش آماری شاپیرو ویلک، از روش‌های آماری T زوجی، T مستقل، ضریب همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استفاده گردید. تمامی روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS۲۱ انجام گرفتند.

یافته‌ها

جدول ۱ ویژگی‌های عمومی و فیزیولوژیک آزمودنی‌ها (انحراف استاندارد $\pm$ میانگین) را در شرایط پایه و پس از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط نشان می‌دهد. داده‌های جدول ۲ نشان می‌دهد که میانگین غلظت‌های لپتین ($p = 0/001$)، کلسترول ($p = 0/001$)، تری‌گلیسرید ($p = 0/001$)، LDL ($p = 0/01$)، VLDL پس از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط در مردان چاق در مقایسه با شرایط پایه کاهش معنی‌داری داشتند و میزان افزایش معنی‌داری داشت ($p = 0/001$). همچنین بعد از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط در گروه تمرین از شاخص‌های عملکرد ریوی FVC ($p = 0/022$) و MVV ($p = 0/01$) افزایش معنی‌داری نشان دادند و FEV1 و VC تغییر معنی‌داری نداشتند ($P > 0/05$). در بررسی ارتباط بین متغیرها بین غلظت لپتین، لاکتات و نیم‌رخ لیپیدی با شاخص‌های ریوی قبل و بعد از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی رابطه معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$)، (جدول ۳).

(۱۱ نفر) و کنترل (۱۱ نفر) تقسیم شدند. شرط ورود به تحقیق حاضر شاخص توده بدنی بالای ۳۰، نداشتن سابقه و ابتلا به بیماری‌های خاص از جمله (دیابت، سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی و ریوی)، نداشتن سابقه فعالیت بدنی منظم، عدم مصرف دخانیات، عدم استفاده از هورمون درمانی و برخورداری از آمادگی جسمانی لازم جهت شروع برنامه تمرینی بود که این موارد با استفاده از پرسش‌نامه سابقه پزشکی مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین از گروه کنترل خواسته شد در طی مدت زمان برنامه تمرینی تا حد امکان از شرکت در فعالیت‌های بدنی تاثیرگذار در تحقیق خودداری کنند. اندازه‌گیری قد (سانتی‌متر) و وزن (کیلوگرم) با استفاده از دستگاه قد و وزن‌سنج دیجیتالی (مدل Seca ساخت آلمان) انجام گرفت. شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) و درصد چربی بدن با دستگاه پیشرفته Body logic body fat analyzer (مدل ۶۰۳ ساخت کره) اندازه‌گیری شد. ضربان قلب استراحت و فعالیت توسط دستگاه ضربان‌سنج پولار ساخت کشور سوئد اندازه‌گیری شد. همچنین از پرسش‌نامه ثبت سه روزه مواد غذایی و خودگزارشی جهت ارزیابی بهتر شرایط و وضعیت غذایی آزمودنی‌ها استفاده گردید. پروتکل تمرینی به این صورت بود که در ابتدای هر جلسه تمرینی آزمودنی‌ها ۱۰ دقیقه به گرم کردن می‌پرداختند. سپس برنامه تمرینی با دوچرخه کارسنج که شامل شش نوبت تمرین ۵، ۶، ۷، ۸، ۹ و ۱۰ دقیقه‌ای با شدت ۵۵ درصد ضربان قلب بیشینه بود را اجرا می‌کردند. همچنین یک دقیقه استراحت غیرفعال بین هر تایم وجود داشت. تمرینات با شدت اولیه تا ۴ هفته اول انجام گرفت سپس هر چهار هفته به زمان هر کدام از تایم‌ها ۱ دقیقه و به ضربان قلب ۵ درصد اضافه می‌شد تا این‌که ضربان قلب در پایان دوره تمرینی به ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه رسید و در آخر هر جلسه مرحله سرد کردن به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت. بدین صورت پروتکل تمرینی به مدت ۱۲ هفته و هفته‌ای ۴ نوبت انجام شد. برای اندازه‌گیری شاخص‌های تنفسی ابتدا از آزمودنی‌ها خواسته شد که با دستگاه آشنایی پیدا کرده و سپس نحوه اجرای هر تست برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و هر فرد تست‌ها را چند بار با دستگاه اسپرومتری تمرین کرد. تست‌های ریوی دستگاه اسپرومتری به سه بخش اصلی تقسیم می‌شود: آزمون FVC: فرد آزمون‌شونده یک دم عمیق تا حدی که ریه‌ها به طور کامل از هوا پر شود و به دنبال آن یک بازدم قوی و سریع انجام داد. در این مانور حرکتی، منحنی FVC به دست آمد که از طریق این منحنی می‌توان شاخص‌های FVC (لیتر)، FEV1% (درصد)، FEF25-75% (لیتر در ثانیه) و FET25-75% (ثانیه) را اندازه‌گیری کرد. آزمون VC: فرد آزمون‌شونده تا حد نهایی حجم ریه‌ها، یک دم کامل انجام می‌دهد و سپس یک بازدم عمیق و آرام، تا تمام هوای موجود در ریه‌ها تا حد حجم باقی‌مانده خالی کند. آزمون MVV: فرد آزمون‌شونده به مدت ۱۰ الی ۱۵ ثانیه دم و بازدم سریع، به طور متناوب انجام

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های عمومی و فیزیولوژیک دو گروه با آزمون تی مستقل

گروه	مرحله پایه	مرحله دوم	گروه کنترل	مرحله پایه	مرحله دوم	گروه تمرین	مرحله دوم
سن (سال)	۲۴/۵۴±۲/۱۶	۲۶/۰۰±۶/۸۲	۲۴/۵۴±۲/۱۶	۲۶/۰۰±۶/۸۲	۲۶/۰۰±۶/۸۲	۲۶/۰۰±۶/۸۲	۲۶/۰۰±۶/۸۲
قد (cm)	۱۷۸/۰۰±۵/۰۹	۱۷۴/۳۶±۶/۷۲	۱۷۸/۰۰±۵/۰۹	۱۷۴/۳۶±۶/۷۲	۱۷۴/۳۶±۶/۷۲	۱۷۴/۳۶±۶/۷۲	۱۷۴/۳۶±۶/۷۲
وزن (kg)	۹۵/۲۷±۲۱/۱۰	۹۳/۸۱±۴۶/۵۱	۹۵/۲۷±۲۱/۱۰	۹۳/۸۱±۴۶/۵۱	۹۳/۸۱±۴۶/۵۱	۹۳/۸۱±۴۶/۵۱	۹۳/۸۱±۴۶/۵۱
توده بدن (BMI)	۳۱/۰۳±۲/۱۳	۳۱/۰۱±۲/۴۱	۳۱/۰۳±۲/۱۳	۳۱/۰۱±۲/۴۱	۳۱/۰۱±۲/۴۱	۳۱/۰۱±۲/۴۱	۳۱/۰۱±۲/۴۱
درصد چربی	۲۵/۲۰±۴۹/۳	۲۳/۶۳±۱۶/۴	۲۵/۲۰±۴۹/۳	۲۳/۶۳±۱۶/۴	۲۳/۶۳±۱۶/۴	۲۳/۶۳±۱۶/۴	۲۳/۶۳±۱۶/۴

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت‌های لیپتین، لاکتات، نیمرخ لیپیدی و شاخص‌های ریوی در دو گروه با استفاده از تی وابسته

متغیر	گروه	پیش از آزمون	پس از آزمون	P
کلسترول (mg/dl)	تمرین	۱۹۸/۹۱±۲۸/۷۴	۱۸۵/۰۹±۳۰/۱۹	۰/۰۰۱*
	کنترل	۱۸۴/۵۵±۴۱/۸۱	۱۸۵/۸۹±۳۲/۶۵	۰/۳۱۸
تری‌گلیسیرید (mg/dl)	تمرین	۱۹۸/۶۴±۹۴/۵۷	۱۸۲/۴۵±۹۲/۷۴	۰/۰۰۱*
	کنترل	۱۹۶/۴۵±۷۴/۱۳	۱۹۸/۷۶±۱۴/۲۱	۰/۵۴۱
HDL (mg/dl)	تمرین	۴۰/۱۸±۸/۸۰	۴۶/۶۴±۹/۲۵	۰/۰۰۱*
	کنترل	۳۸/۲۷±۹/۸۲	۳۸/۱۱±۳/۲۴	۰/۴۷۸
LDL (mg/dl)	تمرین	۱۰۷/۴۵±۱۹/۷۲	۹۴/۵۵±۱۹/۵۰	۰/۰۰۱*
	کنترل	۱۰۷/۲۹±۲۳/۱۲	۱۰۸/۸۷±۷۷/۵۹	۰/۶۱۱
VLDL (mg/dl)	تمرین	۳۹/۹۱±۱۸/۸۰	۳۵/۵۰±۱۶/۶۳	۰/۰۰۱*
	کنترل	۴۲/۸۹±۴۶/۴۳	۴۳/۴۱±۱۶/۳۶	۰/۳۵۸
لیپتین سرم (ng/ml)	تمرین	۱۴/۹۹±۱۸/۱۱	۱۲/۳۶±۱۶/۷۵	۰/۰۰۱*
	کنترل	۱۴/۱±۶/۶۳	۱۴/۹±۷/۱۵	۰/۶۵۳
لاکتات (mg/dl)	تمرین	۲۰/۰۸±۹/۹۱	۱۸/۶۰±۱۲/۳۴	۰/۰۹۳
	کنترل	۱۹/۲±۳۱/۱۱	۲۰/۱±۰/۷/۲۱	۰/۵۴۸
FEV1 (لیتر)	تمرین	۳/۴۲±۰/۴۳	۳/۶۱±۰/۳۷	۰/۶۱۳
	کنترل	۳/۴۲±۲/۵۲	۳/۳۵±۳/۳۳	۰/۷۴۲
MVV (لیتر، دقیقه)	تمرین	۱۲۶/۳۲±۵/۰۸	۱۵۵/۵۱±۲۳/۱۵	۰/۰۰۲*
	کنترل	۱۳۰/۱۲±۲/۱۴	۱۳۲/۳۹±۷/۲۱	۰/۵۱۷
FVC (لیتر)	تمرین	۳/۵۴±۰/۴۶	۴/۰۹±۰/۵۲	۰/۰۲۲*
	کنترل	۳/۲۲±۳۱/۱۲	۳/۱۷±۴۲/۲۷	۰/۶۲۵

P≤۰/۰۵ اختلاف از نظر آماری معنی‌دار ()

جدول ۳: همبستگی بین شاخص‌های عملکرد ریوی با سطوح لیپتین، لاکتات و نیمرخ لیپیدی در گروه تمرین در حالت پایه و پس از ۱۲ هفته تمرین

متغیر	گروه	همبستگی (r)	همبستگی (r)	P	همبستگی (r)	همبستگی (r)	P
Cholesterol (mg/dl)	حالت پایه	-۰/۲۷۵	۰/۳۳۸	۰/۳۳۸	۰/۳۸۴	۰/۲۰۳	۰/۵۴۳
	مرحله دوم	-۰/۳۴۷	۰/۲۹۰	۰/۲۹۰	۰/۳۴۷	۰/۳۴۸	۰/۴۱۹
TG (mg/dl)	حالت پایه	-۰/۳۲۰	۰/۳۳۸	۰/۳۳۸	۰/۴۸۲	۰/۰۵۸	۰/۸۶۶
	مرحله دوم	-۰/۳۸۷	۰/۳۸۷	۰/۳۸۷	۰/۳۲۸	-۰/۱۲۷	۰/۶۲۸
HDL (mg/dl)	حالت پایه	۰/۰۶۷	۰/۸۴۵	۰/۸۴۵	۰/۷۴۱	-۰/۲۸۰	۰/۴۰۴
	مرحله دوم	۰/۱۸۹	۰/۷۶۸	۰/۷۶۸	۰/۶۹۲	-۰/۳۶۹	۰/۲۱۷
LDL (mg/dl)	حالت پایه	-۰/۰۷۴	۰/۸۲۸	۰/۸۲۸	۰/۸۱۸	-۰/۰۳۲	۰/۹۲۶
	مرحله دوم	-۰/۲۱۸	۰/۶۱۸	۰/۶۱۸	۰/۷۱۱	-۰/۱۸۶	۰/۷۱۲
VLDL (mg/dl)	حالت پایه	۰/۳۱۲	۰/۳۴۲	۰/۳۴۲	۰/۱۹۶	-۰/۱۲۲	۰/۱۲۲
	مرحله دوم	۰/۲۸۷	۰/۴۱۲	۰/۴۱۲	۰/۲۱۲	-۰/۲۸۵	۰/۸۵۱
لیپتین (ng/ml)	حالت پایه	۰/۱۷۲	۰/۶۱۴	۰/۶۱۴	۰/۱۹۱	-۰/۰۴۴	۰/۸۹۸
	مرحله دوم	۰/۲۸۷	۰/۵۱۴	۰/۵۱۴	۰/۲۱۲	-۰/۱۸۴	۰/۷۱۸
لاکتات (mg/dl)	حالت پایه	۰/۰۹۹	۰/۷۷۲	۰/۷۷۲	۰/۱۱۰	-۰/۰۳۱	۰/۹۲۸
	مرحله دوم	۰/۱۸۵	۰/۵۱۸	۰/۵۱۸	۰/۲۵۷	-۰/۱۲۵	۰/۶۱۰

P≤۰/۰۵ اختلاف از نظر آماری معنی‌دار ()

بحث

پژوهش حاضر نشان داد ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی لپتین، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و VLDL و افزایش معنی‌دار HDL در افراد چاق شد از طرفی این تغییرات با افزایش معنی‌دار برخی از شاخص‌های ریوی همراه بود.

در تحقیق حاضر ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی لپتین و افزایش معنی‌دار FVC و MVV در افراد چاق شد. مطابق با یافته‌های پژوهش حاضر Parastesh و همکاران گزارش کردند ۱۲ هفته فعالیت هوازی سطوح سرمی لپتین را در مردان چاق کاهش داد که این کاهش با افزایش عملکرد ریوی مرتبط با تغییرات چربی بدن همراه بود (۱۱). در تحقیق دیگری Polak ۲۵ زن چاق غیربائس را ۵ روز در هفته با شدت ۵۰٪ Vo2max (دو روز تمرین هوازی و ۳ روز دوچرخه کارسنج) به مدت ۱۲ هفته تمرین داد که نتیجه آن کاهش لپتین سرم، افزایش Vo2max و عدم تغییر در Mma و زن‌های بافت چربی زیرپوستی شکم و آدیپونکتین پلاسما بود (۱۴). همچنین Zilaei و همکاران گزارش کردند هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط نسبت به تمرین با شدت بالا موجب کاهش معنی‌دار لپتین سرمی شد (۱۵). تحقیقات انجام شده در رابطه با تاثیر دوره‌های طولانی مدت تمرین تناقض کمتری داشته و اکثر محققین بر اثر مثبت این نوع دوره‌های تمرینی بر کاهش میزان لپتین سرم تاکید دارند. فعالیت بدنی مهم‌ترین عامل مصرف انرژی در انسان است، از آنجایی که انرژی دریافتی می‌تواند بیان ژنی لپتین را به طور مثبت یا منفی تنظیم کند لذا ممکن است تغییر در مصرف انرژی از طریق تمرین نیز بر میزان لپتین تاثیرگذار باشد و می‌توان فعالیت ورزشی را یک عامل مهم در تعیین میزان لپتین دانست (۱۶). استرس ناشی از فعالیت ورزشی، تنظیم کننده بالقوه و مشخص در ترشح لپتین است. فعالیت بدنی با تغییراتی که جریان مواد سوختی در غلظت‌های هورمونی گردش خون و مصرف انرژی ناشی از فعالیت بدنی ایجاد می‌کند، قادر است غلظت‌های لپتین را تغییر دهد. کاهش غلظت لپتین از طریق ورزش، با تغییرات تعادل انرژی، بهبود حساسیت به انسولین، تغییرات هورمون‌های مرتبط با متابولیسم کربوهیدرات و چربی همراه است. بنابراین به منظور تغییر در سطوح لپتین و هورمون‌های وابسته به آن مانند انسولین، تیروکسین، تری‌پروترونین و کورتیزول می‌بایست شدت و مدت برنامه تمرینی مناسب باشد. کاهش لپتین در تحقیق حاضر با بهبود عملکرد ریوی افراد چاق همراه بود که می‌تواند به عنوان شاخصی مهم در ارتقاء سطح سلامتی محسوب شود.

از طرفی در پژوهش حاضر ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و

VLDL و افزایش معنی‌دار HDL در افراد چاق شد. تحقیقات قبلی برخی بر بهبود نیم‌رخ لیپیدی (۱۷) و بعضی دیگر نیز عدم تغییر معنی‌دار آن را بعد از فعالیت ورزشی هوازی نشان داده‌اند (۱۸). Nayeifar و همکاران گزارش کردند هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی و هوازی تغییر معنی‌داری در نیم‌رخ چربی زنان دارای اضافه وزن ایجاد نکردند اما موجب کاهش BMI و بهبود VO2MAX در هر دو گروه تمرینی شد (۱۹). از طرفی Saremi و همکاران گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین هوازی منجر به بهبود شاخص‌های چاقی و عملکرد ریوی در مردان چاق شد (۲۰). تری‌گلیسیرید مهم‌ترین منبع انرژی در فعالیت‌های هوازی می‌باشد، LPL یک آنزیم تجزیه کننده تری‌گلیسیرید است که موجب رهاش اسیدهای چرب از تری‌گلیسیرید جهت تامین انرژی در طول فعالیت‌های هوازی می‌گردد. بنابراین ارتباط بالایی بین فعالیت آنزیم LPL و برداشت تری‌گلیسیرید خون وجود دارد (۲۱). فعالیت ورزشی باعث افزایش لیپولیز می‌شوند. این تسریع در سرعت لیپولیز، سبب افزایش حضور اسیدهای چرب در پلاسما می‌شوند که به دنبال افزایش ضربان قلب و جریان خون در هنگام فعالیت ورزشی، به سرعت به سلول‌ها جهت تولید انرژی منتقل می‌شوند. ورود اسیدهای چرب به سلول‌ها توسط پروتئین‌های غشایی تسهیل می‌شود. از جمله این پروتئین‌ها پروتئین متصل به اسید چرب (Fatty acid-binding protein) و Fatty acid translocase می‌باشد (۲۲). ممکن است فعالیت‌های ورزشی از طریق افزایش این پروتئین‌های انتقالی سبب افزایش سوبسترا جهت مصرف سلول‌ها گردد. همچنین به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی سبب افزایش لیپولیز و کاهش اسیدهای چرب در خود عضلات نیز می‌شود (۲۲). به‌طوری که افزایش فعالیت LPL، تجزیه‌ی گلیسرول در VLDL را تسریع کرده و موجب حذف ذره‌های لیپوپروتئین می‌شود. این موضوع به نوبه خود قشر مازاد چربی (کلسترول آزاد و فسفولیپید) را به وجود می‌آورد که به HDL منتقل شده و سبب افزایش آن می‌شود. علاوه بر این، فعالیت ورزشی لیستین کلسترول‌آسیل ترانسفراز (LCAT) را فعال کرده که سبب تغذیه ذرات HDL می‌گردد. علت احتمالی دیگر افزایش HDL افزایش تولید HDL توسط کبد در پی تغییر فعالیت آنزیم LPL و کاهش لیپاز کبدی به دنبال فعالیت بدنی می‌باشد (۲۲). از طرفی کاهش LDL بستگی به کاهش وزن و کاهش وزن چربی بدن دارد. تغییرات در ترکیب بدن، کاهش توده‌ی چربی و افزایش توده‌ی عضلانی می‌تواند عوامل مهمی در کاهش LDL باشند (۲۳). همچنین سطوح اولیه این شاخص‌ها در شروع تمرین عامل تاثیرگذار می‌باشد، به‌طوری که هر چه میزان لیپیدهای خون بالاتر باشد تغییرات محسوس‌تری مشاهده خواهد شد.

قفسه سینه و کاهش حجم ریه‌ها می‌شود. هم‌چنین چاقی شکمی ممکن است باعث پایین آمدن محدوده‌ی دیافراگم و حد گسترش یا انبساط ریه گردد. بنابراین افراد چاق نمی‌توانند عملکرد مطلوبی داشته باشند. در این ارتباط Chirag و همکاران بین FVC و نسبت کمر به باسن در افراد چاق ارتباط منفی معنی‌داری گزارش کردند. آن‌ها هم‌چنین ارتباط منفی معنی‌داری بین درصد چربی بدن و FVC و MVV گزارش کردند (۲۸). علاوه بر این آدیپوسایتوکین‌های ترشح شده از بافت چربی نیز در کاهش کارکرد ریوی افراد چاق نقش دارند. بافت چربی یک اندام اندوکرین فعال است و توده آن با سطوح گردش خونی آدیپوسیتوکین‌های ایتروکین-۶ و $TNF-\alpha$ همبستگی مثبت دارد (۲۹). شواهد نشان می‌دهد در افرادی که با محدودیت مزمن مسیرهای هوایی (COPA) همراه هستند، سطوح مارکرهای التهابی از جمله ایتروکین-۶ و CRP بالا است (۳۰). از طرفی تعداد کم آزمودنی‌ها و محدود بودن به مردان با دامنه سنی ۱۸ تا ۳۰ سال، عدم دسترسی تمام وقت محققین به آزمودنی‌ها، عدم کنترل کامل تغذیه آن‌ها و عدم بررسی برخی از عوامل تاثیرگذار بر نتیجه تحقیق هم‌چون استعمال دخانیات، عدم بررسی فاکتورهای خونی که نشان دهنده افزایش اکسیداسیون چربی هستند از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌باشند که می‌تواند بر نتایج حاصل تاثیرگذار باشند لذا توصیه می‌شود تحقیقات مشابهی با تعداد نمونه‌های بیشتر، با مداخله تغذیه‌ای و کنترل آنزیم‌های تاثیرگذار بر کاتابولیسم هم‌چون لیپوپروتئین‌لیپاز و لستین‌کستروول‌آسیل‌ترانسفراز صورت گیرد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری در این زمینه با کنترل دقیق آنزیم‌های درگیر در لیپولیز و رژیم غذایی آزمودنی‌ها صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد ۱۲ هفته فعالیت بدنی با شدت متوسط، با تاثیر بر روی ترکیب بدنی تغییرات برجسته‌ای در عوامل بیوشیمیایی در مردان چاق غیرفعال به وجود آورد که این تغییرات هم‌زمان موجب بهبود عملکرد ریوی در این افراد شد. این نتایج پیشنهاد می‌کند برای کسب نتایج مطلوب همسو با درمان‌های دارویی و رژیم‌های کاهش وزن می‌توان از این نوع فعالیت ورزشی نیز برای کاهش درصد چربی بدن و مشکلات ناشی از آن و هم‌چنین بهبود عملکرد ریوی در مردان چاق غیرفعال استفاده کرد. به هر حال مطالعات بیشتری برای روشن شدن ساز و کار و اثرات مفید این نوع فعالیت ورزشی بر کارکرد ریوی، سطح لپتین و نیمرخ لیپیدی لازم است.

نتایج تحقیق حاضر هم‌چنین نشان داد ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث کاهش سطوح لاکتات خون شد اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر Daneshyar و همکاران گزارش کردند ۷ هفته فعالیت ورزشی استقامتی تغییر معنی‌داری در لاکتات خون موش‌های سالم ایجاد نکرد اما باعث کاهش معنی‌داری لاکتات خون در موش‌های دیابتی شد (۲۴). گزارش شده است تمرین استقامتی بلند مدت می‌تواند میزان استراحتی لاکتات گردش خون را کاهش دهد، زیرا سازگاری به تمرین‌های استقامتی موجب افزایش آنزیم‌های درگیر در مسیر هوازی می‌شود که در نهایت جریان پیروات به مسیر هوازی افزایش می‌یابد و ورود به مسیر غیرهوازی و تولید لاکتات کمتر خواهد شد (۹). به‌علاوه تمرین استقامتی قادر است پویایی لاکتات را تغییر دهد که شامل کاهش تولید، رهایی خالص، افزایش انتقال و پاکشدگی آن می‌باشد که نتیجه‌ی آن کاهش لاکتات خون است (۲۵). از طرف دیگر، با توجه به این‌که چربی بدن نیز منبع تولیدی لاکتات بوده، مقدار چربی و اندازه‌ی سلول چربی با تولید لاکتات ارتباط مستقیم دارد (۱۰). تمرین استقامتی با کاهش چربی بدن در کاهش لاکتات استراحتی خون، تاثیرگذاری قابل توجهی خواهد داشت. نتایج تحقیق حاضر هم‌چنین نشان داد ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط باعث افزایش معنی‌دار FVC و MVV در گروه تمرین شد ولی تاثیر معنی‌داری بر FEV1 نداشت. در این ارتباط Saremi و همکاران گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین هوازی در افراد چاق باعث کاهش معنی‌دار وزن، شاخص‌های چاقی و افزایش معنی‌دار FVC و FEV1 شد و هم‌چنین گزارش کردند شاخص‌های کارکرد ریوی در افراد با وزن طبیعی بالاتر از افراد چاق بود (۲۰). Saremi و همکاران گزارش کردند افراد با وزن طبیعی به طور معنی‌داری عملکرد ریوی بهتری نسبت به افراد چاق داشتند و ۱۲ هفته فعالیت هوازی باعث افزایش FVC و FEV1 در افراد چاق گردید (۱۱). Nazem و همکاران گزارش کردند تمرین هوازی به مدت سه ماه با بهبود شاخص‌های عملکرد ریوی هم‌چون MVV و $FEF_{75\%}$ ، $PEF_{75\%}$ ، $FEV1/FVC$ در افراد چاق مبتلا به آسم مزمن همراه بود (۲۶). هم‌چنین Ochs-Balcom و همکاران در پژوهش خود بین عملکرد ریوی با میزان بافت چربی همبستگی معکوسی گزارش کردند که بیانگر عملکرد نامطلوب ریوی با میزان افزایش بافت چربی می‌باشد. آن‌ها هم‌چنین بیان کردند وجود لایه‌های چربی یک عامل مهم در کاهش عملکرد ریوی می‌باشد به همین دلیل عملکرد ریوی ورزشکاران به مراتب بهتر از غیرورزشکاران است (۲۷). عملکرد ریه به طور قابل ملاحظه‌ای به قدرت عضلات شکم و درصد بالای چربی بدن بستگی دارد. چاقی از طریق چند مکانیسم می‌تواند عملکرد ریوی را مختل کند. افزایش چربی در اطراف دنده‌ها، دیافراگم و شکم، منجر به محدود شدن حرکت دنده‌ها،

قدردانی

بدین وسیله از آزمودنی‌های تحقیق حاضر و تمام کسانی که به نحوی در اجرای این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای با محققین داشتند تشکر و قدردانی می‌شود.

منافع متقابل

مؤلف اعلام می‌نماید تألیف یا انتشار این مقاله منافع متقابلی ندارد.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

مشارکت مؤلفان

ب، ت: طراحی اثر و تأیید نسخه نهایی
ح، ش: مربی ورزش و مشارکت در جمع‌آوری داده‌ها
ب، ا: نویسنده مسئول، تحلیل و تفسیر داده‌ها

ملاحظات اخلاقی

فرم رضایت‌نامه آگاهانه توسط همه آزمودنی‌ها تکمیل شده است.

References

1. Esmaillzadeh Mirmiran A. Evaluation of waist circumference to predict cardiovascular risk factors in an overweight Tehranian population: findings from Tehran Lipid and Glucose Study. *International journal for vitamin and nutrition research* 2005; **75**(5): 347-356. doi: 10.1024/0300-9831.75.5.347.
2. Poirier P, Giles T D, Bray G A, Hong Y, Stern J S, Pi-Sunyer F X, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation* 2006; **113**(6): 898-918. doi: 10.1161/circulationaha.106.171016
3. Ghobadi H, Dehkhoda M, Motamedi P. Effect of 8-week endurance, resistance and concurrent trainings on serum leptin concentration changes and some regulator hormones of blood glucose in athlete male students. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2014; **21**(6): 784-794.
4. Saghebjo M. Effect of twelve weeks of aerobic training on serum levels of leptin, vaspin and some indicators of oxidative stress in obese middle-aged women. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; **16**(2): 111-118.
5. Mota G, Zanesco A. Leptin, ghrelin, and physical exercise. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2007; **51**(1): 25-33. doi: 10.1590/S0004-27302007000100006
6. Baltaci A K, Ozyurek K, Mogulkoc R, Kurtoglu E, Ozkan Y, Celik I. Effects of zinc deficiency and supplementation on the glycogen contents of liver and plasma lactate and leptin levels of rats performing acute exercise. *Biological trace element research* 2003; **96**(1-3): 227-236.
7. Silberbauer C J, Surina-Baumgartner D M, Arnold M, Langhans W. Prandial lactate infusion inhibits spontaneous feeding in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2000; **278**(3): 646-653. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R646
8. Melzer K, Kayser B, Saris W H, Pichard C. Effects of physical activity on food intake. *Clinical nutrition* 2005; **24**(6): 885-895. doi: 10.1016/j.clnu.2005.06.003
9. Hurley B, Hagberg J M, Allen W K, Seals D R, Young J, Cuddihee R, et al. Effect of training on blood lactate levels during submaximal exercise. *Journal of Applied Physiology* 1984; **56**(5): 1260-1264.
10. Sandqvist M M, Eriksson J W, Jansson P-AE. Increased lactate release per fat cell in normoglycemic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; **50**(10): 2344-2348.
11. Parastesh M, Heidarianpour A, Saremi A. The Effect of 12 weeks of aerobic training on lung function and serum leptin levels in obese men. *Sjimu* 2014; **22**(1): 139-146.
12. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *Journal of applied physiology* 2010; **108**(3): 744-753. doi: 10.2337/diabetes.50.10.2344
13. Fischer C, Berntsen A, Perstrup L, Eskildsen P, Pedersen B. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2007; **17**(5): 580-587. doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00602.x
14. Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor α in obese women. *Metabolism* 2006; **55**(10): 1375-1381. doi: 10.1016/j.metabol.2006.06.008
15. ZilaeiBouri S, Khedri A, ZilaeiBouri M. Comparing the Effects of Aerobic Exercises of High and Moderate Intensity on Serum Leptin Levels and Capacity of Fat Oxidation among Young Obese Girls. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2013; **3**(1): 81-87.
16. De Vincentis A, Pedone C, Vespasiani-Gentilucci U, Picardi A, Derosa G, Maffioli P, et al. Effect of Sibutramine on Plasma C-Reactive Protein, Leptin and Adiponectin Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current pharmaceutical design* 2017; **23**(6): 870-878. doi: 10.2174/1381612822666161006122934.
17. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome. *Sports medicine* 2010; **40**(5): 397-415. doi: 10.2165/11531380-000000000-00000.
18. Christos Z E, Tokmakidis S P, Volaklis K A, Kotsa K, Touva A-M, Douda E, et al. Lipoprotein profile, glycemic control and physical fitness after strength and aerobic

- training in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106: 901-907. doi: 10.1007/s00421-009-1078-6
19. Nayeibifar S, Afzalpour M, Saghebjo M, Hedayati M. Effects of aerobic and resistance trainings on serum sicam-1 and lipid profile in overweight women. *Sport And Biomotor Sciences* 2012; 2(4): 77-87.
 20. Saremi A, Parastesh M. The effect of weight-loss program on lung function and systemic inflammation in obese men. *Yafteh* 2011; 12(2): 25-32.
 21. Lambers S, Van Laethem C, Van Acker K, Calders P. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clinical Rehabilitation* 2008; 22(6): 483-492. doi: 10.1177/0269215508084582.
 22. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 132. doi: 10.1186/s12944-017-0515-5
 23. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2005; 86(8): 1527-1533. doi: 10.1016/j.apmr.2005.01.007
 24. Daneshyar S, Gharakhanlo R, Omidfar K, Nikooie R, Bayati M. The Effect of Endurance Training in Changes of Blood Lactate and Plasma Calcitonin Gen Related Peptide Levels in Type 2 Diabetic Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011; 13(4): 368-373.
 25. Duvillard S P. Exercise lactate levels: simulation and reality of aerobic and anaerobic metabolism. *European journal of applied physiology* 2001; 86(1): 3-5. doi: 10.1007/s004210100515
 26. Nazem F, Izadi M, Jaliliu M, Keshvarz B. Impact of aerobic exercise and detraining on pulmonary function indexes in obese middle-aged patients with chronic asthma. *Arak Medical University Journal* 2013; 15(9): 85-93.
 27. Ochs-Balcom H M, Grant B J, Muti P, Sempos C T, Freudenheim J L, Trevisan M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest Journal* 2006; 129(4): 853-862. doi: 10.1378/chest.129.4.853
 28. Savalia C, Sorani A, Sakariya K, Chavda B, Kakaiya M, Pithadia P. Effect of upper body fat distribution on pulmonary functions in medical students. *Journal of Research in Medical and Dental Science* 2017; 3(4): 275-279. doi: 10.5455/jrmds.2015346
 29. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators of inflammation* 2010; 5(2010). doi: 10.1155/2010/585989
 30. Gan WQ, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59(7): 574-580. doi: 10.1136/thx.2003.019588.

Original Article

The effect of lidocaine cuff filling with two different concentrations 2% and 4% on the incidence of cough and severity of sore throat after surgery and compared with the control group

Gholamreza Khalili¹, Zahra Rezapouran Ghahfarokhi², Seyed Taghi Hashemi³

¹Department of Anesthesia, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

²Student of Medicine, Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*Corresponding author; E-mail: Rezapouran_zahra@yahoo.com

Received: 12 September 2018 Accepted: 7 October 2018 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):42-49

Abstract

Background: Common complications of intubation is cough and sore throat after surgery, which increase the complications and dissatisfaction of patients, therefore, it is necessary to find a way to treat this complication. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of lidocaine injection with two different concentrations (2% and 4%) in the tracheal cuff on cough and sore throat after surgery and compared with control group (normal saline).

Methods: This study was performed on 96 patients undergoing surgery (32 patients in each group). Patients were randomly assigned into three groups (2 to 5 cc lidocaine 2%, lidocaine 4%, and normal saline) and the drugs were prescribed preoperatively in cuff of the endotracheal tube. Vital signs, sore throats and frequency of coughing were recorded in the patients. Chi-square and ANOVA tests were used to compare the data.

Results: The mean score of pain in recovery and 24 hours after extubation in the lidocaine group was 4% and was the highest in the normal saline group ($P = 0.002$ and $P = 0.019$). The prevalence of cough after 12 and 24 from extubation in the lidocaine 4% group (2.6% and 0 respectively) and in the normal saline group was highest (37.5% and 25% respectively) ($P=0.003$ and $P=0.007$, respectively).

Conclusion: The results of our study showed that the prevalence of cough and the mean pain in patients receiving lidocaine 4% was significantly better than the 2% and normal saline groups, and also no other complications such as hemodynamic changes was not observed in the three groups.

Keyword: Lidocaine, Extubation, Cough, Sore Throat, Tracheal Cuff, Postoperative Complications

How to cite this article: Khalili Gh, Rezapouran Ghahfarokhi Z, Hashemi S T. [The effect of lidocaine cuff filling with two different concentrations 2% and 4% on the incidence of cough and severity of sore throat after surgery and compared with the control group]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):42-49. Persian.

مقاله پژوهشی

تاثیر پر کردن کاف لوله تراشه به وسیله لیدوکائین با دو غلظت ۲٪ و ۴٪ بر فراوانی سرفه و شدت گلودرد بعد از جراحی و مقایسه با گروه شاهد

غلامرضا خلیلی^۱، زهرا رضا پوران قهفرخی^{۲*}، سید تقی هاشمی^۳

^۱ گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^{*} نویسنده مسئول: ایمیل: Rezapooran_zahra@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۱۵ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۴۲-۴۹

چکیده

زمینه: عوارض شایع ایتوباسیون سرفه و گلودرد بعد از عمل می باشد که سبب افزایش عوارض و نارضایتی بیماران می شود، لذا یافتن راه درمان این عارضه امری ضروری است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تزریق لیدوکائین با دو غلظت متفاوت (۲٪ و ۴٪) در کاف لوله تراشه بر سرفه و گلودرد بعد از عمل جراحی و مقایسه با گروه شاهد (نرمال سالین) می باشد.

روش کار: این مطالعه بر روی ۹۶ بیمار کاندید جراحی انجام گرفت (۳۲ نفر در هر گروه). بیماران به صورت تصادفی در سه گروه (۲ الی ۵ سی سی لیدوکائین ۲٪، لیدوکائین ۴٪ و نرمال سالین) قرار گرفتند و داروهای مورد نظر در کاف لوله تراشه قبل از عمل تجویز شد و علائم حیاتی، شدت گلودرد و فراوانی سرفه در بیماران ثبت شد. آزمون های کای اسکور و ANOVA جهت مقایسه داده ها استفاده شد.

یافته ها: میانگین نمره درد در ریکاوری و ۲۴ ساعت پس از اکستوباسیون در گروه لیدوکائین ۴٪ کمترین میزان بوده و در گروه نرمال سالین بیشترین میزان به دست آمد ($P=0/002$ و $P=0/019$). فراوانی وجود سرفه در ساعت ۱۲ و ۲۴ در گروه لیدوکائین ۴٪ کمترین (به ترتیب ۶/۲٪ و صفر) و گروه نرمال سالین بیشترین (به ترتیب ۳۷/۵٪ و ۲۵٪) بود (به ترتیب $P=0/003$ و $P=0/007$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه ما نشان داد که فراوانی سرفه و میانگین درد در بیماران دریافت کننده لیدوکائین ۴٪ به صورت معناداری نسبت به گروه ۲٪ و نرمال سالین بهتر می باشد و همچنین هیچ گونه عوارض دیگر از جمله تغییرات همودینامیک در بیماران سه گروه مورد مطالعه دیده نشد.

کلیدواژه ها: لیدوکائین، اکستوباسیون، سرفه، گلودرد، کاف لوله تراشه، عوارض پس از جراحی

نحوه استناد به این مقاله: خلیلی غ ر، رضا پوران قهفرخی ز، هاشمی س ت. تاثیر پر کردن کاف لوله تراشه به وسیله لیدوکائین با دو غلظت ۲٪ و ۴٪ بر فراوانی سرفه و شدت گلودرد بعد از جراحی و مقایسه با گروه شاهد. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۴۲-۴۹

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

۲۰٪ و در گروه سالین برابر با ۷۶٪ بوده که با در نظر گرفتن فرمول زیر، حجم نمونه ۹ نفر در هر گروه به دست آمد که جهت افزایش دقت حداقل نمونه مورد نیاز ۳۲ نفر در هر گروه تعیین شد.

$$n = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}\right)^2 [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

معیار ورود شامل کلیه بیماران ASA I, II که کاندید عمل جراحی با طول مدت بیشتر از ۲ ساعت و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه، اینداکشن و اکستوباسیون آرام و بدون زور زدن روی لوله تراشه، بیماران تحت جراحی ۲ الی ۴ ساعت می باشد. معیار خروج از مطالعه شامل موارد زیر بودند: حساسیت دارویی، بیماری های راه های هوایی فوقانی و تحتانی، سابقه آلرژی و آسم، بروز اسپاسم در هنگام لوله گذاری یا اکستوباسیون، بیماران وابسته به مواد مخدر و بنزویدازپین ها و داروهای آنتی دپرسانت و آنتی سایکوتیک، عمل جراحی بیمار کمتر از ۲ ساعت یا بیشتر از ۳ ساعت طول بکشد یا بیمار کیس لوله گذاری مشکل باشد یا لوله دولومنه جهت بیمار گذاشته شود یا کاف لوله تراشه پاره شود، کنسل شدن عمل جراحی به علل مختلف، تغییر در روش عمل یا روش بیهوشی، فوت بیمار قبل از اتمام برنامه، و عدم رضایت بیمار به ادامه شرکت در برنامه.

روش بیهوشی و مانیتورینگ در همه بیماران به صورت یکسان انجام شد. قبل از انجام مطالعه از بیماران درخواست شد در صورت تمایل به شرکت در این بررسی، فرم رضایت نامه آگاهانه را تکمیل و امضا نمایند. پس از ورود بیماران به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، سابقه بیماری های زمینه ای مانند دیابت، فشارخون، بیماری های قلبی، سابقه مصرف سیگار و ... از پرونده بیماران ثبت شد.

تصادفی سازی بلوک تقسیم بیماران به M بلوک با اندازه N۳، به طوری که در هر بلوک N بیمار A و N بیمار B و N بیمار C اختصاص داده شد. سپس بلوک به صورت تصادفی انتخاب شد. این روش تخصیص، درمان برابر در هر بلوک را به شرطی که بلوک به طور کامل استفاده شود، تضمین می کند؛ به عنوان مثال سه درمان A, B, C و اندازه بلوک ۳ × ۳ = ۹ تخصیص درمان ممکن است در داخل هر بلوک (۱) BBAACC (۲) AABBBCC (۳) ABCABC (۴) BACBAC (۵) ABCBAC (۶) BACABC و ... بود. بیماران توسط بسته های دارویی از پیش تعیین شده توسط ناظر مطالعه (استاد راهنما) تحت درمان قرار گرفتند. بسته های دارویی از نظر شکل کاملاً مشابه بودند و بیمار و مجری طرح از محتویات بسته ها آگاه نبودند. ضمناً جمع آوری اطلاعات، سنجش بیماران و تکمیل فرم ها توسط مجری طرح و دستیار وی انجام شد که از محتویات بسته ها آگاه نبودند؛ در مرحله آنالیز داده ها نیز آنالیز توسط استاد مشاور طرح و مجری طرح که از محتویات بسته های

لوله گذاری تراشه جهت اداره راه هوایی در بیهوشی عمومی امری است که مکرراً در اتاق عمل انجام می شود و بعد از لوله گذاری به خصوص در اعمال جراحی طولانی مدت سبب عوارض می گردد که از جمله عوارض مذکور سرفه و گلودرد بعد از عمل می باشد که دلیل اختصاصی سرفه التهاب و تحریک موضعی راه هوایی در محل کاف لوله تراشه می باشد. از طرفی منشأ درد ممکن است حلقی، حنجره ای یا تراشه ای باشد. شیوع این عارضه با نوع مدیریت راه هوایی حین بیهوشی ارتباط دارد (۱). بعضی از مطالعات استفاده از لوله تراشه را در بروز بیشتر این عارضه مؤثر می دانند (۲). تعیبه آن ممکن است موجب خراشیدگی و آسیب به بافت های ناحیه حلق گردد و فشار کاف آن می تواند موجب ادم، التهاب و درد در محل تماس شود. شیوع این عارضه به دنبال لوله گذاری ۱۴ تا ۵۰٪ گزارش شده است (۳). کوشش های گوناگونی جهت کاهش وقوع سرفه صورت گرفته است که از آن جمله می توان پیشگیری توسط سدیم کروموجلیکات، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، سمپاتومیمتیک های گیرنده بتادو، دروپریدول، افدرین، لیدوکائین و همچنین طولانی کردن مدت تزریق بولوس فتنایل را نام برد (۴) و (۵). مطالعات نشان داده اند که لیدوکائین از ورای کاف لوله تراشه از جنس پلی و لیل کلراید عبور کرده و می تواند التهاب و تحریک موضعی مخاط تراشه را کاهش دهد (۶). در مطالعات انجام شده نتایج در یک راستا نبوده است و در بعضی از مطالعات، تزریق لیدوکائین ۴٪ به داخل کاف لوله تراشه سبب کاهش گلودرد و سرفه بعد از عمل گردیده (۷ و ۸) و در بعضی مطالعات این اثر مشاهده نشده است (۹). با توجه به اختلاف در نتایج مطالعات قبلی و این که غلظت های مختلف لیدوکائین در اعمال طولانی مدت (بیشتر از ۲ ساعت) تجویز نشده، ما بر آن شدیم تا دو غلظت لیدوکائین متفاوت (۲٪ و ۴٪) را با نرمال سالین مقایسه کرده و اثر آن ها را بر گلودرد و سرفه بعد از عمل مورد مطالعه قرار دهیم.

روش کار

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی دوسوکور می باشد. بیماران این تحقیق شامل کلیه بیماران ASA I, II که کاندید عمل جراحی با طول مدت بیشتر از ۲ ساعت بودند به صورت نمونه گیری ساده تصادفی وارد مطالعه شدند. حجم نمونه بر اساس فرمول زیر و با در نظر گرفتن $1-\alpha$ و $1-\beta$ به ترتیب ۰.۹۵ و ۰.۸ و در نتیجه $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ و $Z_{1-\beta}$ از جدول توزیع نرمال به ترتیب برابر ۱.۹۶ و ۰.۸۴ به دست آمد. شیوع سرفه در مطالعه ای مشابه (۷) در بیماران تحت درمان لیدوکائین ۴٪ برابر با

فشارخون‌های سیستولیک، دیاستولیک و متوسط شریانی و ضربان قلب هر ۱۰ دقیقه در حین عمل و در ریکاوری در زمان اکستوبیشن و ۵ دقیقه بعد، شدت گلودرد در پرسش‌نامه ثبت شد. ضمناً مدت زمان اکستوبیشن که از زمان قطع داروی بیهوشی تا خارج کردن لوله تراشه را شامل می‌شود در پرسش‌نامه ثبت شد. مدت زمان اقامت در ریکاوری که از زمان ورود بیمار به ریکاوری تا زمان ترخیص به بخش در پرونده ثبت گردید.

کلیه اطلاعات بیماران شامل فاکتورهای دموگرافیک و علائم پاراکلینیکی در چک لیست ساخته شده توسط مجری ثبت گردید و وارد نرم‌افزار SPSS۲۲ شده، آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه شد، جهت تحلیل داده‌ها، ابتدا از آمار توصیفی شامل جداول فراوانی و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی برای توصیف مهم‌ترین ویژگی‌های افراد مورد مطالعه، استفاده شد. از آزمون‌های اندازه‌های مکرر، فریدمن و کوکران برای انجام مقایسات بین سه گروه در چند بار اندازه‌گیری استفاده شد. سایر مقایسات بین سه گروه با استفاده از آزمون‌های کای‌دو، دقیق فیشر، آنالیز واریانس و کروسکال والیس، انجام شد. به منظور ارزیابی تفاوت بین گروه‌ها در طول دوره‌های مختلف، از آزمون ANOVA استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان ۹۶ بیماری که کاندید جراحی بودند و وارد این مطالعه شدند (۳۲ نفر در هر گروه)، تعداد ۵۱ نفر (۵۳/۱٪) مرد و ۴۵ نفر (۴۶/۹٪) آن‌ها زن بودند، میانگین سن افراد مورد مطالعه برابر با $41/14 \pm 16/92$ سال (۱۸-۷۳ سال) بود. در مطالعه حاضر مشخص شد که سن ($P=0/981$)، جنس ($P=0/686$)، BMI ($P=0/885$)، مدت عمل جراحی ($P=0/454$)، مدت ریکاوری ($P=0/868$) و مدت اکستوباسیون ($P=0/091$) میان سه گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری نداشت. نتایج ما نشان داد که میانگین نمره درد بر اساس VAS در ریکاوری در گروه لیدوکائین ۴٪ کمترین میزان بوده ($1/03 \pm 1/87$) و در گروه نرمال‌سالین بیشترین میزان به دست آمد ($2/93 \pm 2/34$) ($P=0/002$). اما در ۱۲ ساعت بعد تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/113$) اما ۲۴ ساعت بعد نیز مشخص شد که نمره درد در گروه لیدوکائین ۴٪ کمترین میزان بوده ($0/06 \pm 0/35$) و در گروه نرمال‌سالین بیشترین میزان به دست آمد ($0/9 \pm 1/82$) ($P=0/019$). اما با انجام آنالیز اندازه‌گیری‌های مکرر، تفاوت آماری میان سه گروه در خصوص نمره درد در طول زمان‌های مختلف در دو گروه دیده نشد ($P>0/05$).

هم‌چنین مشخص شد که فراوانی وجود سرفه در ریکاوری تفاوت آماری معناداری نداشت ($P=0/056$)، اما در ساعت ۱۲ و ۲۴ در گروه لیدوکائین ۴٪ کمترین فراوانی داشت (به ترتیب ۶/۲٪

دارویی آگاه نبودند، انجام شد و صرفاً گروه بیماران (گروه ۱ یا ۲ یا ۳) جهت آنالیز داده‌ها مشخص شد؛ بنابراین مطالعه سه‌سوکور می‌باشد و از مرحله ورود بیمار در مطالعه تا انجام مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و آنالیز اطلاعات، محتویات دو گروه دارویی مشخص نبود.

روش انجام بیهوشی و داروهای مصرفی در هر سه گروه کاملاً مشابه بوده و به صورت نمونه‌گیری‌های تصادفی شده دو سوبه‌کور در یکی از سه گروه قرار گرفتند. در یک گروه (گروه A) داخل کاف لوله تراشه (۵cc-۲) لیدوکائین ۲٪ تزریق شده در حدی که فشار داخل کاف از ۳۰-۲۰ cmH₂O بیشتر نشود (به دلیل ایجاد ایسکمی) و نشستی اطراف لوله مختصر باشد و در گروه دوم (گروه B) داخل کاف لوله تراشه ۵cc-۲ لیدوکائین ۴٪ در حدی که فشار داخل کاف از ۳۰-۲۰ cmH₂O بیشتر نشود (به دلیل ایجاد ایسکمی) و نشستی اطراف لوله تراشه مختصر باشد، تزریق گردید و در گروه سوم (گروه C) ۵cc-۲ نرمال‌سالین داخل کاف لوله تراشه تزریق شد (همانند شرایط دو گروه قبلی). بعد از ثابت کردن لوله تراشه روی عدد ۷.۵ در خانم‌ها و عدد ۸ در آقایان و برقراری ادامه بیهوشی با گاز هوشبر استنشاقی ایزوفلوران+اکسیژن بیهوشی بیمار ادامه یافت و به هیچ وجه جهت بیمار N₂O تجویز نشد. فرد تزریق کننده با فرد مطالعه کننده متفاوت بود.

لازم به ذکر است که فشار کاف لوله تراشه با استفاده از مانومتر استاندارد (مدل Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) با دقت ۲ سانتی‌متر آب و محدوده اندازه‌گیری ۰-۱۲۰ سانتی‌متر آب) توسط یک فرد آموزش دیده در وضعیت خوابیده به پشت با زاویه سر تخت ۳۰ درجه و در یک نوبت و در طول جراحی اندازه‌گیری شد. هم‌چنین لازم به ذکر است که با حجم ۲ الی ۵ سی‌سی تزریق صورت گرفته در هر گروه، به فشار مورد نظر (کمتر از ۳۰ cmH₂O) رسیدیم. هم‌چنین لوله تراشه‌های مورد استفاده ساخت چین بوده و با کاف از جنس PVC بود که برای تمام بیماران یکسان بود و تنها بر اساس شرایط بیماران، سایزهای مختلف مورد استفاده قرار گرفت. در حین عمل جراحی هر ۱۰ دقیقه در بیماران فشارخون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی و ضربان قلب در پرسش‌نامه ثبت شد. بعد از انتقال بیمار به ریکاوری در زمان اکستوباسیون و ۵ دقیقه بعد از آن فشارخون سیستول، دیاستول، متوسط شریانی و ضربان قلب ثبت شد و ضمناً شدت گلودرد و سرفه در زمان خارج کردن لوله تراشه در ریکاوری و در هوشیاری کامل، ۱۲ ساعت پس از عمل و ۲۴ ساعت پس از عمل در بخش در پرسش‌نامه ثبت گردید. شدت درد براساس (Visual Analogue Scale, VAS) ارزیابی شد (۱۰) و فراوانی سرفه در اکستوباسیون نیز با پرسش از بیماران و بررسی پرونده، تکمیل شد. کلیه اطلاعات لازم جهت بیمار شامل شماره پرونده، سن، جنس، طول مدت عمل جراحی، نوع عمل جراحی و گریدینگ سرفه،

و صفر) و در گروه نرمال سالین بیشترین فراوانی سرفه دیده شد (به ترتیب ۳۷/۵٪ و ۲۵٪) (به ترتیب $P=0/003$ و $P=0/007$). هم‌چنین با انجام آنالیز اندازه‌گیری‌های مکرر، تفاوت آماری میان سه گروه در خصوص فراوانی در طول زمان‌های مختلف در دو گروه دیده شد ($P=0/004$). اما در خصوص میانگین فشارخون شریانی و ضربان قلب در ابتدای جراحی و بررسی هر ۲۰ دقیقه تا

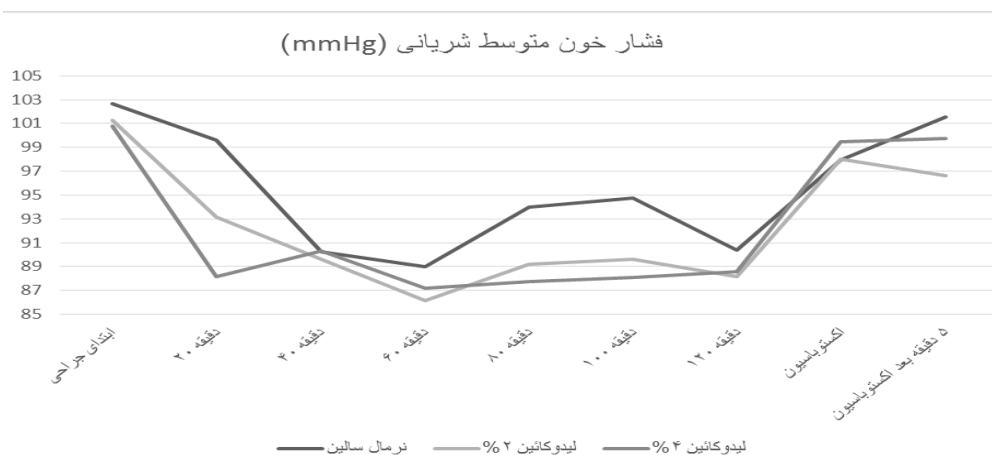
۱۲۰ دقیقه جراحی و در زمان اکستوباسیون و پس از آن میان سه گروه تفاوت آماری معناداری در هیچ یک از زمان‌ها دیده نشد ($P>0/05$). هم‌چنین با انجام آنالیز اندازه‌گیری‌های مکرر، تفاوت آماری میان سه گروه در خصوص فشارخون شریانی و ضربان قلب در طول زمان‌های مختلف در دو گروه دیده نشد ($P>0/05$).

جدول ۱: فراوانی و میانگین متغیرهای دموگرافیک و بالینی در بیماران سه گروه مورد مطالعه

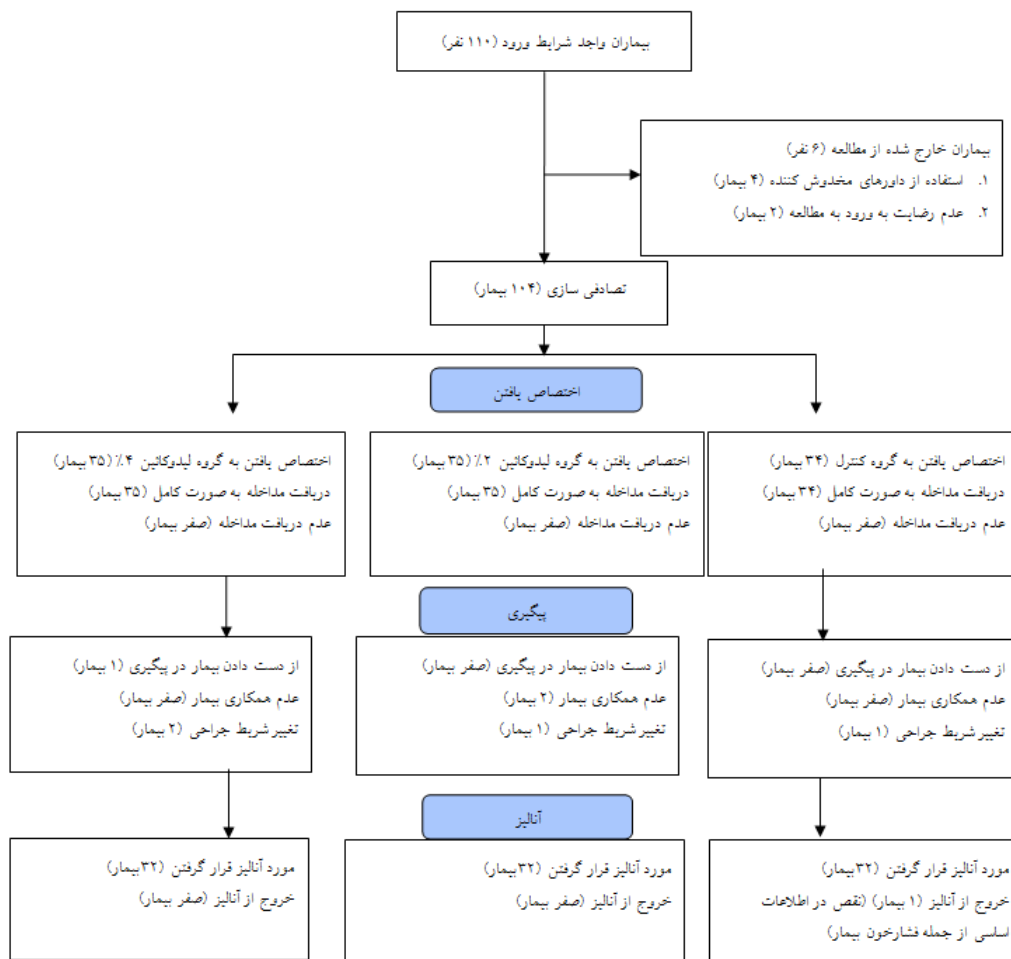
گروه / متغیر	نرمال سالین	لیدوکائین ۲٪	لیدوکائین ۴٪	P-value
سن (سال)	۲۰/۰۱±۴۱/۴	۱۶/۸۷±۴۰/۶۵	۱۳/۹۹±۴۱/۳۷	۰/۹۸۱
جنس (مرد)	۱۸ (۵۶/۲٪)	۱۵ (۴۶/۹٪)	۱۸ (۵۶/۲٪)	۰/۶۸۶
BMI (kg/m ²)	۲/۹۵±۲۵/۸۳	۳/۹۱±۲۶/۲۴	۳/۲۲±۲۶/۰۴	۰/۸۸۵
مدت عمل جراحی (دقیقه)	۱۳/۵۱±۱۴۱/۷۵	۲۳/۴۶±۱۵۱/۵۶	۲۵/۶۱±۱۵۰/۶۲	۰/۴۵۴
مدت ریکاوری (دقیقه)	۳۳/۶±۱۲۰	۴۹/۸۶±۱۲۵/۱۵	۳۲/۱۵±۱۲۱/۷۵	۰/۸۶۸
مدت اکستوباسیون (دقیقه)	۳۴/۱±۶۸/۷۵	۳۹/۵۸±۵۳/۷۱	۲۱/۵۵±۵۲/۵	۰/۰۹۱

جدول ۲: فراوانی سرفه و شدت درد گلو در بیماران سه گروه مورد مطالعه

گروه / متغیر	نرمال سالین	لیدوکائین ۲٪	لیدوکائین ۴٪	P-value
درد در ریکاوری	۲/۳۴±۲/۹۳	۲/۱۹±۱/۴۶	۱/۸۷±۱/۰۳	۰/۰۰۲
۱۲ ساعت بعد	۲/۲۶±۱/۱۲	۱/۸۸±۰/۷۱	۰/۸۹±۰/۱۸	۰/۱۱۳
۲۴ ساعت بعد	۱/۸۲±۰/۹	۰/۹۹±۰/۲۸	۰/۳۵±۰/۰۶	۰/۰۱۹
درد ریکاوری	۷ (۲۱/۹٪)	۳ (۹/۴٪)	۱ (۳/۱٪)	۰/۰۵۶
۱۲ ساعت بعد	۱۲ (۳۷/۵٪)	۴ (۱۲/۵٪)	۲ (۶/۲٪)	۰/۰۰۳
۲۴ ساعت بعد	۸ (۲۵٪)	۳ (۹/۴٪)	۰	۰/۰۰۷



نمودار ۱: میانگین فشارخون شریانی و ضربان قلب در بازه‌های زمانی مختلف در سه گروه درمانی



شکل ۱: فلوچارت مطالعه (CONSORT format)

بحث

در مطالعه‌ای که توسط Moattari و همکاران در سال ۱۳۸۵ به منظور مقایسه عوارض پس از خارج‌سازی لوله داخل تراشه در سه حالت مختلف لیدوکائین ۴ درصد برای پرکردن کاف در بیماران تحت جراحی انتخابی انجام دادند لوله‌های داخل تراشه بیماران هر یک از گروه‌ها با آب مقطر، لیدوکائین ۴ درصد، لیدوکائین ۴ درصد قلیایی شده و لیدوکائین ۴ درصد قلیایی و گرم شده (۵-۱۰ میلی‌لیتر) پرشد بیان کردند که بین گروه‌های تحت مطالعه از نظر سرفه، گلودرد و گرفتگی صدا تفاوت معنی‌دار آماری به دست آمد ($P < 0.05$) که این تفاوت از نظر سرفه، گلودرد و گرفتگی صدا بین گروه آب مقطر و هر یک از گروه‌های لیدوکائین ۴ درصد قلیایی شده و لیدوکائین ۴ درصد قلیایی و گرم شده وجود داشت. بین گروه آب مقطر و لیدوکائین ۴ درصد تنها از نظر گلودرد تفاوت معنی‌دار آماری به دست آمد. علاوه بر این نسبت شانس سرفه، گلودرد و گرفتگی صدا تنها برای

در مطالعه ما مشخص شد که فراوانی سرفه و میانگین درد در بیماران دریافت کننده لیدوکائین ۴٪ به صورت معناداری نسبت به گروه ۲٪ و نرمال‌سالین بهتر می‌باشد و همچنین هیچ گونه عوارض دیگر از جمله تغییرات همودینامیک در بیماران سه گروه مورد مطالعه دیده نشد. در مطالعه‌ای که توسط Amjad Khan و همکاران در سال ۲۰۱۴ به منظور بررسی و مقایسه لیدوکائین ۴٪ و ۲٪ بر سرفه ناشی از اینتوباسیون انجام گرفت، سرفه در گروه‌های اسپری کاف لیدوکائین ۴٪، اسپری سالین، گروه سالین کاف به میزان ۲۰٪، ۱۶٪ و ۷۶٪ مشاهده شد. اسپری لیدوکائین بر روی حنجره موجب کاهش میزان بروز سرفه در اکستوباسیون شد ($P > 0.001$). اما لیدوکائین در داخل کاف تاثیری در کاهش سرفه یا کاهش بروز و شدت گلودرد نداشته، زیرا در همه گروه‌ها کم بود (۷). نتایج مطالعه مذکور همسو با یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. با این تفاوت که در مطالعه ما روش مورد مطالعه متفاوت می‌باشد.

تفاوت در نمونه‌گیری و کنترل اثر مخدوش کننده‌ها به خصوص سابقه قبلی پزشکی و مشخصات دموگرافیک باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد که فراوانی سرفه و میانگین درد در بیماران دریافت کننده لیدوکائین ۴٪ به صورت معناداری نسبت به گروه ۲٪ و نرمال‌سالین بهتر می‌باشد و هم‌چنین هیچ گونه عوارض دیگر از جمله تغییرات همودینامیکی در بیماران سه گروه مورد مطالعه دیده نشد. بنابراین با توجه به شیوع بالای سرفه و گلودرد در بیماران پس از اکستوباسیون و کاهش رضایت بیماران از جراحی و افزایش عوارض به‌خصوص به دنبال سرفه، بهتر است که برای بیماران تحت ایتوباسیون، لیدوکائین ۴٪ تجویز شود.

محدودیت‌های مطالعه

از جمله محدودیت‌های این مطالعه ریزش ۱۴ بیمار در طول مطالعه بوده که در این مطالعه حجم نمونه بالاتر انتخاب شده تا در صورت ریزش، خللی در نتایج مطالعه به وجود نیارد. از دیگر محدودیت‌های مورد مطالعه، عدم امکان استفاده از دوزهای متفاوت دیگر لیدوکائین (دوز ۱۰٪) در بیماران مورد مطالعه بود که این امر ناشی از کمبود حجم نمونه در فاصله زمانی مطالعه بود، لذا با توجه به موثر بودن دوز ۱۰٪، مطالعه‌ای دیگر با حجم نمونه بالاتر و با دوزهای متفاوت مورد نیاز است که از این طریق بتوان تاثیر این دارو را بهتر شناخت و به دوز بی‌خطر با حداکثر کارایی رسید.

قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین‌وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

ملاحظات اخلاقی

این طرح پژوهشی با کد اخلاق ۶۱۰. ۳. ۱۳۹۵. ir.mui.rec ثبت شده است.

منابع مالی

این پروژه پژوهشی با حمایت مالی نسبی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با مجوز ۳۹۵۶۱۰ اجرا شد.

منافع متقابل

منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله وجود ندارد.

مشارکت مولفان

غ ر خ و ز ر پ ق و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشتند. دکتر غلامرضا خلیلی نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

گروه آب مقطر نسبت به لیدوکائین ۴ درصد قلیایی و گرم شده معنی‌دار بوده است. هم‌چنین نسبت شانس عوارض فوق برای گروه آب مقطر و لیدوکائین ۴ درصد نسبت به لیدوکائین ۴ درصد قلیایی و گرم شده معنی‌دار شده است. از میان متغیرهای وارد شده، متغیر طول مدت وجود لوله در داخل تراشه نیز در وجود عوارض ذکر شده معنی‌دار بوده است (۸). هر چند نوع طراحی مطالعه مذکور متفاوت با مطالعه ما می‌باشد اما نشان دهنده این واقعیت می‌باشد که لیدوکائین ۴٪ به صورت معناداری سبب بهبود سرفه و گلودرد در بیماران تحت اکستوباسیون می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Alavi و همکاران به منظور بررسی اثر پر کردن کاف لوله تراشه با لیدوکائین ۴٪ بر فراوانی سرفه، زور زدن و لارنگواسپاسم، هنگام خروج از بیهوشی عمومی انجام دادند نشان دادند که تفاوتی در یافته‌ها بین دو گروه شاهد (نرمال‌سالین و هوا) و نیز دو گروه مورد (۴٪ و ۴٪ قلیایی شده) مشاهده نشد، اما استفاده از لیدوکائین ۴٪ و ۴٪ قلیایی شده با کاهش وقوع سرفه و زور زدن نسبت به دو گروه شاهد همراه شد. در گروه ۴٪ و ۴٪ قلیایی شده موردی از لارنگواسپاسم مشاهده نشد (۱۱) هر چند نوع طراحی مطالعه مذکور متفاوت با مطالعه ما می‌باشد اما نشان دهنده این واقعیت می‌باشد که لیدوکائین ۴٪ به صورت معناداری سبب بهبود سرفه و گلودرد در بیماران تحت اکستوباسیون می‌شود. در مطالعات دیگر حتی غلظت‌های بالاتر لیدوکائین برای بیماران تحت اکستوباسیون پیشنهاد شده است به گونه‌ای که در مطالعه‌ای که توسط Altıntaş و همکاران صورت گرفت بیان کردند که لیدوکائین ۱۰٪ به صورت معناداری سبب کاهش حساسیت بیمار در زمان اکستوباسیون می‌شود و از طرفی تغییرات همودینامیک نیز در این بیماران کمتر بوده و سطح سرمی این دارو نیز افزایش چشم‌گیری نداشته است (۱۲). بنابراین با استناد به مطالعه مذکور می‌توان در مطالعات بعدی غلظت‌های بالاتر لیدوکائین را با غلظت ۴٪ مقایسه کرده تا به بهترین غلظت درمانی دارو دست پیدا کرد. در مطالعه‌ای دیگر که توسط Wetzel و همکاران در سال ۲۰۰۸ به منظور بررسی اثر پر کردن کاف لوله تراشه با لیدوکائین ۴٪ بر فراوانی سرفه هنگام اکستوباسیون انجام دادند نشان دادند لیدوکائین ۴٪ تاثیری بر کاهش بروز سرفه در بیماران ندارد (۹). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Estebe و همکاران در سال ۲۰۰۲ با هدف یکسان بر روی بیماران سیگاری تحت اکستوباسیون انجام دادند در این مطالعه نیز مشخص شد که لیدوکائین ۴٪ تاثیری بر کاهش بروز سرفه و گلودرد در بیماران ندارد (۱۳). نتایج مطالعات مذکور مخالف نتایج به دست آمده از مطالعه ما می‌باشد چرا که در مطالعه ما سرفه و گلودرد به صورت معناداری کاهش پیدا کرده بود. علت این اختلاف ممکن است ناشی از تفاوت در حجم نمونه مورد مطالعه، تفاوت در شاخص‌های دموگرافیک بیماران، تفاوت در نحوه تجویز دارو، تفاوت در معیارهای ورود و خروج از مطالعه،

References

1. Puthenveettil N, Kishore K, Paul J, Kumar L. Effect of Cuff Pressures on Postoperative Sore Throat in Gynecologic Laparoscopic Surgery: An Observational Study. *Anesth Essays Res* 2018; **12**(2): 484-488. doi: 10.4103/aer.aer_72_18
2. Muderris T, Tezcan G, Sancak M, Gul F, Ugur G. Oral flurbiprofen spray effectively reduces postoperative sore throat and hoarseness: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Minerva Anesthesiol* 2018; **14**. doi: 10.23736/s0375-9393.18.12703-9
3. Ahmed A, Abbasi S, Ghafoor H B, Ishaq M. Postoperative sore throat after elective surgical procedures. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; **19**(2): 12-14.
4. Agarwal A, Azim A, Ambesh S. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; **50**: 297-300. doi: 10.1007/bf03017801
5. Karlsson J A, Fuller R W. Pharmacological regulation of the cough reflex--from experimental models to antitussive effects in Man. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; **12**: 215-228. doi: 10.1006/pupt.1999.0207
6. Khezri M, Jalili S, Asefzade S, Kayalha H. Comparison of intratracheal and intravenous lidocaine's effect on airways responses during extubation. *J Birjand Univ Med Sci* 2011; **18**(2): 68-75.
7. Khan M A, Siddiqi K J, Aqeel M. Lidocaine 4% spray is better than intracuff lidocaine 2% for reducing the incidence of post-extubation cough in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2014; **18**(2): 162-166.
8. Moattari M, Shafakhah M, Lahsaee M, Abbasi H, Rajaefard A. Comparison of Post Extubation Complications in 3 Different States of Filling Endotracheal Tube Cuff with Lidocaine 4% in Elective Surgery Patients. *Armaghane danesh* 2006; **11**(3): 45-58.
9. Wetzel L E, Ancona A L, Cooper A S, Kortman A J, Loniewski G B, Lebeck L L. The effectiveness of 4% intracuff lidocaine in reducing coughing during emergence from general anesthesia in smokers undergoing procedures lasting less than 1.5 hours. *AANA J* 2008; **76**: 105-108.
10. Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, Butler CC, Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care* 2006; **24**(2): 93-97. doi: 10.1080/02813430600638227
11. Alavi S M, Mahjubi Fard M, Panahipour A. The effect of filling the cuff of the endotracheal tube with lidocaine 4% on coughing, agitation and laryngospasm, on withdrawal from general anesthesia. *Journal of Anaesthesiology and Intensive Care Unions* 2003; **24**: 49-56.
12. Altintas F, Bozkurt P, Kaya G, Akkan G. Lidocaine 10% in the endotracheal tube cuff: blood concentrations, haemodynamic and clinical effects. *Eur J Anaesthesiol* 2000; **17**: 436-442. doi: 10.1046/j.1365-2346.2000.00696.x
13. Estebe J P, Dollo G, Le Corre P, Le Naoures A, Chevanne F, Le Verge R, et al. Alkalinization of intracuff lidocaine improves endotracheal tube-induced emergence phenomena. *Anesth Analg* 2002; **94**: 227-230. doi: 10.1097/00000539-200201000-00044

Original Article

The effect of 8 weeks resistance and concurrent training on irisin, some glycemic indexes and the visceral fat to muscle mass ratio on sedentary obese women

Vahid Sari_Sarraf¹ , Saeid Nikoukheslat¹, Zahra Niknam^{2*} 

¹Department of Exercise Physiology, University of Tabriz, Tabriz, Iran

²PhD candidate of Exercise Physiology, University of Tabriz, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: gloryofleaves61@yahoo.com , zniknam@tabrizu.ac.ir

Received: 29 November 2017 Accepted: 12 January 2018 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):50-58

Abstract

Background: The prevalence of obesity and type2 diabetes are escalating at an alarming rate in many developed as well as developing countries. Irisin is a novel muscle and adipose derived chemokine that is, proteolytically processed from the product of the FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) gene. The purpose of this study is to examine the effect of tow kind of training on irisin in sedentary obese women.

Methods: In this study 22 obese women (medium age: 37± 6 year, height: 1.55 ± 0.04 meter, BMI: 35 ± 0.29 kg/m²) were randomly assigned to two training groups Isocracy (resisting (n: 12) and concurrent (n: 11)). They attributed for three sessions a week for eight weeks. Before and after the period, the levels of irisin, fasting glucose, insulin and insulin resistance with HOMA-IR index and viscera ratio to body muscle were investigated. Finally, the data were analyzed using tow way ANOVA evaluated.

Results: After 8 weeks exercise glucose in resistance groups and irisin in all groups had significant changes (P<0.05) but we did not find significant differences in fasting glucose, insulin, HOMA-IR and irisin between the groups (P>0.05).

Conclusion: In summery in this study there were no difference between groups of training. It can be hypothesis that the increase of irisin in obese people is one of the preventing ways against of obesity's side effects. Exercise could improve the signaling pathways and consume the fat accumulations, therefore at the end of exercise duration, irisin decreased.

Keyword: Concurrent training, Irisin, Obesity, Resistance training, Women

How to cite this article: Sari_Sarraf V, Nikoukheslat S, Niknam Z. [The effect of 8 weeks resistance and concurrent training on irisin, some glycemic indexes and the visceral fat to muscle mass ratio on sedentary obese women]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):50-58. Persian.

مقاله پژوهشی

تأثیر ۸ هفته تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر آیریزین، برخی شاخص‌های گلیسمیک و نسبت توده احشایی به عضلات بدن زنان چاق غیرفعال

وحید ساری صراف^۱، سعید نیکوخصلت^۱، زهرا نیکنام^{۲*}

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
^۲ دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
 *نویسنده رابط؛ ایمیل: gloryofleaves61@yahoo.com و zniknam@tabrizu.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۶/۹/۸ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۵۸-۵۰

چکیده

زمینه: آیریزین مایوکاین جدیدی است که در متابولیسم چربی‌ها نقش ایفا می‌کند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تغییرات آیریزین و برخی شاخص‌های گلیسمیک و نسبت توده احشایی به عضلات بدن زنان چاق غیرفعال پس از هشت هفته تمرینات مقاومتی و ترکیبی می‌باشد.

روش کار: نمونه آماری مطالعه حاضر که به صورت نیمه تجربی است از ۲۳ زن چاق (میانگین سنی ۳۷±۶ سال، میانگین قدی ۱/۵۵±۰/۰۴ متر و میانگین شاخص توده بدنی ۳۵±۰/۲۹) تشکیل شد که به طور تصادفی در دو گروه (۱۲ نفر مقاومتی و ۱۱ نفر ترکیبی) به مدت هشت هفته قرار گرفتند. قبل و پس از اعمال مداخله‌های پژوهشی، سطوح آیریزین و انسولین به روش الایزا، گلوکز ناشتا، مقاومت انسولینی با شاخص HOMA-IR و نسبت توده احشایی به عضلات بدن مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت داده‌ها با استفاده از روش آماری آنوای دواراه ارزیابی شدند.

یافته‌ها: گلوکز در گروه تمرینی مقاومتی و آیریزین در هر دو گروه تمرینی کاهش معناداری داشت ($P < ۰/۰۵$)، اما پس از ۸ هفته، اختلاف معنی‌داری در گلوکز ناشتا، انسولین، مقاومت انسولینی و آیریزین در بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: احتمالاً در زنان چاق مقاومت به آیریزین باعث بالا بودن آیریزین در ابتدای مطالعه بوده است که پس از یک دوره تمرینات، مقاومت کاسته شد. هم‌چنین بهبود در دیگر مکانیسم‌های درگیر در سوخت و ساز نیز می‌تواند دلیلی بر کاهش نقش جبرانی آیریزین در انتهای دوره باشد.

کلید واژه‌ها: آیریزین، تمرینات مقاومتی، تمرینات ترکیبی، چاقی، زنان.

نحوه استناد به این مقاله: ساری صراف و، نیکوخصلت س، نیکنام ز. تأثیر ۸ هفته تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر آیریزین، برخی شاخص‌های گلیسمیک و نسبت توده احشایی به عضلات بدن زنان چاق غیرفعال. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۵۸-۵۰

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

امروزه شیوع چاقی و اضافه وزن یک مشکل جهانی محسوب می‌شود. بر اساس آخرین تخمین سازمان بهداشت جهانی ۱/۶ میلیارد بزرگسال در دنیا اضافه وزن دارند و بیش از ۴۰۰ میلیون نفر چاق می‌باشند (۱). گفتنی است که شیوع اضافه وزن در بین زنان ایرانی بیشتر از زنان آمریکایی گزارش شده است و شیوع چاقی بین زنان ایرانی و آمریکایی تقریباً مساوی بوده است. در سال ۲۰۱۰ بالغ بر ۲۵ درصد بزرگسالان ۳۶ ایالت آمریکا دچار چاقی بودند که شیوع آن در ۱۲ ایالت چشمگیر بوده است (۲). وظیفه بافت آدیپوز، ذخیره انرژی به شکل تری‌گلیسرید می‌باشد. بافت آدیپوز، اغلب پس از دوران نوزادی به منظور ایجاد تعادل مثبت انرژی بیشتر شده و به شکل بافت آدیپوز سفید (WAT: White Adipose Tissue) شناخته می‌شود، اما شکل دومی از بافت آدیپوز نیز وجود دارد که در نواحی گردن، شانه، راستای ستون مهره‌ها، قفسه سینه و اطراف غدد کلیوی در انسان‌های بالغ سالم دیده شده است که بافت آدیپوز قهوه‌ای (BAT: Brown Adipose Tissue) نام گرفته است و تا همین اواخر، دانشمندان بر این باور بودند که فقط نوزاد انسان دارای BAT می‌باشد. این سلول‌ها حاوی پروتئینی به نام پروتئین جفت نشده نوع ۱ (UCP1: Uncoupling Protein) می‌باشند که در غشاء داخلی میتوکندری جای دارد. سیستم عصبی سمپاتیک در معرض سرما و یا در شرایط پرخوری، کاتکولامین‌ها (نوراپی‌نفرین) را رها می‌کند که باعث می‌شود تا پروتئین‌ها از طریق مسیر جایگزین کمپلکس انتقال الکترون ATP سنتاز، یعنی کانال UCP1 عبور کرده و بدین صورت بافت آدیپوز قهوه‌ای تحریک شده و بدون تولید ATP، گرما تولید می‌کند. پروتئین UCP1 از طریق گیرنده‌های بتا آدرنرژیک توسط cAMP تحریک می‌شود (۳-۵). در سال ۲۰۱۲ Bostrom و همکاران اولین کسانی بودند که به بیان ژن FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing) از عضله انسان در اثر تمرینات ورزشی اشاره کردند که پس از جدا شدن و ورود به جریان خون، آیریزین نامیده می‌شود. پروتئین FNDC5 بر اثر تحریکات PGC-1 α بیان می‌شود (۶). آیریزین می‌تواند بافت آدیپوز سفید را به بافت آدیپوز قهوه‌ای تبدیل کرده و باعث افزایش متابولیسم و هزینه کالریک شود. وی آیریزین را به عنوان هورمون جدید حفظ سلامتی معرفی کرد (۷). از سویی در مطالعه‌ای بر روی موش‌ها دیده شده که آیریزین هموستاز گلوکز را از طریق کاهش گلوکونئوز از طریق مسیر PI3K/Akt/FOXO1 تنظیم کرده و گلیکوژن را از طریق مسیر PI3K/Akt/GSK3 فعال می‌کند (۸). هم‌چنین مطالعات انجام شده در حیطه تمرینات ورزشی و آیریزین به نتایج متفاوتی در مورد ارتباط آیریزین و BMI که یکی از شاخص‌های چاقی می‌باشد دست یافته‌اند (۳، ۶ و ۹-۱۳). در مطالعات آمده که نسبت توده عضلانی به توده چربی احشایی با سندرم متابولیک و سختی عروق سرخرگی در ارتباط است به‌طوری که کاهش این نسبت در

افراد چاق بیانگر نوعی سارکوپنیای چاقی می‌باشد که با مقاومت انسولینی و سندرم متابولیک همراه می‌باشد (۱۰). لذا با توجه به جدید بودن هورمون آیریزین و نتایج متفاوت به دست آمده از مطالعات در رابطه با تغییرات آیریزین در اثر فعالیت ورزشی در افراد با متابولیسم بدنی طبیعی، این سوال پیش می‌آید که آیا تمرینات ورزشی در افراد چاق که از لحاظ روند متابولیکی و سوخت و ساز بدنی در شرایط متفاوتی قرار دارند، موجب افزایش میزان آیریزین می‌شود؟ و نیز از آنجایی که در حیطه تمرینات ترکیبی به ندرت مطالعه‌ای در رابطه با آیریزین و زنان دیده شده و با توجه به در برگرفتن فواید تمرینات استقامتی و مقاومتی بطور همزمان در تمرینات ترکیبی، در این مطالعه سعی خواهد شد تا به بررسی اثرگذاری دو نوع تمرین ورزشی، مقاومتی و ترکیبی، به مدت هشت هفته بر تغییرات آیریزین، شاخص‌های گلاسمیک و نسبت چربی احشایی به عضلات بدن در زنان چاق غیرفعال پرداخته شود.

روش کار

تحقیق حاضر با کد ثبتی کارآزمایی بالینی CT20171029037076N1، در چهارچوب یک طرح نیمه‌تجربی به صورت پیش‌آزمون پس‌آزمون است که بر روی دو گروه تمرینی مقاومتی و ترکیبی انجام شد. این تحقیق بر روی زنان چاق ساکن شهر تبریز، بر اساس شرایط لازم جهت ورود به تحقیق از جمله دامنه سنی ۳۰ الی ۴۵ سال، مبتلا بودن به چاقی و اضافه وزن با شاخص توده بدنی بالای ۳۰ Kg/m²، عدم فعالیت ورزشی منظم، عدم محدودیت ورزشی از سوی پزشک، عدم وجود موارد جدی تحدید کننده سلامتی مثل سابقه سکته قلبی، مغزی، صرع، تشنج و...، عدم ابتلا به چاقی مرضی، به اجرا درآمد. در ابتدا طی اعلام همگانی افراد، از نظر دارا بودن شرایط اولیه مورد بررسی قرار گرفتند. سپس با حضور در جلسه توجیهی از شرایط و روند اجرای پروژه در قالب فرم‌های توصیف کار، پرسش و پاسخ بین محقق و شرکت‌کنندگان (بر اساس اصول کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز به کد IR.TBZMED.REC.1395.927) مطلع شدند و در نهایت افراد علاقمند به شرکت فرم‌های رضایت‌نامه خود را تکمیل کردند. در ادامه از این افراد خواسته شد تا در تاریخی معین برای بررسی‌های اولیه ترکیب بدن، برآورد VO_{2max}، RM1 و اولین مرحله خون‌گیری حاضر شوند. افراد منتخب پس از بررسی‌های نهایی به طور تصادفی براساس مطالعات پیشین و در دسترس بودن به دو گروه ۱۲ نفره تقسیم شدند که در طول اجرای پژوهش یکی از افراد گروه ترکیبی به دلیل مشکلات شخصی و غیبت‌های متعدد از روند کار حذف شد. حجم نمونه با معادلات برآورد حجم نمونه سازگاری دارد (۲).

$$n = 2\sigma^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 / d^2$$

برای برآورد یک تکرار بیشینه که معادل مقدار وزنه‌ای است که فرد بتواند آن را فقط برای یک بار بلند کند از فرمول برزسکی (۱۹۹۳) با تعداد کمتر از ده تکرار استفاده شد (۱).

برنامه تمرینی گروه مقاومتی و گروه ترکیبی به شکل جلسات زوج و فرد به شرح زیر بود.

برای تهیه نمونه خونی از آزمودنی‌ها خواسته شده بود تا صبح روز نمونه‌گیری به صورت ناشتا در محل حضور داشته باشند، همچنین از آزمودنی‌ها خواسته شده بود تا شب قبل تا ساعت ۱۰ شام خود را سبک میل کرده باشند و از ۱۲ شب به بعد از خوردن و آشامیدن پرهیز کنند و خواب هشت ساعت خود را کامل کنند. بعد از حضور در محل خون‌گیری بعد از استقرار در جایگاه از ورید آنتی‌کیوبیتال (بازویی) خون‌گیری اعمال شد. سپس نمونه‌ها به لوله‌های حاوی ژل ضد انعقاد منتقل شده و در یخچال نگهداری شد. بعد از جمع‌آوری، تمامی نمونه‌ها به مرکز تحقیقاتی منتقل شد. بلافاصله نمونه‌ها را سانتریفیوژ کرده و سرم بدست آمده در میکروتیوپ‌ها ذخیره شد و به یخچال -70°C درجه سانتی‌گراد منتقل شد تا نمونه‌ها مورد سنجش قرار گیرند. غلظت قند خون، با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر Mindray BS800 و میزان آیریزین سرم با استفاده از کیت آزمایشگاهی Human Irisin Elisa Kit E3253Hu, Shanghai Crystal day Biotech با دامنه دقت در اندازه‌گیری $0.2/0.6$ الی نانوگرم بر میلی‌لیتر و حساسیت 0.095 نانوگرم بر میلی‌لیتر و انسولین سرم نیز با استفاده از کیت آزمایشگاهی D-24145 Kiel (ساخت کشور آلمان) و با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌های بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ و GraphPad 5.04 تجزیه و تحلیل شد. ابتدا طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد و به منظور بررسی تفاوت‌های درون و بین‌گروهی، از آزمون آنوای دوراهه با آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. همچنین مقدار خطا برای تمام تحلیل‌های آماری در سطح $0.05/P <$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج آزمون شاپیرو-ویلک توزیع داده‌ها در تمامی متغیرها در دو گروه نرمال بود. داده‌های جدول ۲ نشان دهنده تغییرات شاخص‌های آنترپومتریک بوده و در جدول ۳ تغییرات متغیرهای آیریزین، گلوکز ناشتا، انسولین، مقاومت انسولینی و نسبت توده چربی احشایی به توده عضلانی نشان داده شده است. مقایسه میانگین‌ها بین گروهی نشان داد که تفاوتی در میانگین آیریزین و دیگر شاخص‌ها وجود ندارد ($0.05/P >$). با این وجود در هر دو گروه، حداکثر اکسیژن مصرفی افزایش معنادار و آیریزین کاهش معناداری داشته است ($0.05/P <$). هم‌چنین گلوکز ناشتا نیز در گروه مقاومتی بطور معنادار کاهش یافت ($0.05/P <$).

شاخص‌های آنترپومتریک آزمودنی‌ها با استفاده از قدسنج ساخت شرکت یاگامی ژاپن و دستگاه اندازه‌گیری ترکیب بدن اندازه‌گیری شد. قد آزمودنی‌ها به طور ایستاده و با چسباندن پاشنه پا و پشت بدن و سر به دیواره‌ی دستگاه قدسنج بر حسب سانتی‌متر تعیین شد. هم‌چنین بعد از تخلیه روده و مثانه آزمودنی‌ها با پوشش یک شلوارک و تی‌شرت مورد سنجش ترکیب بدن با دستانی کاملاً دور از بدن و تماس کامل پا با محل گیرنده آن بر روی دستگاه ایمپدانس ساخت کشور کره مدل ۲۳۰ با ضریب خطای $3/6\%$ قرار گرفتند. تمام اندازه‌گیری‌ها، به منظور یکسان‌سازی، بصورت ناشتا و قبل از خون‌گیری اجرا شد. برای همسان‌سازی از آزمودنی‌ها خواسته شد تا رژیم غذایی خود را بر اساس پرسش‌نامه یادآمد غذایی در ابتدای پروژه طی سه روز یادداشت کنند. از آزمودنی‌ها خواسته شد تا روند تغذیه خود را بدون تغییر تا انتهای پروژه رعایت کنند. در پایان نیز مجدد پرسش‌نامه یادآمد غذایی در اختیار آنان قرار گرفته شد تا برنامه غذایی سه روز خود را یادداشت کنند.

حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها از روش آزمون پیاده‌روی راکپورت اندازه‌گیری شد. در این روش آزمودنی‌ها با بیشترین سرعت ممکن مسافت یک مایل (1609 متر) را پیاده‌روی کردند. زمان شروع و پایان پیاده‌روی توسط کرونومتر ثبت شد. ضربان قلب آنان نیز توسط ضربان‌سنج پولار ثبت شد. در نهایت اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها با استفاده از معادله زیر محاسبه شد (۱).

$$\times \text{توده بدنی} = 132.85 - (0.3877 \times \text{سن}) - (3.2649 \times \text{زمان}) - (0.1565 \times \text{ضربان قلب})$$

تمرینات ورزشی به صورت سه روز در هفته (روژه‌های فرد) به مدت هشت هفته بود که افراد بعد از گرم کردن، بر روی دستگاه‌های نوارگردان و بدنسازی بر اساس IRM‌های محاسبه شده طبق برنامه تعیین شده به فعالیت پرداختند. مدت زمان تمرینی هر جلسه ۴۰ الی ۴۵ دقیقه، و ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۱۰ دقیقه سرد کردن به طور مشترک اعمال شد (جدول ۱). ضربان قلب آزمودنی‌ها در طی هر جلسه با استفاده از ضربان‌سنج‌های مدل CE ۰۵۳۷ ساخت فنلاند، کنترل شد. شدت فعالیت نیز با استفاده از نمودار بورگ مورد ارزیابی و سنجش قرار گرفت. تمام تمرینات بر اساس منابع موجود به صورت کاملاً دقیق، ایزوکالریک و تحت نظارت مستقیم محقق صورت گرفت (۱۷-۱۴).

به منظور بررسی درصد چربی، توده عضلانی و توده آدیپوز از دستگاه ایمپدانس الکتریکی استفاده شد و هم‌چنین توده آدیپوز احشایی نیز با استفاده از فرمول زیر برآورد شد (۱۸).

$$\begin{aligned} &+ \text{دور ران} \times 3.63 - \text{دور کمر} \times 2.15 = \text{چربی احشایی} \\ &1.46 \times \text{سن} + 6.22 \times \text{BMI} - 92.713 \\ &\text{معادله برآورد مقدار مقاومت انسولینی نیز به شرح زیر می‌باشد (۴):} \\ &\text{HOMA} - \text{IR} = 22.5 / (\text{لیتر در مول میلی}) \times \text{ناشتا گلوکز} \times (\text{لیتر میلی در میکروواحد}) \times \text{ناشتا انسولین} \end{aligned}$$

جدول ۱: برنامه تمرینی گروه‌های مقاومتی و ترکیبی

شدت فعالیت تمرینات مقاومتی	شدت فعالیت تمرینات استقامتی	هفته های فعالیت
۱۲ تکرار ۲ ست با $1RM \pm 60\%$	$VO_{2max} 50-60\%$	اول و دوم
۱۰ الی ۱۲ تکرار ۳ ست با $1RM \pm 70\%$	$VO_{2max} 50-60\%$	سوم و چهارم
۶ الی ۱۰ تکرار ۳ ست با $1RM \pm 80\%$	$VO_{2max} 60-70\%$	پنجم و ششم
یک جلسه درمیان مطابق چهار هفته اخیر	$VO_{2max} 60-70\%$	هفتم و هشتم

جدول ۲: شاخص‌ها آنروپومتریک زنان چاق غیرفعال در دو گروه تمرینی مقاومتی (۱۲ نفر) و ترکیبی (۱۱ نفر)

شاخص	گروه ها	پیش آزمون	پس آزمون	تغییرات درون گروهی t	تغییرات درون گروهی P	تغییرات بین گروهی t	تغییرات بین گروهی P
وزن (Kg)	مقاومتی	82.94 ± 10.4	74.09 ± 15.27	۱/۸۴	۰/۰۹۳	۱/۶۴	۰/۱۲
	ترکیبی	85.44 ± 11.01	83.32 ± 11.13	۱/۲۸	۰/۲۳	۱/۶۴	۰/۱۲
شاخص توده بدنی (Kg/m^2)	مقاومتی	34.43 ± 5.58	30.78 ± 6.04	۱/۸۳	۰/۰۹۴	۱/۴۷	۰/۱۶
	ترکیبی	35.01 ± 4.93	34.08 ± 4.5	۱/۲۵	۰/۲۴	۱/۴۷	۰/۱۶
درصد چربی (%)	مقاومتی	44.28 ± 4.2	40.71 ± 5.99	۱/۶۳	۰/۱۳	۱/۷۴	۰/۰۹۵
	ترکیبی	45.31 ± 4.7	44.47 ± 4.05	۰/۶۰	۰/۵۶	۱/۷۴	۰/۰۹۵
حداکثر اکسیژن مصرفی (mLit/Kg.min)	مقاومتی	22.7 ± 8.9	36.6 ± 10.13	۴/۱۶	۰/۰۰۱۶*	۰/۰۴۵	۰/۰۹۶
	ترکیبی	22.1 ± 8.2	35.44 ± 5.94	۶/۲۶	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۴۵	۰/۰۹۶

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده‌اند. * سطح معنی داری پذیرفته شده برای تغییرات درون گروهی و بین گروهی

جدول ۳: مقایسه تغییرات شاخص‌های خونی زنان چاق غیرفعال در دو گروه تمرینی مقاومتی (۱۲ نفر) و ترکیبی (۱۱ نفر)

شاخص	گروه ها	پیش آزمون	پس آزمون	تغییرات درون گروهی t	تغییرات درون گروهی P	تغییرات بین گروهی t	تغییرات بین گروهی P
آیریزین ng/ml	مقاومتی	3.96 ± 3.48	1.94 ± 0.53	۲/۱۱	۰/۰۴۸*	۱/۳۰	۰/۲۰۸
	ترکیبی	6.04 ± 0.53	4.30 ± 6.29	۲/۱۸	۰/۰۴۹*	۱/۳۰	۰/۲۰۸
گلوکز ناشتا mg/dl	مقاومتی	89.58 ± 13.25	81.50 ± 13.18	۲/۴۵	۰/۰۳۵*	۱/۳۸	۰/۱۸۲
	ترکیبی	93.73 ± 12.49	89.45 ± 14.45	۱/۵۳	۰/۱۵۶	۱/۳۸	۰/۱۸۲
انسولین IU/ml	مقاومتی	21.24 ± 15.93	24.21 ± 16.41	۰/۵۱	۰/۶۲۱	۰/۹۵	۰/۳۵۵
	ترکیبی	17.09 ± 3.40	19.22 ± 6.22	۱/۴۹	۰/۱۶۹	۰/۹۵	۰/۳۵۵
مقاومت نسولینی HOMA-IR	مقاومتی	5.00 ± 4.46	5.00 ± 3.97	۰/۰۴۵	۰/۹۶۵	۰/۶۴	۰/۵۳۱
	ترکیبی	4.16 ± 1.01	4.15 ± 1.46	۰/۸۱۹	۰/۴۳۲	۰/۶۴	۰/۵۳۱
نسبت توده چربی احشایی به عضلات cm2/kg	مقاومتی	5.72 ± 1.79	5.70 ± 1.31	۰/۸۲	۰/۴۳۱	۰/۰۷۸	۰/۹۳۸
	ترکیبی	6.31 ± 1.86	6.02 ± 1.70	۰/۸۹	۰/۳۹۱	۰/۰۷۸	۰/۹۳۸

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده‌اند. * سطح معنی داری پذیرفته شده برای تغییرات درون گروهی و بین گروهی

بحث

اما معنادار نبوده و نیز در بین گروه‌ها تفاوت معناداری نشان نداد. نسبت توده چربی احشایی به عضلات با وجود کاهش اندک در هر یک از گروه‌ها، هیچ‌گونه تفاوت معناداری نداشت (جدول ۳). بوستروم و همکاران (۲۰۱۲) برای نخستین بار اشاره کردند که مایوکاین آیریزین در ارتباط با چاقی و تعادل انرژی نقش دارد و رابطی بین عضلات اسکلتی و بافت چربی می‌باشد. با توجه به اهمیت موضوع چاقی و فراگیری آن در عصر حاضر، در طی سال‌های اخیر مطالعات بسیاری در این زمینه و با مداخله‌های تغذیه‌ای و ورزشی صورت گرفته است (۷). آیریزین مایوکاین تازه

در مطالعه حاضر به منظور بررسی تغییرات آیریزین، برخی شاخص‌های گلاسمسک و نسبت توده چربی احشایی به عضلات به مدت هشت هفته دو نوع فعالیت ورزشی ایزوکالریک (۱۶-۱۴) مقاومتی و ترکیبی بر روی زنان چاق غیرفعال اعمال شد. نتایج نشان داد که در هر دو گروه آیریزین به طور معناداری کاهش داشته است اما بین گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد. گلوکز ناشتا و انسولین خون نیز بعد از هشت هفته فعالیت ورزشی تنها در گروه مقاومتی نسبت به پیش از مداخله ورزشی، تفاوت معنادار داشت. مقاومت انسولینی نیز هرچند در هر دو گروه کاهش اندکی داشته،

خون تفاوت معناداری نکرد (۱۰). هم‌چنین در مطالعه حاضر، انسولین در هر یک از گروه‌ها بدون آن که تفاوت معناداری در بین گروه‌ها نشان داده باشد، نسبت به قبل از آغاز هشت هفته فعالیت افزایش داشت که این افزایش در گروه مقاومتی بیشتر بود (جدول ۳). در مطالعه‌ای فوکوشیما و همکاران نشان دادند که گلوکز ناشتا، مقاومت انسولینی و آیریزین بعد از یک دوره شش ماهه‌ی ورزشی و تغذیه‌ای کاهش داشته‌اند (۲۰).

همان‌طور که مطالعه حاضر نشان می‌دهد میزان گلوکز پایه در هر دو گروه در ابتدای تحقیق بالاتر از میزان آن در انتهای دوره تمرینی می‌باشد (جدول ۳). با توجه به اینکه آزمودنی‌های مطالعه حاضر مبتلا به دیابت نبودند، دامنه تغییرات گلوکز و انسولین در محدوده طبیعی خود بود. اما چاقی می‌تواند عوارض مقاومت انسولینی و دیابت را در پی داشته که بدن برای مقابله با آن مکانیسم‌های محافظتی خود را فعال می‌کند و از سویی با توجه به اینکه در هر دو گروه تمرینی، آیریزین به طور معنادار کاهش داشته است (جدول ۳) می‌توان گفت که احتمالاً آیریزین می‌تواند بر افزایش فرایند سنتز گلیکوژن و کاهش فرایند گلوکونئوژنز از طریق تأثیرگذاری بر روی PI3K و در نتیجه افزایش فسفوریلاسیون PKB و افزایش فعالیت GS مؤثر واقع شود و از سویی باعث کاهش فعالیت فسفوانول‌پیروات‌کربوکسی‌کیناز و گلوکز فسفاتاز شود (۱۲، ۱۳ و ۲۴-۲۲). هم‌چنین احتمالاً آیریزین می‌تواند با تأثیر بر روی مکانیسم وابسته به AMPK باعث افزایش اکسیداسیون چربی شود، چرا که AMPK با اثر منفی که بر روی ACC می‌گذارد، مانع از تولید مالونیل کوآنزیم آ شده و نیز از اثر مهارتی فعالیت CTP1 جلوگیری شد و در نتیجه لیپولیز بهبود می‌یابد (۴). محققان در مطالعه‌ای که رسپتورهای عملکردی آیریزین در هپاتوسیت را بررسی کردند، بیان می‌کنند که فعالیت این گیرنده‌ها توسط آیریزین می‌تواند باعث تحریک عملکرد AMPK شود و در نتیجه از طریق فسفوریلاسیون (Sterol regulatory element-binding transcription factor 2) SREBP2 مسیر بتا‌اکسیداسیون چربی را بهبود بخشد (۲۵). هم‌چنین آیریزین با افزایش فراخوانی GLUT4 در برداشت گلوکز نیز مؤثر است. به طور کلی آیریزین یک مولکول واسطه‌ای مهم بین عضلات اسکلتی، بافت آدیپوز و کبد می‌باشد که در تنظیم متابولیسم نقش دارد (۱۳ و ۲۵-۲۲). هم‌چنین به نظر می‌رسد تمرین بدنی توانسته است با افزایش متابولیسم بدن از مسیر AMPK و از طریق CD36 و CPT1 و نیز فراخوانی گلوکز از طریق افزایش گیرنده‌های GLUT4 تأثیر مثبتی بر روند سوخت و ساز بدن داشته باشد و در نتیجه نیاز به نقش حمایتی آیریزین را کاهش دهد (۱) و از طرفی افزایش متابولیسم چربی و کاهش حجم آن توانسته موجب کاهش منبع تولید آیریزین شود (۲۴).

به نظر می‌رسد افزایش میزان انسولین نیز نسبت به پیش‌آزمون نه به دلیل افزایش تولید آن از پانکراس بلکه به دلیل افزایش میزان

کشف شده‌ای است که توجه دانشمندان را در حیطه سلامت به خود جلب کرده است اما هم‌چنان نتایج متفاوتی از پژوهش‌ها حاصل می‌شود. در مطالعه حاضر در هر دو گروه بعد از هشت هفته فعالیت ورزشی مقاومتی و ترکیبی کاهش معنادار در آیریزین دیده شد (جدول ۳). این در حالی است که بر خلاف مطالعه بوستروم و همکارانش، سطوح آیریزین بعد از بیست هفته تمرین استقامتی (تیمونز، ۲۰۱۲)، دوازده هفته تمرینات ترکیبی (نورهیم، ۲۰۱۴) و بیست و یک هفته تمرینات ترکیبی (پکالا، ۲۰۱۳) افزایشی دیده نشد (۶). در پژوهشی، بررسی‌ها بر روی افراد لاغر نشان داد که میزان آیریزین در این افراد پایین است (۱۹). Fokoshima و همکاران نیز در یک برنامه‌ی تغذیه‌ای و ورزشی بر روی ۲۲ زن و مرد چاق به مدت شش ماه به منظور کاهش وزن به مطالعه پرداختند که شاهد کاهش آیریزین در پایان دوره بودند. هم‌چنین Park و همکاران نیز بیان داشتند که آیریزین در افراد مبتلا به سندرم متابولیکی در مقایسه با افراد سالم به طور معنادار بالاتر می‌باشد (۲۰). از سویی Winn و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی ۱۱ زن دارای اضافه وزن به تحقیق پرداختند، دریافتند که آیریزین بعد از یک جلسه فعالیت ورزشی با شدت متوسط، به مدت طولانی‌تری نسبت به یک جلسه فعالیت ورزشی با شدت بالا در مقایسه با سطح پایه خود، بالا می‌ماند (۲۱). Kim و همکارانش نیز که به مدت هشت هفته بر روی زنان و مردان چاق پژوهش کردند، دریافتند که آیریزین در گروه مقاومتی و نه در گروه استقامتی به طور معناداری افزایش داشته است (۱۰). در مطالعه‌ای دیگر که به بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی با دو نوع شدت کم (1RM) و ۶۰-۴۰٪ و شدت بالا (1RM ۹۰-۷۰٪) بر تغییرات آیریزین پرداخته شده بود، دیده شد که آیریزین در گروه فعالیت مقاومتی با شدت بالا، کاهش معنادار داشته است. زنان شرکت کرده در مطالعه مذکور در محدوده سنی ۲۵-۳۰ سال بوده و دارای BMI بین ۲۳ تا ۲۵ بوده‌اند. در قسمت بحث این مقاله بعد از بررسی تفاوت نتایج با دیگر پژوهش‌ها، دلیل تفاوت نتایج را مرتبط با روش‌های اندازه‌گیری، سن آزمودنی‌ها، تغذیه، نژاد، میزان فعالیت پایه افراد، شدت و مدت دوره تمرینی، توده چربی و توده بدون چربی بدن دانسته است (۱۱). در مطالعه حاضر نیز با توجه به هم‌خوانی شدت فعالیت مقاومتی با مطالعه مذکور، تفاوت معنادار در میزان BMI رخ نداد اما کاهش میزان توده‌ی چربی کل بدن در هر دو گروه دیده شد (جدول ۲).

در مورد تغییرات شاخص‌های گلیسمیک، در مطالعه حاضر گلوکز خون در هر دو گروه کاهش داشت که بدون تفاوت معنادار در بین گروه‌ها، تنها در گروه مقاومتی نسبت به پیش‌آزمون خود کاهش معنادار داشت (جدول ۳). اما مطالعه‌ای که بر روی افراد مسن و بالای ۶۵ سال انجام شد نشان داد که بعد از ۱۲ هفته فعالیت مقاومتی که میزان آیریزین خون افزایش یافته بود، میزان قند

نزولی داشته است. مطالعات صورت گرفته در خصوص آیریزین و تغییرات نسبت‌های ترکیب بدنی بسیار اندک می‌باشد. همانطور که گفته شد آیریزین یک مایوکاین تازه کشف شده است که دانشمندان از سال ۲۰۱۲ تا کنون به بررسی جنبه‌های مختلف آن پرداخته‌اند. آنان از سویی به فواید درمانی و تأثیرات ضدچاقی، ضددیابتی آیریزین اشاره کرده‌اند و از سویی افزایش آن را در بدن زنگ خطری در بروز اختلالات متابولیکی دانسته‌اند. در حیطه ارتباط آیریزین با فعالیت‌های بدنی و انواع فعالیت‌ها همچنان جای پژوهش و تحقیق وجود دارد و نیز با توجه به نتایج متناقض، پژوهش‌های بیشتر در این زمینه لازم می‌باشد و این در حالی است که پژوهش‌هایی که در آن اثر طولانی مدت فعالیت بدنی بر روی آیریزین بررسی شده باشد اندک می‌باشد. هرچند به نظر می‌رسد تفاوت در یافته‌ها بیشتر مربوط به جامعه مورد مطالعه، مدت زمان و شدت فعالیت‌های ورزشی، تک جلسه‌ای و بلند مدت بودن دوره تحقیق یا سطح آمادگی آزمودنی‌ها و میزان حضور گیرنده‌ها باشد. اما اتفاق نظر محققان بر این نکته است که آیریزین می‌تواند نقش حمایتی خود را در افراد چاق با افزایش هزینه انرژی ایفا می‌کند و همانطور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد، هشت هفته تمرینات ایزوکاریک مقاومتی و ترکیبی موجب کاهش معنادار آیریزین شدند که در تأیید نقش حمایتی آیریزین می‌باشد.

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج حاصل از هشت هفته تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر روی زنان چاق غیرفعال نشان داد که هر دو روش تمرینی میزان آیریزین را به طور معنادار کاهش داد. با توجه به مطالعات پیشین که از آیریزین به عنوان نقش حمایتی در برابر چاقی و دیگر مشکلات مربوط به سلامت یاد شده است، مطالعه حاضر نیز نشان داد که بعد از هشت هفته تمرین در هر دو گروه آیریزین کاهش یافت. اما با توجه به تغییرات گلوکز و انسولین در گروه تمرینات مقاومتی شاید بتوان به اهمیت این سبک از تمرینات اشاره کرد. از آنجایی که آیریزین، هورمون تازه کشف شده و جدیدی می‌باشد و پژوهش‌ها و تحقیقات همچنان در این زمینه ادامه دارد و با توجه به نتایج متفاوت حاصل از تحقیقات در این زمینه، به خصوص در حیطه مداخله ورزشی، نتایج تحقیق حاضر در تأیید نقش حمایتی آیریزین در ابتلا به بیماری چون چاقی می‌باشد.

قدردانی

با سپاس و تشکر فراوان از تمامی عزیزانی که در این مسیر ما را یاری فرمودند.

انسولین آزاد و غیرمتصل به گیرنده‌های خود باشد، چراکه بر اثر فعالیت بدنی نیاز کمتری به اتصال انسولین با گیرنده‌های خود جهت فراخوانی GLUT4 و یا اتصال به گیرنده‌های خود به منظور مهار تبدیل AMP به cAMP در فرایند لیپولیز می‌باشد. در نتیجه میزان انسولین آزاد خون برای اندازه‌گیری در روش الایزا و اتصال به آنتی‌بادی‌های خود افزایش یافته بود. اما معناداری تغییرات گلوکز در گروه مقاومتی را شاید بتوان به افزایش بیان ایزومرهای PGC1- α که تحت تأثیر این نوع فعالیت ورزشی قرار می‌گیرد، نسبت داد (۳). ایزومر PGC1- α یکی از ایزومرهای PGC1- α می‌باشد که در اثر فعالیت‌های مقاومتی نسبت به فعالیت‌های استقامتی بیشتر بیان می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر، افزایش این نوع ایزومر پاسخ بهتری به روندهای متابولیکی داده که با افزایش معنادار میزان اکسیژن مصرفی همراستا می‌باشد. چراکه PGC1- α یک عامل رونویسی چند عاملی است که قابلیت تنظیم چندین ژن را در پاسخ به سیگنال‌های فیزیولوژیکال بر عهده دارد که بعد از فعالیت‌های ورزشی از عضلات اسکلتی بیان بیشتری پیدا می‌کند (۱۲). در راستای آنچه گفته شد مقاومت به انسولین نیز در هر دو گروه کاهش داشت که نشان دهنده بهبود روندهای متابولیکی می‌باشد (جدول ۳).

کاهش نسبت توده چربی احشایی نسبت به عضلات بیانگر افزایش در متابولیسم چربی و هزینه این منبع سوختی می‌باشد (۶، ۱۳، ۲۶). در مطالعه حاضر تفاوت معناداری در نسبت توده چربی احشایی به عضلات بدن در بین گروه‌ها و درون گروه‌ها دیده نشد. در مطالعه‌ای ۴۲۴ نفر دارای وضعیت متابولیک سالم، پیش دیابت و مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفتند. در این مقاله افراد از نظر نسبت توده چربی کل بدن به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول افرادی که تجمع توده چربی در بالاتنه بیشتر بوده و گروه دوم افرادی که تجمع توده چربی در پایین تنه داشتند. نتایج بررسی‌ها نشان داد میزان آیریزین خون افرادی که در گروه اول قرار گرفته بودند نسبت به گروه دوم بیشتر بود (۲۶). در مطالعه‌ای دیگر که شش ماه کنترل تغذیه و برنامه ورزشی در منزل به ۲۲ زن و مرد دارای BMI با میانگین $36/9 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ به منظور کاهش وزن داده شده بود، افزایش بسیار اندکی ($0/05 \text{ ng/ml}$) در آیریزین کل آزمودنی‌ها دیده شد. در این مقاله در برخی از افراد آیریزین افزایش یافته بود در برخی دیگر کاهش رخ داده بود. میانگین سنی آزمودنی‌ها نیز $46/1 \pm 16$ سال بوده است. نویسنده مقاله نتیجه‌گیری می‌کند که آیریزین هورمون متابولیکی است که سوخت و ساز چربی را افزایش و در نتیجه می‌تواند تأثیر ضدچاقی داشته باشد چراکه در هر دو گروه چربی احشایی به طور معنادار کاهش داشته است (۹). در مطالعه حاضر نیز آیریزین در ابتدای مطالعه بالا بود و نسبت توده احشایی به عضلات با وجود عدم تغییر معنادار، روند

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز استان آذربایجان شرقی به شماره مرجع IR. TBZMED. REC. 1395. 927 به تأیید رسیده است.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

و.س و س.ن و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته و نسخه نهایی آن را خوانده و تأیید کرده‌اند.

References

1. Plowman Sh, Smith D L. Exercise Physiology For Health, Fitness, And Performance. 2014; 4th ed.
2. Agha-Alinejad H, Gharakhanlou R, Farzad B. Norms of anthropometric, body composition measures and prevalence of overweight and obesity in urban populations of Iran. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences 2014; 15(6): 18-27.
3. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I. Irisin in Blood Increases Transiently after Single Sessions of Intense Endurance Exercise and Heavy Strength Training. PLOS ONE 2015; 10(3): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0121367.
4. Poher A, Altiriba J, Durebex Ch, Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. Frontiers in Physiology 2015; 6(4): 1-9.
5. Tiano P J, Springer A D, Rane G S. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and PGC-1 during exercise. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology 2015; 14: 1-23. doi: 10.1074/jbc.M114.617399.
6. Mikami M E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N. Endurance Training-Induced Increase in Circulating Irisin Levels Is Associated with Reduction of Abdominal Visceral Fat in Middle-Aged and Older Adults. Plos One 2015; 10(3): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0120354.
7. Bostrom P. Is Irisin a human exercise gene? Brief communications arising 2012; 16: 463-468. doi: 10.1007/978-3-642-30933-5_15.
8. Liu T, Shi Ch. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. Clinical Science 2015; 10: 839-850.
9. Fukushima Y, Fukushima S. Effects of Body Weight Reduction on Serum Irisin and Metabolic Parameters in Obese Subjects. Diabetes Metab J 2016; 40: 386-395. doi: 10.1042/cs20150009
10. Kim H, So B. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. Experimental Gerontology 2015; 70: 11-17. doi: 10.1016/j.exger.2015.07.006.
11. Moienneia N, Attarzadeh Hosseini S R. Acute and chronic responses of metabolic myokine to different intensities of exercise in sedentary young women. Obesity Medicine 2016; 15: 20. doi: 10.1016/j.obmed.2015.12.002.
12. Mikami M E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N. Endurance Training-Induced Increase in Circulating Irisin Levels Is Associated with Reduction of Abdominal Visceral Fat in Middle-Aged and Older Adults. Plos One 2015; 10(3): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0120354.
13. Winn N C, Grunewald Z I. Plasma Irisin Modestly Increases during Moderate and High-Intensity Afternoon Exercise in Obese Females. PLoS One 2017; 26: 121e0170690. doi: 10.1371/journal.pone.0170690.
14. Greer B, Sirithienthad B. EPOC Comparison between Isocaloric Bouts of Steady-State Aerobic, Intermittent Aerobic, and Resistance Training. Research Quarterly for Exercise and Sport 2015; 86: 190-195. doi: 10.1080/02701367.2014.999190.
15. Schjerve I, Tyldum G. Both aerobic endurance and strength training programmers improve cardiovascular health in obese adults. Clinical Science 2008; 115: 283-293. doi: 10.1042/CS20070332.
16. Swain D P, Abernathy K S. Target heart rates for the development of cardiorespiratory fitness. Med Sci Sports Exerc 1994; 26(1): 112-116.
17. Umpierre D, Ribeiro B, Schaan D, Ribeiro J. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. Diabetologia 2013; 56: 242-251. doi: 10.1007/s00125-012-2774-z.
18. Samouda H, Dutour A. VAT%4TAAT-SAAT: Innovative Anthropometric Model to Predict Visceral Adipose Tissue without Resort to CT-Scan or DXA. Obesity 2013; 21: E41-E50. doi: 10.1002/oby.20033.
19. Kurdiova T, Balaz M. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. J Physiol 2014; 26: 1091-1107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655.
20. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic

- syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4899-4907.
21. Sun C, Zeng R, Cao G, Song Zh. Vibration Training Triggers Brown Adipocyte Relative Protein Expression in Rat White Adipose Tissue. *Bio Med Research International* 2015; 14: 1-10. doi: 10.1155/2015/919401.
22. Lee H J, Lee J O, Kim N. Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Mol Endocrinol* 2015; 29(6): 873-881. doi: 10.1210/me.2014-1353.
23. Loste M, Ranchal I. Irisin, a Link among Fatty Liver Disease, Physical Inactivity and Insulin Resistance. *Int. J. Mol. Sci* 2014; 15: 23163-23178. doi: 10.3390/ijms151223163.
24. Chen J, Huang Y, Gusdon A, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14(2): 1-6. doi: 10.1186/1476-511X-14-2
25. Tang H, Yu R, Liu S. Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *E Bio Medicine* 2016; 5: 59-68. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.041.
26. Hwang Y, Jeon W. The ratio of skeletal muscle mass to visceral fat area is a main determinant linking circulating irisin to metabolic phenotype. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15(9): 150-161. doi: 10.1186/s12933-015-0319-8.

Original Article

Association study of the rs46522 polymorphism in *UBE2Z* and rs7903146 polymorphism in *TCF7L2* gene with T2DM in Arab population of Khuzestan province: case-control study

Sana Shafidelpour^{1*}, Ali Mohammad Foroughmand¹, Merhrnoosh Zakerkish², Mahdi Pourmahdi Borujeni³

¹Department of Genetics, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

²Department of Endocrinology and Metabolism, Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

³Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

*Corresponding author; E-mail: s.shfidlpr@gmail.com

Received: 24 February 2018 Accepted: 24 June 2018 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):59-66

Abstract

Background: The prevalence of Type 2 diabetes (T2DM) has been increasing rapidly. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) has been found to have a strong role in the pathogenesis of T2DM. This gene codes an important transcription factor in the Wnt signaling pathway which secretes in pancreatic β -cells and other tissues. Significant associations have been shown between rs7903146 and T2D risk in nearly all populations. Also many loci such as *UBE2Z* rs46522 that is affected by *TCF7L2* transcription factor have been found associated with T2D. Our objective was to explore whether mentioned SNPs are associated with the risk of T2D among our Arab population of Khuzestan.

Methods: We performed a case-control study using 100 T2D patients (WHO criteria), and 97 controls (age > 30; with FBS ≥ 126 mg/dl) of Arab people of Khuzestan province. Genotyping was performed by PCR-RFLP and was confirmed by direct sequencing. Statistical analyses were performed using SPSS version 16.0.

Results: No significant difference in genotype frequencies was observed between the T2DM patients and normoglycemic controls. The rs7903146 (C/T) polymorphism odds ratios for CC and TC genotypes were 1.75 (95% CI, 0.63 to - 4.88; $p = 0.28$) and 0.94 (95% CI, 0.49 to - 1.79; $p = 0.84$) compared with the TT genotype, respectively. The rs46522 (C/T) polymorphism odds ratios for TT and TC genotypes were 1.41 (95% CI, 0.58 to - 3.42; $p = 0.45$) and 1.22 (95% CI, 0.64 to - 2.35; $p = 0.54$) compared with the CC genotype, respectively.

Conclusion: Our study indicates no association of T2D in Arab population of Khuzestan province with the rs7903146 and rs46522 and rs46522 variants.

Keyword: T2DM, Khuzestan, rs7903146, *UBE2Z*, rs46522, *TCF7L2*

How to cite this article: Shafidelpour S, Foroughmand A M, Zakerkish M, Pourmahdi Borujeni M. [Association study of the rs46522 polymorphism in *UBE2Z* and rs7903146 polymorphism in *TCF7L2* gene with T2DM in Arab population of Khuzestan province: case-control study]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):59-66. Persian.

مقاله پژوهشی

بررسی همراهی پلی مورفیسیم‌های rs46522 در ژن *UBE2Z* و rs7903146 در ژن *TCF7L2* با دیابت نوع دو در جمعیت عرب استان خوزستان: مطالعه‌ی مورد-شاهدی

سنا شفیدلپور^{۱*}، علی محمد فروغمند^۱، مهرانوش ذاکرکیش^۲، مهدی پورمهدی بروجنی^۳

^۱ دانشجوی ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
^۲ گروه متابولیسم و غدد درون‌ریز، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران
^۳ گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
* نویسنده مسوول؛ ایمیل: s.shfidlpr@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۴/۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۵۹-۶۶

چکیده

زمینه: بروز دیابت نوع ۲ تحت تأثیر تعامل عوامل وراثتی با عوامل محیطی است. تاکنون حدود ۶۰ لوکوس ژنتیکی مرتبط با این بیماری شناسایی شده است که در این میان ژن *TCF7L2* از بیشترین اهمیت برخوردار است. یکی از لوکوس‌های تحت تأثیر ژن *TCF7L2* که همراهی آن نیز با دیابت نوع ۲ اخیراً مشخص شده است، لوکوس دربردارنده‌ی ژن *UBE2Z* (Ubiquitin Conjugating Enzyme E2Z) می‌باشد. در این مطالعه به بررسی همراهی پلی مورفیسیم‌های rs7903146 در ژن *TCF7L2* و rs46522 در ژن *UBE2Z* با دیابت نوع ۲ در جمعیتی از اقوام عرب استان خوزستان پرداخته شد. **روش کار:** تعداد ۱۰۰ نمونه‌ی بیمار و ۹۷ نمونه‌ی کنترل از جمعیت عرب ساکن استان خوزستان جمع‌آوری شد. تعیین ژنوتیپ این افراد با روش PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism) صورت گرفته و با توالی‌یابی مستقیم تأیید شد. آنالیزهای آماری بوسیله نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۶.۰) انجام شد. تست χ^2 و رگرسیون لجستیک برای مقایسه نسبت‌های ژنوتیپی و آلی استفاده شد. **نتیجه‌گیری:** در بررسی rs7903146 با مبنای قرار دادن ژنوتیپ TT، مقدار OR برای ژنوتیپ‌های CC و CT به ترتیب برابر با ۱/۷۵ ($p=0/28$) و ۴/۸۸ ($p=0/63$) و CI ۰/۹۵ و ۰/۹۴ ($p=0/84$) - ۱/۷۹ - ۰/۴۹ ($p=0/95$) بدست آمد. برای rs46522 با مبنای قرار دادن ژنوتیپ CC، مقدار OR برای ژنوتیپ‌های TT و TC به ترتیب برابر با ۱/۴۱ ($p=0/45$) - ۳/۴۲ - ۰/۵۸ ($p=0/95$) و ۱/۲۲ ($p=0/54$) - ۲/۳۵ - ۰/۶۴ ($p=0/95$) محاسبه شد. در مطالعاتی هر دو واریانت تفاوت معناداری بین فراوانی ژنوتیپی و آلی گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. این مطالعه همراهی واریانت‌های rs7903146 و rs46522 با دیابت نوع ۲ در جمعیت مورد مطالعه را تأیید نکرد.

کلید واژه‌ها: دیابت نوع ۲، خوزستان، *TCF7L2*، rs7903146، *UBE2Z*، rs46522

نحوه استناد به این مقاله: شفیدلپور س، فروغمند ع م، ذاکرکیش م، پورمهدی بروجنی م. مطالعه‌ی همراهی پلی مورفیسیم‌های rs46522 در ژن *UBE2Z* و rs7903146 در ژن *TCF7L2* با دیابت نوع دو در جمعیت عرب استان خوزستان: مطالعه‌ی مورد-شاهدی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۵۹-۶۶

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

دیابت به عنوان بزرگترین و بحث برانگیزترین اپیدمی قرن، بیشترین افزایش تعداد بیمار را در کل جهان داشته است (۱). بطوری که حدود ۲۲۰ میلیون نفر در دنیا به دیابت مبتلا می باشند (۲) و پیش بینی می شود جمعیت مبتلایان به دیابت در جهان تا ۲۰ سال آینده از مرز ۳۳۰ میلیون نفر بگذرد که در این مدت میزان افزایش تعداد مبتلایان به دیابت در جوامع در حال توسعه و توسعه یافته به ترتیب ۱۷٪ و ۴۲٪ خواهد بود. شیوع این بیماری در ایران در سال ۲۰۱۰ در جمعیت بین ۷۹ تا ۲۰ ساله ۳/۹٪ گزارش شد (۳). طبق تخمین (International Diabetes Federation, IDF) ایران تا سال ۲۰۳۰ به یکی از پر شیوع ترین مناطق جهان به لحاظ ابتلا به دیابت تبدیل می شود (۴). دیابت نوع ۲ که ۹۰٪ از کل موارد ابتلا به دیابت را تشکیل می دهد، یک اختلال متابولیک توازن سوخت است که به صورت هیپرگلیسمی و تغییر متابولیسم چربی در اثر مقاومت سلول های بدن به انسولین مشخص می گردد. بار این بیماری به دلیل افزایش سریع شیوع کلی آن، آسیب مخربی که می تواند در بسیاری از اعضا ایجاد نماید، و هزینه های مستقیم و غیرمستقیم آن، بسیار زیاد است (۵). لذا می توان دیابت را به عنوان یک مشکل بزرگ و به سرعت در حال گسترش برای سلامت عمومی جهان و بخصوص کشور معرفی کرد که گروه های تحقیقاتی زیادی در سرتاسر جهان برای مقابله با آن، در حال مطالعه می باشند (۶). دیابت یک بیماری چند عاملی بوده و عوامل زیادی مانند تغذیه، عوامل محیطی، سن، جنس، نژاد، فعالیت بدنی و وراثت در ابتلا و یا بروز آن دخالت دارند. از این رو توسعه ابتلا به دیابت نوع ۲ با ترکیبی از شیوه زندگی و عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیک در ارتباط می باشد. تاکنون حداقل ۳۶ لوکوس ژنی شناسایی شده است که در ابتلا به دیابت نقش دارند. در این میان *TCF7L2* قوی ترین لوکوس مستعدکننده دیابت نوع ۲ شناخته شده است. البته انتظار می رود که تعداد ژن ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با این بیماری در آینده افزایش یابد (۷). ژن *TCF7L2* گستره ای به طول ۹۲۱۵ Kb را روی کروموزوم ۱۰ (q25.31۰) در برگرفته و یک فاکتور رونویسی کد می کند که نقش مهمی در مسیر پیام رسانی Wnt ایفا نموده و با هموستازی گلوکز خون مرتبط است. این ژن از طریق تنظیم بیان ژن هورمون های اینکرتین (incretin)، به واسطه ی مسیر پیام رسانی Wnt، در تنظیم ترشح انسولین نقش دارد (۸). پس از انتشار اولین گزارش همراهی ریز ماهواره DG10S487 در ایترون سوم ژن *TCF7L2* با دیابت نوع ۲، مطالعات دیگری نیز انجام شد و همراهی تعدادی از واریانت های *TCF7L2* به خصوص rs12255372 و rs7903146 با دیابت نوع ۲ در جمعیت هایی با نژادهای مختلف از جمله انگلیسی، هلندی، آمیش، فلانندی، سویسی، فرانسوی، آمریکایی، هندی، ژاپنی و ... تایید گشت. به علاوه مطالعه ای انجام گرفته روی

سلول های جزایر پانکراس انسان نشان داد که کروماتین در محل DNA حامل ال T (rs7903146) فشرده گی نسبتا کمتر و بیان بیشتری دارد (۹). گزارشات اخیر اهمیت عناصر تنظیم کننده سیس، در نواحی غیر کدکننده ژن *TCF7L2* را روشن ساخته اند که بر ارتباط قوی بین تشدیدکننده های رونویسی واقع در محدوده ی وسیعی از این نواحی و T2DM دلالت دارند. این عناصر نقش حیاتی در هموستازی گلوکز دارند (۱۰). مطالعاتی نیز در تایید این ایده نشان داده اند SNP هایی که همراهی بسیار قوی با T2D دارند مانند rs7903146 در مناطق باز کروماتین واقع شده و باعث افزایش فعالیت تشدید کننده ها می شوند. البته این تأثیر، وابسته به ال همراه با ریسک خطر (T) در مقابل ال (C) می باشد (۱۱). اما به هرحال SNP های خطرناک این ژن، در مناطق ایترونی قرار گرفته اند و همین امر فهم مکانیسم عمل این واریانت ها را در افزایش خطر ابتلا به T2DM مشکل کرده است. بطوری که هنوز دقیقا مشخص نشده است که این واریانت ها، بر پیرایش متغیر ژن یا بر بیان ژن و یا بر ساختار پروتئین آن اثر می گذارند (۱۳). مطالعات نشان می دهند وجود ال T واریانت rs7903146 با افزایش رونویسی ژن *TCF7L2* و کاهش مقدار پروتئین مربوطه در بافت پانکراس همراه است (۱۴). به لحاظ بالینی اینکرتین ها در تحریک ترشح انسولین و گلوکاگون (با اثرگذاری بر سلول های آلفا و بتای پانکراس) و متابولیسم گلوکز نقش دارند. به علاوه اینکرتین ها در تحریک میتوز، تحریک نئوز و مهار آپوپتوز و در نتیجه، افزایش توده سلول های بتای پانکراس نقش دارند. عدم تولید صحیح و بجای اینکرتین ها، عدم تنظیم صحیح این فرآیندها، کاهش ترشح انسولین و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به دیابت را به دنبال دارد (۵،۶). فاکتور رونویسی *TCF7L2* کنترل کننده ی رونویسی ژن پروگلوکاگن، (به واسطه ی مسیر پیام رسانی Wnt) می باشد که طی تغییرات بعد از ترجمه در روده، به GLP-1 (هورمون اینکرتین) تبدیل می شود. اثر دیابتوژنیک واریانت های خطرناک ژن *TCF7L2* از طریق کاهش رسپتورهای GLP-1 در سلول های جزایر پانکراسی افراد دیابتی و همچنین کاهش اثرات پپتید شبه گلوکاگن-۱ (GLP-1) و در نتیجه از بین رفتن توانایی GLP-1 در تحریک ترشح انسولین و تکثیر و تزیاد سلول های بتا، کاهش توده سلولی بتا در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم، نقص در پردازش و ترشح انسولین، و افزایش تولید گلوکز کبدی می باشد (۱۷،۱۶). یکی از لوکوس های تحت تأثیر *TCF7L2* که همراهی آن با دیابت نوع ۲ اخیرا مشخص شده است، لوکوس دربردارنده ی ژن *UBE2Z* می باشد (۱۸). ژن *UBE2Z* گستره ای به طول ۱۶/۵ کیلوباز را روی کروموزوم ۱۷ انسان (q21.32۱۷) در برگرفته و متشکل از ۶ اکزون و ۵ ایترون می باشد. ژن *UBE2Z* به طور گسترده در بافت انسان و به خصوص به مقدار فراوان در

این مطالعه (برای اولین بار) به بررسی همراهی واریانت‌های *UBE2Z* rs46522 و *TCF7L2* rs7903146 با دیابت نوع ۲ در جمعیتی از اقوام عرب در استان خوزستان پرداخته شد.

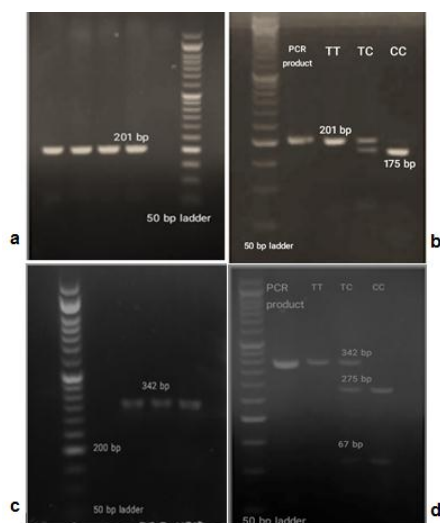
روش کار

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شده و بیماران از میان مراجعین به کلینیک فوق تخصصی بیمارستان گلستان اهواز انتخاب شدند. نمونه‌گیری به روش تصادفی انجام شده و گزینش افراد بیمار و سالم تحت نظر متخصص هورمون و غدد انجام شد. در ضمن پرسش‌نامه‌هایی تهیه و طراحی شدند که در این پرسش‌نامه‌ها سؤال‌هایی در مورد سن، قومیت، سابقه‌ی ابتلا در خویشاوندان درجه یک، میزان قند خون ناشتا، میزان تری‌گلیسرید و کلسترول آورده شده است. افرادی که اطلاعات مربوط به پرسش‌نامه آن‌ها موجود نبود از مطالعه حذف شدند. افراد کنترل از بین مراجعین به بیمارستان ولیعصر خرمشهر و بیمارستان گلستان اهواز انتخاب شدند. در مورد این گروه که همگی، هیچ‌گونه سابقه‌ی ابتلا به T2DM در خود و خویشاوندان درجه یک نداشتند همچنین پرسش‌نامه‌هایی مشابه گروه بیمار تهیه شد. ضمناً تمامی افراد هر دو گروه بیمار و کنترل، ساکن استان خوزستان و از اقوام عرب بودند و از اهداف مطالعه آگاه بوده و با رضایت آگاهانه در مطالعه شرکت نمودند. اطلاعات مربوط به شاخص‌های بیوشیمیایی افراد بیمار (قند ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید و...) از پرونده‌ی پزشکی و بر اساس آخرین آزمایشات آن‌ها استخراج شد. و اطلاعات مربوط به شاخص‌های بیوشیمیایی افراد سالم از آخرین نتایج آزمایشات آن‌ها استخراج شد. از افراد بیمار و کنترل حدوداً ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های فالتکون حاوی EDTA ۰/۵ مولار (جهت لخته نشدن خون) جمع‌آوری گردید. سپس نمونه‌ها در فریزر ۳۰- نگهداری شد. استخراج DNA به روش نمک اشباع (Salting out) انجام گرفت و جهت تعیین ژنوتیپ rs46522 *UBE2Z* و *TCF7L2* rs7903146 از روش PCR-RFLP استفاده شد. پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر توالی در بردارنده‌ی واریانت rs7903146 به صورت زیر است: (جهت ایجاد سایت برش آنزیم محدود کننده *RsaI*، در موقعیت سوم از سمت ۳' پرایمر فوروارد از یک باز غیر مکمل (Mismatch base) استفاده کردیم).

F-primer: 5'-TTAGAGAGCTAAGCACTTTTATAGGTA-3'
R-primer: 5'-AGAGATGAAATGTAGCAGTGAAGTG-3'
برنامه‌ی دمایی به کار رفته برای تکثیر قطعه‌ی حاوی rs7903146 به صورت زیر است: مرحله‌ی اول یک سیکل واسرشت اولیه به مدت ۴ دقیقه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد. مرحله‌ی دوم ۳۵ سیکل شامل واسرشت ثانویه به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، اتصال پرایمرها در دمای ۵۸ درجه‌ی سانتی‌گراد ظرف مدت ۳۰ ثانیه و طولیل شدن اولیه در دمای ۷۲

جفت، پانکراس، طحال و بیضه‌ها بیان شده و نقش مهمی در یوبیکوئیتیناسیون ایفا می‌کند. سیستم یوبیکوئیتیناسیون (اتصال کوالان پروتئین یوبیکوئیتین به سایر پروتئین‌های سلول) که مختص به سلول‌های یوکاریوت می‌باشد، یکی از مهم‌ترین اجزاء شرکت-کننده در مکانیسم تجزیه‌ی پروتئین‌ها است و آنزیم *UBE2Z* یکی از آنزیم‌های مهم این سیستم و از خانواده‌ی کلاس II آنزیم‌های متصل‌کننده‌ی یوبیکوئیتین E2 می‌باشد (۱۹). در سال ۲۰۱۱، برای اولین بار، Schunkert و همکاران با انجام مطالعات همراهی، پلی‌مورفیسم rs46522 (واقع در ایترون دوم ژن *UBE2Z*) را به عنوان واریانت خطرناک CAD (Coronary Artery Disease)، معرفی نمودند (۲۰). از آن پس همراهی ال T واریانت rs46522 با CAD در مطالعات دیگر، از جمله مطالعات GWAS، Erbilgin و همکاران در سال ۲۰۱۳، نیز بررسی و تأیید شد (۲۱). در سال ۲۰۱۳، Erbilgin و همکاران بیان تعدادی از لوکوس‌های مرتبط با CAD از جمله لوکوس *UBE2Z-GIP-ATP5G1-SNF8* را در بافت‌های مختلف انسان و موش بررسی نمودند و نشان دادند که rs46522 (در ژن *UBE2Z*) در بافت‌های مختلف انسان و موش، با تغییر متنوع بیان ژن‌های مختلف این لوکوس، در سطوح متفاوت پیشرفت بیماری، همراهی نشان می‌دهد. که آن‌ها این تفاوت را حاکی از نقش پیچیده‌ی ژن‌های این لوکوس در ایجاد CAD و مکانیسم‌های بیماری‌زایی متفاوت در این بافت‌ها دانستند (۲۱). در سال ۲۰۱۴ Johnson و همکاران (۱۸) با تلفیق اطلاعات به دست آمده از بررسی سایت‌های اتصال فاکتور رونویسی *TCF7L2* در چند رده‌ی سلولی، با نتایج حاصل از بررسی‌های ارتباط rs46522 *UBE2Z* با CAD (در مطالعات GWAS)، لوکوس *UBE2Z* rs46522 را برای اولین بار، مرتبط با دیابت نوع ۲ معرفی نمودند (۱۸). نقش دقیق فاکتور رونویسی *TCF7L2* در رونویسی ژن *UBE2Z* (ژن زیردست *TCF7L2*) و نقش دقیق ژن *UBE2Z* در افزایش خطر ابتلا به CAD و T2DM هنوز به خوبی مشخص نشده است. با وجود نتایج ارزشمند به دست آمده در زمینه شناسایی ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با دیابت در دهه گذشته، عدم هم‌خوانی و تکرارپذیری نتایج به دست آمده در جمعیت‌های مختلف یکی از چالش‌های پیش رو در این زمینه می‌باشد. از این رو بررسی دوباره‌ی یافته‌های به دست آمده از مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم در جمعیت‌های بومی و تعیین سهم اثر هر یک از واریانت‌های دخیل در آن به منظور رسیدن به یک جمع‌بندی مستدل در رابطه با ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با دیابت امری ضروری است. همچنین با توجه به گسترش رویکردهای درمانی جدید از جمله (پزشکی شخصی) برای کنترل و مقابله با بیماری‌های چند عاملی، انجام مطالعات همراهی و تعیین هاپلوتایپ در هر نژاد و قومیت و جمع‌بندی این اطلاعات می‌تواند در آینده به درمان و کنترل این بیماری‌ها کمک شایانی بکند. لذا در

۳...۵...CCTAC↑NN' با توجه به الگوی برش این آنزیم، اگر در توالی تکثیر شده توسط PCR، در نقطه rs46522 فرد مورد نظر دارای آلل C باشد آنزیم جایگاه برش داشته و قطعه ۳۴۲ جفت بازی به دو قطعه ۲۷۵ و ۶۷ شکسته می‌شود و اگر فرد مورد نظر در این نقطه دارای آلل T باشد آنزیم جایگاه برش نداشته و برشی ایجاد نمی‌شود. چنانچه فردی هر دو آلل به ارث رسیده از والدینش آلل C باشد، در نتیجه‌ی شکست آنزیمی، دو قطعه ۲۷۵ و ۶۷ جفت بازی دیده خواهد شد و اگر هر دو آلل به ارث رسیده T باشد، یک قطعه ۳۴۲ جفت بازی دیده خواهد شد و همچنین اگر دارای یک آلل C و یک آلل T باشد، هر سه قطعه دیده می‌شود (شکل ۱ قسمت d).



شکل ۱: a: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات PCR پلی مورفیسم rs7903146 بر روی ژل آگارز ۱٪. b: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات RFLP پلی مورفیسم rs7903146 بر روی ژل آگارز ۳٪. c: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات PCR پلی مورفیسم rs46522 بر روی ژل آگارز ۱٪. d: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات RFLP پلی مورفیسم rs46522 بر روی ژل آگارز ۳٪.

جهت ارزیابی و اطمینان از صحت نتایج به دست آمده از تکنیک PCR-RFLP تعدادی از نمونه‌ها توالی‌یابی شد. سپس داده‌های به دست آمده با استفاده از برنامه آماری SPSS نسخه ۱۶ و با به کارگیری آزمون مربع کای، آزمون کولموگروف اسمیرنوف، آزمون t برای دو نمونه مستقل و رگرسیون لاجستیک بررسی گردیدند. متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی بصورت فراوانی و نسبت شانس ارائه گردیدند. و $p \leq 0.05$ به عنوان معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

مقایسه بین افراد دو گروه بیمار و سالم، نشان می‌دهد که این افراد از نظر تعداد تفاوت معناداری ندارند ($P=0.28$). از نظر سنی افراد سالم مسن‌تر از افراد بیمار می‌باشند ($P=0.002$). ویژگی‌های کلینیکی و دموگرافیک هر دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

درجه‌ی سانتی‌گراد در مدت ۴۵ ثانیه. مرحله‌ی سوم یک سیکل طولیل شدن ثانویه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد. محصول این واکنش PCR، برای تایید اندازه‌ی قطعات حاصله بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد برده شد (شکل ۱ قسمت a). در روش RFLP برای تعیین ژنوتیپ افراد برای این واریانت از آنزیم RsaI (مقدار ۰/۸ میکرولیتر برای هر نمونه) استفاده شد و نمونه‌ها به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. آنزیم RsaI طبق الگوی ۵'...GTAC↓...3' در توالی DNA شکست ایجاد می‌کند. ۳...۵...CA↑TG'

با توجه به الگوی برش این آنزیم، اگر در توالی تکثیرشده توسط PCR، در نقطه rs7903146 فرد مورد نظر دارای آلل C باشد، آنزیم جایگاه برش داشته و قطعه ۲۰۱ جفت بازی به دو قطعه ۱۷۵ و ۲۶ شکسته می‌شود و اگر فرد مورد نظر در این نقطه دارای آلل T باشد، آنزیم جایگاه برش نداشته و برشی ایجاد نمی‌شود. چنانچه فردی هر دو آلل به ارث رسیده از والدینش آلل C باشد، در نتیجه‌ی شکست آنزیمی، دو قطعه ۱۷۵ و ۲۶ جفت بازی دیده خواهد شد و اگر هر دو آلل به ارث رسیده T باشد، یک قطعه ۲۰۱ جفت بازی دیده خواهد شد و همچنین اگر دارای یک آلل C و یک آلل T باشد، هر سه قطعه دیده می‌شود. البته لازم به ذکر است که قطعه‌ی ۲۶ جفت بازی به علت کوچک و سبک بودن به سرعت از ژل خارج می‌شود و در تصویر نهایی ژل دیده نمی‌شود (شکل ۱ قسمت b). پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر توالی دربردارنده‌ی واریانت rs7903146 و همچنین آنزیم محدودکننده‌ی مناسب برای برش این ناحیه از منبع استخراج شد (۹). پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر توالی دربردارنده‌ی واریانت rs46522 که با استفاده از نرم‌افزار Allele ID6 طراحی شد، به صورت زیر است:

F- primre: 5'- GCTCACCTCTCCGATTACAC- 3'
R- primer: 5'- GGAAGGTTGGGAATAGGGC-3'

برنامه‌ی دمایی به کار رفته برای تکثیر قطعه‌ی حاوی rs46522 به صورت زیر است: مرحله‌ی اول یک سیکل واسرشت اولیه به مدت ۷ دقیقه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد. مرحله‌ی دوم ۳۵ سیکل شامل واسرشت ثانویه به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، اتصال پرایمرها در دمای ۵۷ درجه‌ی سانتی‌گراد ظرف مدت ۴۰ ثانیه و طولیل شدن اولیه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در مدت ۲۵ ثانیه. مرحله‌ی سوم یک سیکل طولیل شدن ثانویه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد. نتیجه حاصله به وسیله‌ی الکتروفورز ژل آگارز ۱/۵ درصد بررسی شد (شکل ۱ قسمت c). پس از بررسی توالی دربردارنده‌ی rs46522 با استفاده از سایت NEBcutter2 مشخص شد که آندونوکلاز محدودکننده (BseGI BtsCI) می‌تواند این پلی مورفیسم را تعیین ژنوتیپ کند. مقدار ۰/۵ میکرولیتر از این آنزیم برای تعیین ژنوتیپ هر نمونه استفاده شد. این آنزیم طبق الگوی ۵'...GGATGNN↓...3' در توالی شکست ایجاد می‌کند.

جدول ۱: ویژگی‌های کلینیکی افراد مورد مطالعه

متغیرها	بیمار (%)	شاهد (%)	P
جنسیت: زن/ مرد	۵۳/۴۷ (۴۷-۵۳)	۴۳/۵۴ (۴۴-۵۵)	۰/۲۸
سن	۵۱/۷۹±۸/۹۳	۵۶/۶۳±۷/۴۴	۰/۰۰۲
BMI, kg/m ²	۲۸/۵۴±۴/۸۵	۲۶/۳۶±۴/۳۵	۰/۰۰۱
FBG, mg/dL	۱۷۳/۷۶±۷۶/۳۷	۹۱/۳۶±۶/۵۱	۰/۰۰۰۱
TC, mg/dL	۱۸۶/۲۶±۴۸/۰۷	۱۸۷/۵۷±۵۵/۱۸	۰/۷۲
TG, mg/dL	۱۵۳/۲۹±۵۹/۶۸	۱۳۰/۳۶±۶۳/۸۴	۰/۰۰۳

BMI: شاخص توده بدنی، FBG: قند خون ناشتا، TC: کلسترول تام، TG: تری گلیسرید

تحقیقات ۲۲ ساله محققین نشان داده است که پلی‌مورفیسم rs7903146 در ژن *TCF7L2* از مهم‌ترین فاکتورهای ژنتیکی است که در شیوع دیابت نوع ۲ موثر است (۲۳). مسئله‌ی قابل توجه و بررسی در مورد همراهی واریانت‌های ژن *TCF7L2* با بیماری T2DM این است که در برخی مطالعات قومیتی، همراهی متفاوتی بین دیابت نوع ۲ و لوکوس‌های مذکور دیده شده است. برای مثال (C/T rs7903146) که در اغلب جوامع بیشترین همراهی را با دیابت نوع ۲ نشان داده است، در مطالعاتی از جمله مطالعات انجام شده در جمعیت‌هایی از عربستان، و امارات متحده‌ی عربی با دیابت نوع ۲ همراهی قابل توجهی نشان نداده است و یا این‌که دو واریانت rs290487 و rs11196218 برخلاف اغلب جمعیت‌ها، در جمعیت چین، ژاپن و برزیل همراهی قابل توجه با T2DM نشان داده است (۲۴). همراهی بین rs7903146 ژن *TCF7L2* با دیابت نوع ۲ همچنین در پنج مطالعه‌ی مجزا در جمعیت‌های مختلف ایرانی بررسی شده است. در چهار مورد از این مطالعات، همراهی مثبت این واریانت با دیابت نوع ۲ و در یک مطالعه عدم همراهی آن دیده شده است. در جدول ۳ به مطالعات انجام شده روی این پلی‌مورفیسم در ایران به همراه نتایج مطالعه‌ی حاضر اشاره شده است.

جدول ۳: نتایج حاصل از بررسی همراهی پلی‌مورفیسم rs7903146 با T2D در تعدادی از مطالعات انجام شده.

محقق	منبع مطالعه	همراهی	قومیت	کشور	سال
Amoli	(۲۵)	+	فارس	ایران (رفسنجان)	۲۰۱۰
Palizban	(۹)	+	فارس	ایران (اصفهان)	۲۰۱۱
Shokouhi	(۲۶)	+	کرد	ایران (ایلام)	۲۰۱۳
Mahmoudi Alami	(۲۷)	+	فارس	گلستان	۲۰۱۳
Pourahmadi	(۱۲)	**	فارس	ایران (جهرم)	۲۰۱۵
Shafidelpour	مطالعه کنونی	-	عرب	ایران (خوزستان)	۲۰۱۵

اختصارات: * همراهی معنی‌دار، ** عدم همراهی.

یکی از لوکوس‌های تحت تاثیر *TCF7L2* که همراهی آن با دیابت نوع ۲ اخیراً مشخص شده است، لوکوس در بردارنده‌ی ژن *UBE2Z* می‌باشد. در سال ۲۰۱۴ Johnson و همکاران با تلفیق اطلاعات به دست آمده از بررسی جایگاه‌های اتصال فاکتور رونویسی *TCF7L2* در چندین رده‌ی سلولی و همچنین نتایج حاصل از مطالعات GWAS، در بررسی ارتباط rs46522 ژن *UBE2Z* با CAD، این پلی‌مورفیسم را برای اولین بار، مرتبط با دیابت نوع ۲ معرفی کرد (۱۸). همانطور که اشاره شد، دیابت یک بیماری چند عاملی است که بروز آن تحت تاثیر عوامل مختلف ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی قرار دارد. مطالعه‌ی نقش عوامل ژنتیکی در بروز دیابت بسیار گسترده و پیچیده است. چرا که تحلیل این بیماری از نظر ژنتیکی علاوه بر شناسایی، مطالعه و

در مقایسه‌ی کلی دو گروه بیمار و کنترل، اختلاف معناداری در فراوانی ژنوتیپی و الی هر دو واریانت، rs7903146 در ژن *TCF7L2* و rs46522 در ژن *UBE2Z* مشاهده نشد. بنابراین مطالعه‌ی حاضر برخلاف مطالعات انجام شده در بسیاری از جمعیت‌ها و نژادها در داخل و خارج از ایران، همراهی بین واریانت rs7903146 در ژن *TCF7L2* و rs46522 در ژن *UBE2Z* را با بیماری دیابت نوع ۲ و پارامترهای بیوشیمیایی مورد مطالعه در ارتباط با این بیماری، در جمعیت اقوام عرب ساکن خوزستان، تایید نمی‌کند. همچنین برخلاف اغلب مطالعات انجام شده در ارتباط با واریانت rs7903146 در مطالعه‌ی حاضر فراوانی بیشتری در ژنوتیپ CC و ال C (ال وحشی) در گروه بیمار و فراوانی ژنوتیپ‌های TT و TC و ال T (ال موتانت) در گروه کنترل کمی بیشتر مشاهده شد، اگرچه این اختلاف فراوانی معنادار نبود. فراوانی ژنوتیپی و الی به دست آمده برای هر دو واریانت در جدول ۲ ذکر شده است.

جدول ۲: فراوانی الی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم‌های rs7903146 و rs46522

ژنوتیپ/ال	کنترل	بیمار	p	OR(95%CI)
rs7903146	CC (۸/۲)	۱۴ (۱۴/۱)	۰/۲۸	۱/۷۵ (۰/۶۳-۴/۸۸)
	CT (۶۴/۹)	۵۹ (۵۹/۶)	۰/۸۴	۰/۹۴ (۰/۴۹-۱/۷۹)
	TT (۲۶/۸)	۲۶ (۲۶/۳)	-	-
	C (۴۰/۷)	۰/۴۳۹	۰/۴	۱/۱۴ (۰/۷۶-۱/۸)
	T (۵۹/۲)	۰/۵۶۰	-	-
	CC (۲۹/۹)	۲۵ (۲۵/۳)	-	-
	CT (۵۵/۷)	۵۷ (۵۷/۶)	۰/۵۴	۱/۲۲ (۰/۶۴-۲/۳۵)
rs46522	TT (۱۴/۴)	۱۷ (۱۷/۲)	۰/۴۵	۱/۴۱ (۰/۵۸-۳/۴۲)
	C (۵۷/۷)	۰/۵۴۰	۰/۴۱	۱/۱۶ (۰/۷۸-۱/۷۳)
	T (۴۲/۲)	۰/۴۵۹	-	-

بحث

دیابت یکی از بحث برانگیزترین اپیدمی‌های قرن بوده و بیشترین افزایش تعداد بیمار را در کل جهان دارد (۱). بطوری که آمارها نشان می‌دهد حدود ۲۲۰ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند و تخمین زده می‌شود تعداد افراد مبتلا به دیابت در جهان تا ۲۰ سال آینده بیش از ۳۶۶ میلیون نفر خواهد شد (۲). ژن *TCF7L2* از طریق تنظیم بیان ژن هورمون‌های اینکرتین بواسطه‌ی مسیر پیام‌رسانی WNT در تنظیم ترشح انسولین نقش دارد (۸).

مطالعه همراهی واریانت‌های rs46522 UBE2Z و rs7903146 TCF7L2 را با دیابت نوع دو در قومیت عرب ساکن استان خوزستان تایید نمی‌کند.

قدردانی

بدین وسیله از همکاری و راهنمایی بخش آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر خرمشهر و درمانگاه فوق تخصصی بیمارستان گلستان اهواز سپاسگزاری می‌شود. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه به شماره ۹۵۱۰۲۹۲ می‌باشد که با پشتیبانی مالی بخش پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به ثمر رسیده است.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل این مطالعه نمی‌شود.

منابع مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه به شماره ۹۵۱۰۲۹۲ می‌باشد که با پشتیبانی مالی بخش پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شده است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

س.ش. و ع.م.ف. و همکاران محترم م.ذ. و م.پ.ب. طراحی، اجرا و تحلیل نتایج این مطالعه را بر عهده داشته و همچنین نسخه نهایی مقاله را خوانده و تایید نموده‌اند.

تخمین سهم اثر ژن‌های مختلف دخیل در این بیماری و واریانت‌های موجود در آن‌ها، نیازمند شناسایی و درک میانکشی‌های بین این ژن‌ها و واریانت‌ها و همچنین اثرات تجمعی آن‌ها می‌باشد. علاوه بر این مسائلی مانند: تاثیرات اپی ژنتیک، مطالعه‌ی این واریانت‌ها در گروه‌های هاپلوتایپی، تفاوت‌های نژادی (نقش و اثر متفاوت واریانت‌های ژنتیکی موجود در جمعیت‌های نژادی مختلف)، نقش عوامل محیطی و سبک زندگی (از جمله: سابقه‌ی دیابت مادر در دوره‌ی بارداری، سبک زندگی بسیار مدرن و همراه با عدم فعالیت فیزیکی، چاقی در بزرگسالان، رژیم غذایی پرکالری و افزایش جذب غذا، فاکتورهای استرس زای روانی- اجتماعی و ...)، اندازه‌ی جمعیت مورد بررسی در مطالعه، معیار و روش انتخاب و تهیه‌ی نمونه‌ها و روش تعیین ژنوتیپ و تحلیل‌های آماری عوامل دیگری هستند که بر پیچیدگی این مطالعات می‌افزایند. لذا عوامل ذکر شده می‌توانند تفاوت و تنوع موجود در نتایج مطالعات ذکر شده و مطالعه‌ی حاضر را توجیه نماید. چرا که از طرفی عوامل محیطی حاکم بر جمعیت، نژاد، اندازه‌ی جمعیت، روش جمع‌آوری نمونه و ... در مطالعات مختلف متفاوت بوده و از طرفی دیگر اطلاعات کافی در مورد اثر عوامل محیطی و اپی ژنتیکی موثر بر فعالیت ژن TCF7L2 و UBE2Z در دسترس نمی‌باشد. افزایش اندازه‌ی نمونه در چنین مطالعاتی، بررسی این واریانت‌ها به همراه واریانت‌های دیگر این ژن‌ها در گروه‌های هاپلوتایپی، دستیابی به اطلاعات بیشتر در مورد مکانیسم‌های مولکولی مربوط به عملکرد این واریانت‌ها و برهم کنش‌های بین ژنی و عوامل اپی ژنتیک دخیل، از جمله عواملی هستند که می‌توانند ما را در تفسیر و توجیه یا تایید و رد نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه یاری نمایند.

نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی هر دو واریانت تفاوت معناداری بین فراوانی ژنوتیپی و الی گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. بنابراین این

References

- Freeman H, Cox R D. Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. *Human molecular genetics* 2006; 15: R202-209. doi: 10.1093/hmg/ddl191
- Clarke D M, Baird D E, Perera D N, Hagger V L, Teede H J. The INSPIRED study: a randomised controlled trial of the Whole Person Model of disease self-management for people with type 2 diabetes. *BMC public health* 2014; 14(1): 134.
- Hadaegh F, Bozorgmanesh M R, Ghasemi A, Harati H, Saadat N, Azizi F. High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC public health* 2008; 8(1): 176. doi: 10.1186/1471-2458-8-176
- Sicree R, Shaw J, Zimmet P, Heart B I. The global burden. *Diabetes and impaired glucose tolerance Baker IDI Heart and Diabetes Institute* 2010. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association* 2015; 33(2): 97. doi: 10.2337/diaclin.33.2.97
- Moskani G, Firuzjaee and Sattar, Incertin, The new family of anti-diabetes drugs. *Journal of Army Medical Paramedical School* 2012; 5.
- Nolan C J, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to

- prevention and management. *The Lancet* 2011; **378**(9786): 169-181. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60614-4
8. Barros C M, Araujo-Neto A P, Lopes T R, Barros M A, Motta F J, Canalle R, et al. Association of the rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes in a population from northeastern Brazil. *Genet Mol Res* 2014; **13**(3): 7889-7898. doi: 10.4238/2014.September.29.1
9. Palizban A, Nikpour M, Salehi R, Maracy M R. Association of a common variant in TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in a Persian population. *Clinical and experimental medicine* 2012; **12**(2): 115-119. doi: 10.1007/s10238-011-0144-7
10. Acharya S, Al-Elq A, Al-Nafaie A, Muzaaheed M, Al-Ali A. Type 2 diabetes mellitus susceptibility gene TCF7L2 is strongly associated with hyperglycemia in the Saudi Arabia Population of the eastern province of Saudi Arabia. *Eur Rev Med Pharmacology Sci* 2015; **19**(16): 3100-3106. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0005
11. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Mohamed G, Alkayal F, Al-Saud H, Al-Saud NA, et al. Weak or no association of TCF7L2 variants with Type 2 diabetes risk in an Arab population. *BMC medical genetics* 2008; **9**(1): 72. doi: 10.1186/1471-2350-9-72
12. Pourahmadi M, Erfanian S, Moradzadeh M, Jahromi A S. Non-association between rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in transcription factor 7-like 2 gene and type 2 diabetes mellitus in Jahrom City, Iran. *Diabetes & metabolism journal* 2015; **39**(6): 512-517. doi: 10.4093/dmj.2015.39.6.512
13. Scott L J, Bonnycastle L L, Willer C J, Sprau A G, Jackson A U, Narisu N, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes* 2006; **55**(9): 2649-2653. doi: 10.2337/db06-0341
14. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 2007; **50**(4): 747-751. doi: 10.1007/s00125-006-0588-6
15. Loos R J, Franks P W, Francis R W, Barroso I, Gribble F M, Savage D B, et al. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British Europid population. *Diabetes* 2007; **56**(7): 1943-1947. doi: 10.2337/db07-0055
16. Stoleran E S, Manning A K, McAteer J B, Fox C S, Dupuis J, Meigs JB, et al. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia* 2009; **52**(4): 614-620. doi: 10.1007/s00125-009-1266-2
17. Suguna S A, Nandal D, Kamble S, Bharatha A, Kunkulol R. Genomic DNA isolation from human whole blood samples by non enzymatic salting out method. *Int J pharm pharm sci* 2014; **6**: 198-199.
18. Johnson M E, Zhao J, Schug J, Deliard S, Xia Q, Guy V C, et al. Two novel type 2 diabetes loci revealed through integration of TCF7L2 DNA occupancy and SNP association data. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2014; **2**(1): 52. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000052
19. Gu X, Zhao F, Zheng M, Fei X, Chen X, Huang S, et al. Cloning and characterization of a gene encoding the human putative ubiquitin conjugating enzyme E2Z (UBE2Z). *Molecular biology reports* 2007; **34**(3): 183-188. doi: 10.1007/s11033-006-9033-7
20. Schunkert H, König I R, Kathiresan S, Reilly M P, Assimes T L, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature genetics* 2011; **43**(4): 333. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960443
21. Erbilgin A. Identification of CAD candidate genes in GWAS loci and their expression in vascular cells. *Journal of lipid research* 2013; **54**(7): 1894-1905. doi: 10.1194/jlr.M037085
22. Daneshpour M S, Sedaghatikhayat B, Hedayati M, Azizi F. from genome to gene: a review of genes and genetic variations to be associated with metabolic syndrome. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2015; **14**(4): 225-234. doi: 10.1530/endoabs.37.EP606
23. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orholm-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation* 2007; **117**(8): 2155-2163. doi: 10.1172/JCI30706.
24. Peng S, Zhu Y, Lü B, Xu F, Li X, Lai M. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121 174 subjects. *Mutagenesis* 2012; **28**(1): 25-37. doi: 10.1093/mutage/ges048
25. Amoli M M, Amiri P, Tavakkoly-Bazzaz J, Charmchi E, Hafeziyeh J, Keramatipour M, et al. Replication of TCF7L2 rs7903146 association with type 2 diabetes in an Iranian population. *Genetics and molecular biology* 2010; **33**(3): 449-451. doi: 10.1590/S1415-4757201005000056.
26. Shokouhi S, Delpisheh A, Haghani K, Mahdizadeh M, Bakhtiyari S. Association of rs7903146, rs12255372, and rs290487 polymorphisms in TCF7L2 gene with type 2 diabetes in an Iranian Kurdish ethnic group. *Clin Lab* 2014. doi: 10.7754/Clin.Lab.2013.130809
27. Alami F M, Samaei N M, Ahmadi M, Tabarraei A, Khosravi A, Tabatabaiefar M A, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (Tcf7l2) gene haplotypes with the risk of type 2 diabetes mellitus in Iran. *Advances in Biological Research* 2013; **7**(5): 145-150. doi: 10.1590/S1415-47572012005000029

Original Article

The effects of 8 weeks aerobic training and intermittent hypoxia on lipid peroxidation and total antioxidant capacity in male Westar rats

Hasan Farhadi¹, Soheila Rahimifardin², Marefat Siahkohian², Poursan Karimi³

¹Department of Physical Education and Exercise Science, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Ahar, Iran

²Department of Physical Education and Exercise Science, Faculty of Education and Psychology, Mohaghegh Ardabil University, Ardabil, Iran

³Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: hassan_farhady@yahoo.com

Received: 28 October 2017 Accepted: 13 January 2018 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):67-74

Abstract

Background: Oxidative stress disrupts the redox balance and induces various diseases. The aim of this study is to investigate about the effects of 8 weeks aerobic training and intermittent hypoxia on lipid peroxidation and total antioxidant capacity in male Westar rats.

Methods: Forty male Wistar rats weighing 220±20 were randomly divided into four groups of: control (C), hypoxia (H), Hypoxia+ training (H+T) and training (T) groups, namely. Hypoxia group was exposed to chronic intermittent hypoxia. And the exercise group ran on a treadmill (22-26 meters per min) for 8 weeks, 5 session/weeks. After the 8 weeks of the running, blood samples of the subjects were taken. Data were analyzed by using Anova and Tukey statistical tests at the significant level of $P \leq 0.05$.

Results: The results showed that MDA index in the training group was significantly lower than the other groups ($P = 0.001$, $F = 19.634$). But, no significant differences were observed between control group with hypoxia ($P = 984.0$), combination of (H) with (T) group ($P = 824.0$), and (H+T) with (C) group ($P = 997.0$). Also, TAC capacity in the training group was significantly higher than the other groups ($P = 0.001$, $F = 7.388$). However, there was no significant difference observed between the control group with hypoxia ($P = 0.368$) and (H+T) with (C) group ($P = 0.996$), and the combination of (H+T) with (H) group ($P = 0.837$).

Conclusion: It seems that moderate intensity exercise training will lead to a redox balance compared with other stimuli and will prevent oxidative stress.

Keyword: Intermittent Hypoxia, Aerobic Training, Malondialdehyde, Total Antioxidant Capacity

How to cite this article: Farhadi H, Rahimifardin S, Siahkohian M, Karimi P. [The effects of 8 weeks aerobic training and intermittent hypoxia on lipid peroxidation and total antioxidant capacity in male Westar rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):67-74. Persian.

مقاله پژوهشی

تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی توام با ارتفاع متناوب شبیه سازی شده بر مارکر آسیب لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدان تام در موش های صحرایی

حسن فرهادی^{۱*}، سهیلا رحیمی فردین^۲، معرفت سیاهکوهیان^۲، پوران کریمی^۳

^۱گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
^۲گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۳مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
*نویسنده رابط؛ ایمیل: hassan_farhady@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۱ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۶۷-۷۴

چکیده

زمینه: فشار اکسایشی تعادل ردوکس را مختل و موجب بروز بیماری های مختلف می شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین هوازی در شرایط هیپوکسی متناوب بر آسیب لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدان تام در موش های صحرایی بود.
روش کار: تعداد ۴۰ سر موش صحرایی با میانگین وزنی 20 ± 22 گرم، به طور تصادفی در ۴ گروه ۱۰ تایی: کنترل (C)، هیپوکسی (H)، تمرین (T)، تمرین توام با هیپوکسی (T+H) تقسیم بندی شدند. شرایط هیپوکسی، متناوب و نورموباریک و شرایط تمرین هوازی سرعت ۲۶-۲۲ متر در دقیقه با شیب ۶ درجه نوارگردان به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته طراحی شد. نمونه های خونی جهت اندازه گیری میزان پلاسمایی مالون دی آلدئید (MDA) و ظرفیت آنتی اکسیدان تام (TAC) گرفته شد. داده ها با روش آماری Anova یک راه با آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری ۰/۰۵ تحلیل شدند.
یافته ها: نتایج نشان داد شاخص MDA در گروه تمرین در مقایسه با سایر گروه ها کاهش معنی داری داشت ($F=19/634, P=0/001$) ولی بین گروه C با H ($P=0/984$) و C با ترکیب T+H ($P=0/997$) و H با ترکیب T+H ($P=0/824$) تفاوت معنی داری مشاهده نشد. همچنین ظرفیت TAC، در گروه تمرین در مقایسه با سایر گروه ها افزایش معنی داری داشت ($F=7/388, P=0/001$). ولی بین گروه C با H ($P=0/368$) و C با ترکیب T+H ($P=0/996$) و H با ترکیب T+H ($P=0/837$) تفاوت معنی داری مشاهده نشد.
نتیجه گیری: نتایج نشان داد فعالیت ورزشی هوازی به تنهایی، نسبت به فعالیت هوازی در شرایط هیپوکسی به کاهش پراکسیداسیون لیپید منجر می شود و از فشار اکسایشی بیشتر جلوگیری می کند.

کلید واژه ها: هیپوکسی متناوب، آسیب لیپیدی، فعالیت هوازی، ظرفیت آنتی اکسیدان تام

نحوه استناد به این مقاله: فرهادی ح، رحیمی فردین س، سیاهکوهیان م، کریمی پ. تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی توام با ارتفاع متناوب شبیه سازی شده بر مارکر آسیب لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدان تام در موش های صحرایی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۶۷-۷۴

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی رایت (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

فعالیت بدنی شدید و قرار گرفتن در معرض هیپوکسی طولانی مدت موجب تولید گونه های فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) شده و آسیب های اکسایشی در سطح سلولی، بافتی یا اندامی را ایجاد می کند (۱). منابع متعددی برای تولید بنیان های آزاد وجود دارند. اغلب ROS ها از منابع درونی به وجود می آیند و به عنوان محصول طبیعی و ضروری واکنش های متابولیکی بدن مانند تولید انرژی در میتوکندری هستند. تقریباً ۲ تا ۵ درصد از اکسیژن جریان یافته در دستگاه انتقال الکترون، به آنیون سوپراکسید (O_2^-) و دیگر گونه های فعال اکسیژن تبدیل می شود (۲). هنگام فعالیت های وامانده ساز مصرف اکسیژن کل بدن به ۱۵ تا ۲۰ برابر افزایش می یابد که ناشی از تولید انرژی از مسیر تنفس میتوکندریایی می باشد. با افزایش جریان اکسیژن در میتوکندری در هنگام ورزش، انتظار می رود تولید ROS در عضلات قلبی و اسکلتی به ویژه در شرایط هیپوکسی به علت کاهش فشار اکسیژن افزایش یابد (۳). تولید بیش از حد ROS طی فعالیت ورزشی ممکن است تأثیر منفی بر تعادل ردوکس سلولی و به تبع آن بر سلامتی و عملکرد داشته باشد (۴). مطالعات اولیه توسط Pialoux و همکاران به وضوح نشان داد که انجام جلسات تمرین شدید در طول ۱۸ روز در معرض ارتفاع شبیه سازی شده، به طور قابل توجهی باعث افزایش استرس اکسیداتیو عمدتاً از طریق کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی شد (۵). به علاوه، برخی محققان گزارش داده اند انجام تمرینات ورزشی در محیط هیپوکسی و یا ارتفاع زیاد به دلیل دسترسی کمتر بافت های فعال به اکسیژن، تعادل ردوکس را به نفع اکسیدان ها تغییر می دهد و موجب آسیب های سلولی ناشی از فشار اکسایشی می شود (۶، ۷). این در حالی است که برخی دیگر از محققین گزارش داده اند در کنار افزایش فشار اکسایشی، چگالی میتوکندری، فعالیت آنزیم های میتوکندری از جمله سیتات سنتاز و هم چنین مقدار آنتی اکسیدان های آنزیمی در ترکیب فعالیت ورزشی با هیپوکسی افزایش می یابد که در درازمدت به نفع تعادل ردوکس سلولی می انجامد (۸). با بررسی مطالعات انجام شده در مورد هیپوکسی برخی از آن ها اثرات سودمندی قرار گرفتن در معرض هیپوکسی (مانند در ارتفاع) و یا انجام تمرینات ورزشی در شرایط هیپوکسی را در تغییرات هماتولوژیکی، متابولیکی و سایر تغییرات ساختاری و عملکردی در سطوح سلولی نشان داده اند و برخی دیگر آثار زیان بار فشار اکسایشی ناشی از ارتفاع را مورد توجه قرار داده اند (۹). علت تناقضات عوامل متعددی مانند اعمال نوع هیپوکسی (مداوم یا متناوب)، دز هیپوکسی و مدت و زمان آن (هنگام تمرین و یا در دوره ریکاوری) و هم چنین میزان شدت یا مدت تمرینات ورزشی، سطوح آمادگی افراد می باشند (۱، ۸) که هر یک از عوامل مذکور در مقدار تولید رادیکال های آزاد و تغییرات آنتی اکسیدان ها نقش دارد و می تواند باعث ایجاد درجات متفاوتی از آسیب اکسیداتیو شود. به طوری که اگر دفاع آنتی اکسیدانی نتواند مانع از آسیب اکسیداتیو شود، رادیکال های آزاد تولیدی بر روی

ماکرومولکول های قسمت های متفاوت سلول از جمله: لیپیدها، پروتئین ها، اسیدهای نوکلئیک، و DNA اثر گذاشته (۹) و سرمنشأ بیماری هایی مانند: بیماری های ریوی، قلبی و عروقی (۱۰)، متابولیسمی (۱۱)، تخریب عصبی، سرطان، پیری، سندرم درد تنفسی بزرگسالان و سایر می باشند (۱۲). در چنین شرایطی آسیب پذیرترین قسمت سلول لیپیدهای غشایی می باشد که در مواجهه رادیکال های آزاد با لیپیدها موجب پراکسیداسیون آن ها، تغییر سیالیت و نفوذپذیری غشاء می شود و در نتیجه مالون دی آلدئید تولید می شود که به عنوان بیومارکر مناسب برای بررسی استرس اکسیداتیو است (۱۳). با این حال، سیستم بیولوژیک بدن برای جلوگیری از اثرات مخرب رادیکال های آزاد، از طریق مولکول های آنتی اکسیدانی کوچک شامل ویتامین E، اسکوربات و گلو تاتیون و شبکه آنزیمی پیچیده و مولکول های آنتی اکسیدانی مانند: سوپراکسید دسموتاز Superoxide Dismutase (SOD)، کاتالاز Catalase (CAT) و گلو تاتیون پراکسیداز Glutathione Peroxidase (GPX) مقابله می کنند (۸، ۱۴). از سوی دیگر، اگر چه تولید ROS بیش از حد می تواند به اثرات مضر شامل آسیب DNA و پراکسیداسیون لیپید منجر شود (۹). ولی بر اساس نتایج برخی از تحقیقات، ROS و RNS در حد متوسط، عامل مهم در پیام رسانی سلول، رشد متوسط سلول، تعمیر و بیان ژن می باشند (۱۵، ۱۶). به علاوه نشان داده شده است تولید ROS در حد متوسط نقش مهمی در سازگاری های فیزیولوژیکی به ورزش ایفا می کند (۱۵). از این رو، امروزه برخی از تحقیقات هیپوکسی و فعالیت ورزش با دز متوسط را در بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و تعادل ردوکس و کاهش فشار اکسایشی موثر دانسته اند و مناسب ترین میزان هیپوکسی را بالای ۱۶۰۰ متر و زیر ۵۰۰۰ متر و نوع هیپوکسی را به دلیل سازگاری بیشتر سلول ها در دوره ریکاوری، متناوب گزارش کرده اند (۸، ۱۷). با توجه به نتایج ضد و نقیض و محدودیت موضوع در رابطه با تاثیر ترکیب تمرین و هیپوکسی متناوب بر تعادل ردوکس، تحقیق حاضر تاثیر ۸ هفته تمرین هوازی توام با هیپوکسی متناوب بر مارکر آسیب لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدان تام در موش های صحرایی را بررسی کرده تا به برخی از ابهامات موجود پاسخ دهد.

روش کار

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی و طرح پس آزمون با گروه کنترل بود. چهل سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار ($n=40$) از انستیتو پاستور تهران با سن حدود ۳ ماهگی در محدوده وزنی 20 ± 22 گرم خریداری شد و به محل آزمایشگاه های مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز انتقال گردید. ابتدا، موش های صحرایی در ۴ گروه ۱۰ تایی، کنترل سالم، هیپوکسی، ترکیب تمرین هوازی با هیپوکسی و تمرین هوازی به طور تصادفی تقسیم شدند. تمام موش ها در آزمایشگاه حیوانات در یک محیط کم استرس (دمای $22-24^\circ C$ ، رطوبت ۵۰ درصد و کم

اسپکتروفتومتری و مقایسه جذب با منحنی استاندارد صورت گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ابتدا اطلاعات و آمار توصیفی در قالب جداول و نمودار ارائه و سپس یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل استنباطی داده‌ها گزارش شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. برای طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، و همگن بودن واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. برای بررسی اختلاف معنی‌دار بین گروهی از آزمون آنوای یک طرفه و برای تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمام مراحل آماری ($P \leq 0.05$) مد نظر بود.

یافته‌ها

نتایج حاصل از تحقیق در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میانگین وزن نهایی موش‌ها در گروه کنترل (C)، هیپوکسی (H) افزایش، ولی در گروه تمرین (T) و ترکیب تمرین با هیپوکسی (T+H) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشتند ($P = 0.05$) هم‌چنین گلوکز ناشتا در گروه T+H نسبت به گروه C افزایش معنی‌داری داشت. ($P = 0.039$) ولی در مقایسه بین سایر گروه‌ها معنی‌دار نبود. هم‌چنین پس از القای هیپوکسی به طور مستقل و توأم با تمرین، طیف وسیعی از لیپیدها به طور معنی‌داری افزایش داشتند و جالب‌تر این‌که ترکیب تمرین با هیپوکسی موجب تعدیل افزایش اغلب شاخص‌های لیپیدی شد. مقدار تری‌گلیسرید در گروه هیپوکسی ($P = 0.001$) و T+H ($P = 0.041$) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. هم‌چنین بین گروه H و T ($P = 0.001$) و ترکیب T با T+H ($P = 0.023$) تفاوت معنی‌داری نشان داد. مقدار گلوسترول تام در ترکیب T+H نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری نشان داد ($P = 0.01$) و بین گروه H با H نیز تفاوت معنی‌داری در سطح ($P = 0.04$) مشاهده شد. به علاوه، مقدار HDL-Ch و LDL-Ch در ترکیب T+H نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری نشان داد ($P = 0.01$). ولی VLDL-Ch تنها در گروه H نسبت به گروه‌های T و C افزایش معنی‌داری نشان داد ($P = 0.01$) و بین گروه H با T+H تفاوت معنی‌داری یافت نشد ($P = 0.49$). هم‌چنین نتایج تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی در شرایط هیپوکسی متناوب موجب تفاوت معنی‌دار در شاخص مالون‌دی‌آلدئید، در مقایسه بین گروهی ($P = 0.001$, $F = 19.634$) داشت. آزمون نتایج تعقیبی توکی در مقایسه دوه‌دوی گروه‌ها نشان داد بین گروه تمرین با هر سه گروه کنترل، هیپوکسی و ترکیب تمرین با هیپوکسی تفاوت معنی‌داری داشت ($P = 0.001$) ولی بین گروه کنترل با هیپوکسی ($P = 0.984$) کنترل با ترکیب تمرین با هیپوکسی ($P = 0.997$) و هیپوکسی با ترکیب تمرین با هیپوکسی ($P = 0.824$) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۱). هم‌چنین نتایج تحلیل واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی‌دار در ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام، در مقایسه بین گروهی وجود

سر و صدا) و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت به صورت چهارتایی در قفس‌های ویژه از جنس پلی‌کربنات شفاف نگهداری شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب شرب و غذای فشرده مخصوص موش به مدت دو ماه و ۲ هفته دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی مداخلات پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه شروع شد. فرایند کلی کار در کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه محقق اردبیلی (اردبیل، ایران) با شماره تصویب (۹۵/د/۲۰/۱۳) به تأیید رسید. کلیه مراحل تیمار موش‌های صحرایی و آزمایش‌های تجربی در محل آزمایشگاه‌های مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. تمرین هوازی ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته دویدن بر روی نوار گردان بود. در هفته اول موش‌های صحرایی به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه در روز و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب ۶ درجه تمرین خود را آغاز کردند (۱۸، ۱۹). سرعت و مدت تمرین به تدریج در طول ۳ هفته‌ی بعد افزایش یافت تا این‌که در هفته‌های پایانی مدت و شدت تمرین به ترتیب به ۵۵ دقیقه در روز و ۲۶ متر در دقیقه رسید جدول (۱). بدلیل سازگاری تدریجی و کاهش تلفات موش‌ها هیپوکسی اعمال شده به طور متناوب و افزایشی در طول شب (سیکل روشنایی) در داخل اتاقک هیپوکسی ویژه حیوانات ساخت کشور استرالیا مدل بیومدتیج (Biomedtech) به مدت هشت هفته بود. این مقدار هیپوکسی از نظر میزان فشار سهمی اکسیژن شبیه ارتفاع ۳۴۰۰ متری می‌باشد. موش‌های صحرایی بعد از اتمام زمان هیپوکسی (۸ تا ۱۲ ساعت در شبانه روز) به محل آزمایشگاه و کنار سایر گروه‌ها انتقال داده می‌شدند. گروه تمرین با هیپوکسی بعد از تمرین در طول روز مشابه گروه هیپوکسی در داخل اتاقک هیپوکسی قرار داده می‌شدند و گروه‌های کنترل غیرهیپوکسی در شرایط نورموکسیک ایزوباریک (فشار سهمی اکسیژن ۲۱ درصد با فشار کلی ۷۶۰ میلی‌متر جیوه) نگهداری می‌شدند. به منظور عادی سازی اتاقک، موش‌های صحرایی در دو هفته اول، به ترتیب ۴ و ۸ ساعت هیپوکسی را متحمل می‌شدند که در هفته‌های آخر تا ۱۲ ساعت شب‌مانی افزایش پیدا کرد. مدت زمان کلی مداخله هیپوکسی ۸ هفته بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی موش‌های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و با شکاف قفسه سینه حیوان، خون‌گیری به طور مستقیم از قلب انجام شد. سپس، نمونه‌های خونی با ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و پس از جداسازی سرم در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری شد. سنجش ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام (TAC)، توسط کیت رانسود ساخت کمپانی راندوکس انگلستان با شماره کاتالوگ Cat. No: NX 2331 با روش اسپکتروفتومتری، اندازه‌گیری (۱۸) و برحسب میلی‌مول در لیتر بیان شد. هم‌چنین اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدئید سرمی بر اساس واکنش مالون‌دی‌آلدئید با تیوباریتوریک اسید (TBA)، استخراج با بوتانول نرمال، اندازه‌گیری جذب با روش

داشت ($P=0/001$, $F=7/388$). آزمون نتایج تعقیبی توکی در مقایسه دوه دوی گروه ها نشان داد بین گروه تمرین با هر سه گروه کنترل، هیپوکسی و ترکیب تمرین با هیپوکسی تفاوت معنی داری داشت ($P=0/001$) ولی بین گروه کنترل با هیپوکسی ($P=0/368$)

کنترل با ترکیب تمرین با هیپوکسی ($P=0/996$) و هیپوکسی با ترکیب تمرین با هیپوکسی ($P=0/837$) تفاوت معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۲).

جدول ۱: خلاصه پروتکل تمرین هوازی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
گرم کردن (دقیقه)	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰ تا ۲۰	۲۰ الی ۴۰	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۵۵	۵۵
سرد کردن (دقیقه)	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵
شدت تمرین (سرعت متر در دقیقه)	۱۰	۱۵ تا ۲۰	۲۲	۲۳	۲۴	۲۵	۲۶	۲۶
شیب نوارگردان (درجه)	۳	۳	۶	۶	۶	۶	۶	۶

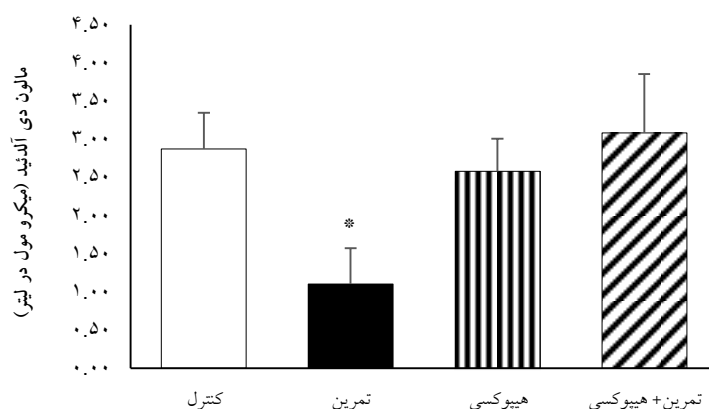
جدول ۲: میانگین ($\pm$ انحراف معیار) وزن، گلوکز ناشتا و پروفایل لیپیدی گروه های مورد مطالعه

گروه ها	کنترل سالم ($n=10$)	هیپوکسی ($n=10$)	تمرین هوازی ($n=10$)	تمرین + هیپوکسی ($n=10$)
وزن اولیه (گرم)	$245/75 \pm 6/0$	$337/16 \pm 5/7$	$244/55 \pm 5/4$	$240/56 \pm 3/3$
وزن نهایی (گرم)	$298/12 \pm 9/9$	$269/83 \pm 9/5$	$218/11 \pm 11/1$	$229/16 \pm 14/14$ *
گلوکز ناشتا (میلی گرم /دسی لیتر)	$124/68 \pm 5/5$	$160/45 \pm 13$	$159/28 \pm 6/78$	$172 \pm 8/27$ *
تری گلیسرید (میلی گرم /دسی لیتر)	50 ± 87	$76 \pm 6/2$ *†	$48 \pm 2/46$ *†	$61/50 \pm 2/78$ *†
کلسترول تام (میلی گرم /دسی لیتر)	$67/8 \pm 3/7$	$68/08 \pm 9/1$ *†	$59/90 \pm 1/2$ *†	$80/2 \pm 2$ *##†
LDL-Ch (میلی گرم /دسی لیتر)	$17/4 \pm 1/1$	$15/20 \pm 4/2$ †	$15/30 \pm 1/1$ †	$24 \pm 6/3$ *##†
HDL-Ch (میلی گرم /دسی لیتر)	$39/5 \pm 0/7$	$38/4 \pm 0/7$	$35 \pm 1/37$ †	$43/2 \pm 2/35$ †
VLDL-Ch (میلی گرم /دسی لیتر)	$10/4 \pm 1/81$	$15 \pm 1/24$ *†	$10 \pm 3/1$ #	12 ± 92

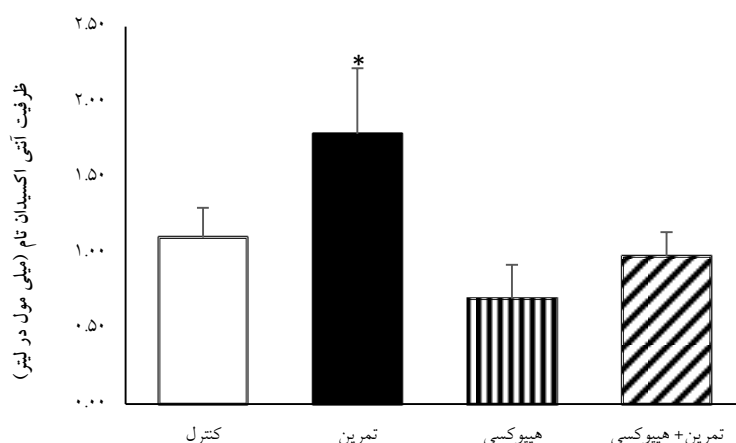
* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل # تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه تمرین † تفاوت معنی دار در مقایسه با ترکیب تمرین با هیپوکسی

جدول ۳: خلاصه نتایج آزمون تحلیل واریانس یک سویه برای مقایسه میانگین پروتئین MDA و TAC گروه های مورد مطالعه

شاخص ها	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذور	F	P	ضریب اتا	توان آماری
MDA	۴۴/۵۹	۳	۶/۳۷	۱۹/۶۳	۰/۰۰۱ *	۰/۸۶	۰/۹۴
MDA	۱۵/۵۶	۳۷	۰/۳۲۴				
کل	۶۰/۱۵	۴۰					
TAC	۵/۳۵	۳	۷/۶۶	۷/۳۸	۰/۰۰۱	۰/۷۲	۰/۸۰
TAC	۵/۱۱	۳۷	۱/۰۴				
کل	۱۰/۴۶	۴۰					



نمودار ۱. مقدار مالون دی آلدئید در گروه های مورد مطالعه پس از ۸ هفته تمرین هوازی و هیپوکسی متناوب



نمودار ۲. مقدار ظرفیت آنتی اکسیدان تام در گروه‌های مورد مطالعه پس از ۸ هفته تمرین هوازی و هیپوکسی متناوب

بحث

آنتی اکسیدان و ضد آپوپتوزی را در میتوکندری عضلات افزایش می‌دهد و در نتیجه فنوتیپ میتوکندری‌ها با کاهش تولید رادیکال پراکسید هیدروژن در کمپلکس ۱ میتوکندری، مقاوم به تحریک فشار اکسایشی می‌شود (۳). هم‌چنین تمرینات هوازی موجب کاهش چربی‌های خون بویژه LDL پلاسمایی می‌شود از این رو بخشی از کاهش مالون‌دی‌آلدئید احتمال دارد ناشی از کاهش در دسترس بودن اسیدهای چرب باشد.

به نظر می‌رسد چندین عامل در مکانیسم‌های استرس اکسیداتیو ناشی از عدم فعالیت (disuse) و یا فعالیت در شرایط هیپوکسی نقش داشته باشد ولی در حال حاضر به طور کامل مشخص نیست. Power و همکاران گزارش دادند تغییرات در سنتز پروتئین عضله و تجزیه آن احتمالا تعدیل کننده‌های کلیدی این موضوع باشند (۴). هم‌چنین Quindry و همکاران مکانیسم‌های درگیر در تولید بیش از حد ROS مرتبط با هیپوکسی حاد و طولانی مدت را افزایش تولید کاتکولامین‌ها، کاهش پتانسیل ردوکس میتوکندری و فعال شدن مسیر گزانتین اکسیداز گزارش داده‌اند (۲۲). بنا به نتایج برخی تحقیقات این احتمال وجود دارد که سازگاری‌های فیزیولوژیک ناشی از تمرینات هوازی به کاهش رهایش هورمون‌های کاتکولامینی، شاخص‌های التهابی، آسیب عضلانی، افزایش نیتریک اکساید به عنوان انبساط رگی ناشی از ایسکمی و تزریق مجدد خون در هنگام ورزش و فعال شدن آنتی اکسیدان‌های آنزیمی منجر شود که همه عوامل ذکر شده به نوبه خود در کاهش مالون‌دی‌آلدئید نقش دارند (۳، ۴، ۲۳).

به علاوه، Debevec و همکاران مطالعه‌ی در سال ۲۰۱۶ بر روی افراد سالم و غیرفعال در ارتفاع ۴۰۰۰ متری انجام داد در این مطالعه آزمودنی‌ها به دو گروه استراحت و تمرین تقسیم شده بودند و گروه تمرین ۲۰ دقیقه پیاده‌روی با شدت متوسط و هم‌چنین دوچرخه‌سواری با شدت ۲۰ تا ۴۰ درصد VO_{2peak} جهت انجام

هدف از تحقیق حاضر بررسی تغییرات شاخص پراکسیداسیون لیپید و ظرفیت آنتی اکسیدان تام پس از ۸ هفته شرکت در تمرین هوازی توام با هیپوکسی متناوب نورموباریک در موش‌های صحرایی بود. نتایج نشان داد شاخص MDA در گروه تمرین نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌دار و ظرفیت آنتی اکسیدان تام در گروه تمرین نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری داشت.

همسو با نتایج این تحقیق، Subudhi تحقیقی بر روی افراد سالم و غیرفعال به مدت ۱۳ روز در معرض هیپوکسی ۲۳۰۰ متری توام با دوچرخه سواری با ۵۵ درصد اوج اکسیژن مصرفی VO_{2peak} انجام داد و نشان داد شاخص پراکسیداسیون لیپیدی پس از ۱۳ روز افزایش داشت و فعالیت ورزشی در شرایط هیپوکسی تاثیر محافظتی بر کاهش فشار اکسایشی نداشت (۲). هم‌چنین نتایج تحقیق حاضر با Pialoux و همکاران هم‌خوانی دارد که نشان دادند انجام جلسات تمرین شدید با ۷۰ تا ۹۰ درصد VO_{2peak} در طول ۱۳ روز در معرض ارتفاع شبیه‌سازی شده ۲۵۰۰ تا ۳۰۰۰، به طور قابل توجهی باعث افزایش استرس اکسیداتیو عمدتا از طریق کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی شد (۱۹). در مطالعه‌ی دیگری پیالوکس و همکاران بر روی دوندگان نخبه به مدت ۱۸ روز (زندگی در ارتفاع بالا و تمرین در ارتفاع پایین) با ۵۰ تا ۷۰ درصد VO_{2peak} به این نتیجه رسیدند شاخص MDA پس از فعالیت ورزشی کاهش داشت (۲۰). هم‌چنین همسو با نتایج مطالعه حاضر، نتایج مطالعه Elena و همکاران در موش‌های نژاد ویستار در شرایط هیپوکسی متناوب به مدت ۲۴ هفته نشان داد پراکسیداسیون لیپید، پروتئین واکنشی C، فعال‌سازی عامل هسته‌ای $Kapaa-B$ ، سطوح کاتکولامین‌های پلازما، تری‌گلیسرید و گلیسرول افزایش و فعالیت سوپراکسید دسموتاز کاهش داشت (۲۱). به علاوه، نشان داده شده است فعالیت ورزشی بیان آنزیم‌های

تحقیقات را می توان به عوامل متعددی از جمله: تفاوت در نوع فعالیت ورزشی، شدت و مدت فعالیت، نوع آزمودنی، نوع و دز هیپوکسی و در نهایت تفاوت های موجود در طرح تحقیق و تکنیک های آزمایشگاهی اشاره کرد. از این رو، برای روشن شدن اثرات واقعی تمرین هوازی توام با هیپوکسی متناوب بر آسیب لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدان تام و سایر پاسخ های سازگاری سلولی ناشی از هیپوکسی، انجام تحقیقات بیشتر ضرورت دارد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج تحقیق به نظر می رسد فعالیت ورزشی با شدت متوسط به تنهایی، در مقایسه با محرک های مانند ماندن در شرایط هیپوکسی متناوب و ترکیب تمرین با هیپوکسی به تعادل ردوکس می انجامد و از فشار اکسایشی جلوگیری می کند.

قدر دانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از حمایت های مسئولین ابراز می دارند.

منافع متقابل

موفان اعلام نمایند تالیف یا انتشار این مقاله منافع متقابلی ندارند.

مشارکت مولفان

ح فرهادی و س رحیمی فردین و همکاران، طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. هم چنین ح فرهادی مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل نمی شود.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

کارهای روزمره می پردازند؛ در پایان نتیجه گرفتند هیپوکسی به طور مضاعف فشار اکسایشی را در افراد غیرفعال بالا می برد. با این حال، فعالیت های روزمره زندگی فشار اکسایشی ناشی از هیپوکسی را کند کرده بود (۲۴). هم چنین نتایج تحقیق حاضر با نتایج Peters و همکاران هم خوانی دارد که گزارش دادند یک ساعت دوچرخه سواری با ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) در شرایط هیپوکسی ۱۶۶۷ متر، ۳۳۳۳ متر و ۵۰۰۰ متر موجب افزایش پروتئین کربونیل و پراکسیداسیون لیپید و اسیداوره شد. علت این که در تحقیق حاضر ظرفیت آنتی اکسیدان تام در گروه تمرین نسبت به سایر گروه ها افزایش و مالون دی آلدئید کاهش داشت این احتمال وجود دارد هیپوکسی و ورزش به طور مستقل فشارهای متابولیک بالایی اعمال می کنند قرار گرفتن در معرض هیپوکسی سطح اشباع اکسیژن سرخرگی را کاهش می دهد در حالی که فعالیت بدنی مصرف اکسیژن را در عضلات فعال بالا می برد بنابراین فعالیت ورزشی در محیط هیپوکسی، فشار سهمی اکسیژن در میتوکندری و اندام های فعال را به طور قابل توجهی کاهش می دهد هم زمان با افزایش نیاز به اکسیژن، تحویل اکسیژن کاهش می یابد (۲۵، ۲۶). به دلیل کاهش فشار اکسیژن و هیپوکسی ناشی از قرارگیری در ارتفاع و تمرین، تولید ROS در میتوکندری عضلات و هم چنین در نمونه های خونی بالا رفته و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی در هیپوکسی کاهش می یابد که این عامل باعث فشار اکسایشی بیشتر و در نتیجه پراکسیداسیون بیشتر لیپید می انجامد (۲۷).

هم چنین، در این خصوص نتایج برخی از تحقیقات نشان می دهد که ظرفیت آنتی اکسیدانی درون زای بدن، در شرایط تمرینات بدنی شدید، عدم تحرک، هیپوکسی شدید، تمرین در ارتفاعات بالا و بسیاری از بیماری ها، قادر به دفاع از آسیب های اکسایشی ناشی از رادیکال های آزاد نمی باشند (۴، ۱۷) ولی در اثر تمرینات دراز مدت با شدت پائین و متوسط، فعالیت و تعداد آنتی اکسیدان های آنزیمی در بافت های فعال افزایش یافته و به تبع آن پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب DNA و سایر آسیب های ناشی از فشار اکسایشی کاهش می یابد (۹، ۱۶). با این حال، نباید از تفاوت ها و تناقضات برخی از یافته های تحقیق حاضر با نتایج مطالعات قبلی چشم پوشی کرد. البته دلیل احتمالی تفاوت در نتایج

References

- Accattato F, Greco M, Pullano S A, Carè I, Fiorillo A S, Pujia A, et al. Effects of acute physical exercise on oxidative stress and inflammatory status in young, sedentary obese subjects. *PLoS one* 2017; 12(6): e0178900. doi: 10.1371/journal.pone.0178900
- Subudhi A W, Jacobs K A, Hagobian T A, Fattor J A, Fulco C S, Muza S R, et al. Antioxidant supplementation does not attenuate oxidative stress at high altitude. *Aviation, space, and environmental medicine* 2004; 75(10): 881-888.
- Kavazis A N, McClung J M, Hood D A, Powers S K. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2008; 294(2): H928-H935. doi: 10.1152/japheart.01231.2007
- Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radical Biology and Medicine* 2011; 51(5): 942-950. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009

5. Pialoux V, Brugniaux J V, Rock E, Mazur A, Schmitt L, Richalet J-P, et al. Antioxidant status of elite athletes remains impaired 2 weeks after a simulated altitude training camp. *European journal of nutrition* 2010; **49**(5): 285-292. doi: 10.1007/s00394-009-0085-z
6. Johnson B D, Padilla J, Wallace J P. The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. *European journal of applied physiology* 2012; **112**(1): 33-42. doi: 10.1007/s00421-011-1946-8
7. Radak Z, Chung H Y, Koltai E, Taylor A W, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing research reviews* 2008; **7**(1): 34-42. doi: 10.1016/j.arr.2007.04.004
8. Powers S K, Radak Z, Ji L L. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *The Journal of physiology* 2016; **594**(18): 5081-5092. doi: 10.1113/jp270646
9. Zuo L, Zhou T, Pannell B, Ziegler A, Best T M. Biological and physiological role of reactive oxygen species—the good, the bad and the ugly. *Acta Physiologica* 2015; **214**(3): 324-328. doi: 10.1111/apha.12515
10. Dhalla N S, Temsah R M, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of hypertension* 2000; **18**(6): 655-673. doi: 10.1097/00004872-200018060-00002
11. Roberts C K, Sindhu K K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences* 2009; **84**(21): 705-712. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.026
12. Sorce S, Krause H. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease. *Antioxidants & redox signaling* 2009; **11**(10): 2481-2504. doi: 10.1089/ars.2009.2578
13. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology* 2015; **4**: 180-183. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002
14. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions* 2006; **160**(1): 1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009
15. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M T, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2007; **39**(1): 44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
16. Sen C K, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *The FASEB journal* 1996; **10**(7): 709-720. doi: 10.1096/fasebj.10.7.8635688
17. Debevec T, Pialoux V, Saugy J, Schmitt L, Cejuela R, Murry P, et al. Prooxidant/antioxidant balance in hypoxia: a cross-over study on normobaric vs. hypobaric “Live High-Train Low”. *PLoS one* 2015; **10**(9): e0137957. doi: 10.1371/journal.pone.0137957
18. Miller N J, Rice-Evans C, Davies M J, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical science* 1993; **84**(4): 407-412. doi: 10.1042/cs0840407
19. Pialoux V, Mounier R, Rock E, Mazur A, Schmitt L, Richalet J, et al. Effects of the live high-train low method on prooxidant/antioxidant balance on elite athletes. *European journal of clinical nutrition* 2009; **63**(6): 756-772. doi: 10.1038/ejcn.2008.30
20. Pialoux V, Mounier R, Rock E, Mazur A, Schmitt L, Richalet J-P, et al. Effects of acute hypoxic exposure on prooxidant/antioxidant balance in elite endurance athletes. *International journal of sports medicine* 2009; **30**(02): 87-93. doi: 10.1055/s-0028-1103284
21. Olea E, Agapito M T, Gallego-Martin T, Rocher A, Gomez-Niño A, Obeso A, et al. Intermittent hypoxia and diet-induced obesity: effects on oxidative status, sympathetic tone, plasma glucose and insulin levels, and arterial pressure. *Journal of Applied Physiology* 2014; **117**(7): 706-719. doi: 10.1152/jappphysiol.00454.2014
22. Quindry J, Dumke C, Slivka D, Ruby B. Impact of extreme exercise at high altitude on oxidative stress in humans. *The Journal of physiology* 2016; **594**(18): 5093-5104. doi: 10.1113/JP270651
23. Peters B, Ballmann C, McGinnis G, Epstein E, Hyatt H, Slivka D, et al. Graded hypoxia and blood oxidative stress during exercise recovery. *Journal of sports sciences* 2016; **34**(1): 56-66. doi: 10.1080/02640414.2015.1031164
24. Debevec T, Pialoux V, Ehrström S, Ribon A, Eiken O, Mekjavic I B, et al. FemHab: The effects of bed rest and hypoxia on oxidative stress in healthy women. *Journal of Applied Physiology* 2016; **120**(8): 930-938. doi: 10.1152/jappphysiol.00919.2015
25. Bailey D, Davies B, Young I S. Intermittent hypoxic training: implications for lipid peroxidation induced by acute normoxic exercise in active men. *Clinical Science* 2001; **101**(5): 465-475. doi: 10.1042/cs1010465
26. Joyner M J, Casey D P. Muscle blood flow, hypoxia, and hypoperfusion. *Journal of applied physiology* 2014; **116**(7): 852-857. doi: 10.1152/jappphysiol.00620.2013
27. Wang J-S, Wu M-H, Mao T-Y, Fu T-c, Hsu C-C. Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology* 2010; **14**: 67-75. doi: 10.1152/jappphysiol.00138.2010

Original Article

Effect of eight weeks high intensity interval training on NRF-1, 2 and Tfam gene expression levels in ST muscles in rats with myocardial infarction

Mehran Gahramani^{1*} , Sara Karbalaefar² 

¹Department of Exercise Physiology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

²Department of Physical Education University of Tehran, Kish International Campus, Kish, Iran

*Corresponding author; E-mail: Mehran.physiology@gmail.com

Received: 24 May 2019 Accepted: 14 July 2019 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):75-82

Abstract

Background: One of the side effects of myocardial infarction is the changes in slow contraction muscle phenotype to fast contraction due to decreased mitochondrial density. Mitochondrial biogenesis with its ability to create new mitochondria and increase mitochondrial density can minimize these complications. NRF-1,2 and Tfam are proteins that affect mitochondrial biogenesis that induces mitochondrial biogenesis by regulating mitochondrial DNA in the nucleus. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of high intensity interval training on expression of NRF-1,2 and Tfam genes in the rats with myocardial infarction.

Methods: In this experimental study, which was done experimentally, 12 Wistar male rats with myocardial infarction were divided into two experimental groups (30 minutes on a treadmill on a regular basis and 4 minutes running with a severity of 90-85% VO₂max and two minutes of active recovery with 50% -60% VO₂max three days a week for eight weeks) and control (without exercise). The expression of NRF-1,2 and Tfam genes was studied as an effective factor in downstream mitochondrial biogenesis. Statistical data were analyzed with independent T test in spss18 ($\alpha \geq 0.05$).

Results: The results showed that the expression of NRF-1, NRF-2 and Tfam genes increased significantly (in all $P \leq 0.001$).

Conclusion: Generally, eight weeks of high intensity interval training increase mitochondrial biogenesis in slow muscle of myocardial infarction rats with effect on NRF-1, NRF-2 and Tfam genes.

Keyword: Gene expression, NRF-1,2, Tfam

How to cite this article: Gahramani M, Karbalaefar S. [Effect of eight weeks high intensity interval training on NRF-1,2 and Tfam gene expression levels in ST muscles in rats with myocardial infarction]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):75-82. Persian.

مقاله پژوهشی

تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن NRF-1,2 و Tfam عضله کند انقباض رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد

مهران قهرمانی^{۱*}، سارا کرپایی^۲

۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، پردیس بین‌الملل کیش، کیش، ایران
* نویسنده مسوول؛ ایمیل: mehran.physiology@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۸/۳/۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۷۵-۸۲

چکیده

زمینه: یکی از عوارض انفارکتوس میوکارد تغییر فنوتیپ عضلات اسکلتی کند به تند انقباض در اثر کاهش تراکم میتوکندری می‌باشد. بیورژن میتوکندریایی با ایجاد و افزایش تراکم میتوکندری می‌تواند این عوارض را به حداقل برساند. NRF-1,2 و هم‌چنین Tfam از پروتئین‌های موثر بر بیورژن میتوکندریایی بوده که با تنظیم DNA میتوکندری در هسته بیورژن میتوکندریایی را القا می‌کنند. لذا هدف از این پژوهش بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر مقادیر بیان ژن‌های NRF-1,2 و Tfam عضله کند انقباض در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود.

روش کار: در این پژوهش آزمایشگاهی و به روش تجربی ۱۲ رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای مبتلا به انفارکتوس میوکارد در دو گروه تجربی (۳۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO2max و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد VO2max سه روز در هفته و به مدت هشت هفته) و کنترل (بدون تمرین) قرار گرفتند. بیان ژن‌های NRF-1,2 و Tfam به‌عنوان عوامل موثر پایین دستی بیورژن میتوکندریایی مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با آزمون آماری تی مستقل و با استفاده از spss18 تجزیه و تحلیل شد ($\alpha \leq 0.05$).

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد بیان ژن NRF-1 و NRF-2 و Tfam به طور معناداری افزایش یافت (در همه موارد. $P=0.001$).

نتیجه‌گیری: به طور کلی هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با تاثیر بر ژن‌های NRF-1,2 و Tfam بیورژن میتوکندریایی را در عضلات کند انقباض رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد افزایش می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: بیان ژن، NRF-1,2، Tfam.

نحوه استناد به این مقاله: قهرمانی م، کرپایی فر س. تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر بیان ژن NRF-1,2 و Tfam عضله کند انقباض رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۷۵-۸۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سکته قلبی یا انفارکتوس میوکارد (MI or Myocardial infarction)، عبارت است از، انهدام و مرگ سلولی دائم و غیرقابل برگشت بخشی از عضله قلب که به علت از بین رفتن جریان خون و وقوع یک ایسکمی شدید در آن قسمت از قلب و در نتیجه انسداد عروق تغذیه کننده عضله قلب، روی می‌دهد (۱) و علاوه بر عضله قلبی بر عضله اسکلتی نیز تاثیر می‌گذارد (۲). جریان خون در عضلات اسکلتی در اثر انفارکتوس میوکارد کاهش می‌یابد و این کاهش با توجه به میزان و اندازه ناحیه مبتلا به MI متفاوت است.

بیورژن میتوکندریایی (Mitochondrial biogenesis) با توانایی خود در ایجاد میتوکندی جدید و افزایش تراکم میتوکندری می‌تواند این عوارض را به حداقل برساند (۳).

بیورژن میتوکندری به فرآیندی گفته می‌شود که به وسیله آن توده‌ی میتوکندریایی سلول با قرارگیری در بستر مناسب افزایش می‌یابد (۳). تحریک الکتریکی عضله، هورمون‌های تیروئیدی، رشد و نمو و فعالیت بدنی از عوامل موثر بر بیورژن میتوکندری هستند (۴). بیورژن میتوکندریایی تحت تاثیر دو دسته فاکتور رونویسی قرار می‌گیرد. یک دسته فاکتورهای رونویسی درگیر در فرایند بیورژن میتوکندریایی که رونویسی و تکثیر DNA میتوکندری را تنظیم می‌کنند و دیگری فاکتورهای رونویسی که ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده در DNA هسته را تنظیم می‌کنند (۴) که از جمله این عوامل می‌توان به NRF-1,2 (Nuclear respiratory factor)، گیرنده‌های مربوط به استروژن (ERR)، و PGC-1 α (Peroxisome-proliferator activated receptor γ coactivator) و Tfam (Mitochondrial transcription factor A or mtTFA) اشاره کرد (۴).

PGC-1 α فعال کننده نسخه برداری و فاکتور اصلی در بیورژن میتوکندریایی است و در تولید NRF-1,2 و Tfam مستقیماً دخالت دارد. NRF-1 نقش حیاتی در هماهنگی بیان ژن میتوکندری و هسته دارد و منجر به بیان ژن‌های Tfam و TFB1M (Mitochondrial Transcription Factor B2, Mitochondrial) می‌شود (۵). NRF-2 نیز دومین فاکتور حیاتی رونویسی است و بیان پروتئین‌های درگیر در بیورژن و عملکرد میتوکندری را تنظیم می‌کند. ژن هدف آن شامل تمام زیرمجموعه‌های کمپلکس IV تنفسی، Tfam و گروه پروتئینی درگیر در تکثیر و رونویسی میتوکندری می‌باشد (۵).

Tfam دیگر پروتئین موثر بر بیورژن میتوکندریایی بوده که با ورود به میتوکندری باعث تنظیم DNA میتوکندری و ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده در هسته می‌شود و در نهایت بیورژن میتوکندریایی را القا می‌کند (۶).

نقش فعالیت بدنی منظم در سلامتی به‌خوبی اثبات شده است و همچنین شواهد نشان می‌دهند شدت تمرین عامل اصلی فعال شدن PGC-1 α به‌عنوان کانون اصلی بیورژن میتوکندریایی در عضله اسکلتی می‌باشد (۷). اما هنوز شدت مناسب فعالیت و ساز و کار و مسیرهای سیگنالینگ تاثیرگذاری آن‌ها در پرده ابهام است به طوری که نتایج پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد PGC-1 α در تمرین تداومی با شدت پایین افزایش می‌یابد (۷، ۸) که احتمالاً ناشی از افزایش بیان ژن‌های هسته میتوکندری و چندین ژن میتوکندریایی می‌باشد (۹) هم‌چنین نتایج برخی پژوهش‌ها حاکی از تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر افزایش بیان PGC-1 α mRNA می‌باشند (۹، ۱۰). در اغلب پژوهش‌های پیشین به بررسی نقش PGC-1 α در افزایش تراکم میتوکندری پرداخته شده است و تاثیر سایر عوامل پایین دستی تحت تاثیر PGC-1 α از جمله NRF-1,2 و Tfam که نقش مهمی در بیورژن میتوکندریایی دارند مورد بررسی قرار نگرفته است.

به تازگی، تمرینات تناوبی با شدت بالا (High intensity interval training or HIIT) مورد توجه پژوهشگران حیطه سلامت قرار گرفته‌اند. در رابطه با HIIT گزارش شده است، هنگام HIIT، هایپوکسی ایجاد می‌شود (۱۱). هم‌چنین Truijens و همکاران (۱۲) نیز در پژوهش خود ایجاد هایپوکسی را هنگام HIIT گزارش کرده است (۱۲). هایپوکسی از عوامل موثر در افزایش بیان مقادیر PGC-1 α است (۱۳). از طرفی نقش HIIT بر هایپرتروفی عضله که از عوامل اصلی محرک افزایش بیان PGC-1 α محسوب می‌شود نیز اثبات شده است (۱۴). این تمرین محرکی قوی برای سازگاری‌های قلبی-عروقی و عضلانی می‌باشند و باعث افزایش VO₂max، متابولیسم، افزایش عملکرد ورزشی، کاهش استفاده از کربوهیدرات و اتکا به چربی، بهتر شدن عملکرد انسولین، کاهش فشارخون و در بیماران قلبی و پرفشار خونی باعث بهتر شدن آمادگی قلبی-عروقی می‌شوند (۱۵). با توجه به تاثیر این شیوه تمرینی بر افزایش توده عضله اسکلتی و هایپرتروفی عضلانی (۱۴) و مطالب ارائه شده در ارتباط با عوامل موثر بر فرایند بیورژن میتوکندریایی هنگام فعالیت ورزشی و نتایج تحقیقات گذشته مبنی بر ارتباط مثبت و معنادار بین HIIT و این عوامل، می‌توان امیدوار بود این شیوه تمرینی بر تحریک عوامل موثر بر بیورژن میتوکندریایی موثر باشد. در ارتباط با تاثیر فعالیت‌های هوازی بر فرایند بیورژن میتوکندریایی، مطالعات گسترده‌ای انجام شده که اغلب آن‌ها به تاثیر مثبت فعالیت‌های هوازی بر این فرایند اشاره دارند (۱۶، ۱۷). در این بین، تاثیر HIIT با توجه به ماهیت این شیوه تمرینی بر فرایند بیورژن میتوکندریایی در عضله کند انقباض و به‌طور خاص در مبتلایان به انفارکتوس میوکارد مستقیماً پژوهشی انجام نشده است. Hoshino و همکاران (۱۸) به بررسی اثر چهار

هفته HIIT بر تغییرات آنزیم‌های میتوکندریایی در عضلات قرمز و سفید رت‌ها پرداختند. پروتکل تمرینی شامل پنج روز در هفته دویدن با شدت ۳۰ تا ۵۵ متر در دقیقه در ۱۰ ست تناوبی به مدت یک دقیقه و دو دقیقه استراحت به مدت چهار هفته و پنج روز در هفته با شدت ۳۰ تا ۵۵ متر در دقیقه بود. نتایج بیانگر افزایش بیشتر PGC-1 α در عضله قرمز (۲۲ درصد) به نسبت عضله سفید (۶۶ درصد) بود (۱۸).

Little و همکاران (۹) نیز در پژوهش خود بیان کردند یک جلسه HIIT در قالب تست دوچرخه وینگیت (چهار ست ۳۰ ثانیه‌ای با چهار دقیقه استراحت بین هر ست) بیان ژن PGC-1 α را در عضله اسکلتی بیوپسی شده آزمودنی‌های مرد سالم تا ۲۵ درصد افزایش می‌دهد (۹). بیان PGC-1 α در پاسخ به کلسیم و سیگنالینگ ناشی از تحریک عصبی است که از طریق فعال‌سازی CaMKIV و کلسی‌نورین A(canA) صورت می‌گیرد (۹). در داخل کشور نیز Azizi و همکاران (۱۹) در پژوهش خود بیان می‌دارد که دو ماه تمرین تناوبی شدید (سه روز در هفته) با شدت ۱۲۰ درصد سرعت بیشینه موجب افزایش معنی‌دار PGC-1 α در سطح سرمی آزمودنی‌های زن دارای اضافه وزن می‌شود (۱۹).

در پژوهشی با عنوان اثر تمرین ورزشی تناوبی شدید بر بایومارکرهای بیوژنز میتوکندریایی عضلاتی در رت‌های نر تاثیر سه هفته HIIT بر بیان ژن‌های PGC-1 α و Tfam را مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از افزایش مقادیر بایومارکر بیوژنز میتوکندریایی PGC1- α و Tfam در رت‌ها به طور معناداری بود (۲۰).

با توجه به نتایج پژوهش‌های پیشین و با توجه به محدود بودن اطلاعات در مورد تغییرات عوامل محرک بیوژنز میتوکندریایی در اثر انفارکتوس میوکارد در عضله اسکلتی و همچنین مبهم بودن ساز و کار احتمالی تاثیرگذاری تمرین‌های HIIT بر این فرایند و نیز عدم بررسی NRF-1,2 و Tfam به عنوان عوامل پایین دستی موثر در بیوژنز میتوکندریایی در هیچ یک از پژوهش‌های پیشین، ضرورت انجام این گونه پژوهش‌ها بیشتر آشکار می‌شود. لذا انتظار می‌رود نتایج چنین پژوهش‌هایی در گسترش دانش بشری و شناخت بهتر عوامل موثر بر بهبود عملکرد میتوکندریایی مبتلایان به MI کمک کننده باشد و زمینه‌ساز بهبود کیفیت زندگی آن‌ها شود. بنابراین هدف از این پژوهش بررسی این موضوع است که:

آیا هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا به عنوان متغیر مستقل در رت‌های مبتلا به MI، بر ظرفیت بیوژنز میتوکندریایی عضله کند انقباض و برخی عوامل اصلی موثر بر آن مثل، NRF-1,2 و Tfam به عنوان متغیرهای وابسته موثر خواهد بود؟

روش کار

در این پژوهش آزمایشگاهی که به روش تجربی انجام شد، تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان بیان ژن‌های NRF-

1,2 و Tfam به عنوان عوامل منتخب بیوژنز میتوکندریایی در رت‌های نژاد ویستار پس از ابتلا به MI مورد بررسی قرار گرفت. ۱۲ رت نر نژاد ویستار با سن ۱۰ هفته به عنوان نمونه آماری از موسسه واکسن سازی رازی خریداری شدند. رت‌ها در قفس‌های مجزا با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH-publication) و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. در ادامه رت‌ها تحت عمل جراحی قرار گرفته و شریان کرونری نزولی سمت چپ (Left artery descending or LAD) آن‌ها مسدود شد و به این ترتیب رت‌ها به انفارکتوس میوکارد شدید مبتلا شدند. برای اطمینان از مبتلا شدن به MI، رت به صورت بی‌هوش با دستگاه اکوکاردیوگرافی (با مارک GE Healthcare ساخت کشور آمریکا) اکوکاردیوگرافی داپلر شدند. طی این فرایند کسر کوتاه شدگی بطن چپ (Shortening fraction or FS) به صورت نسبی اندازه‌گیری گردید (جدول ۱). رت‌هایی که میزان FS ≤ 35 درصد بود به عنوان رت‌های مبتلا به MI، برای این مطالعه انتخاب شدند. سپس رت‌ها به مدت دو هفته دوره بازیافت بعد از جراحی باز قلب را طی کردند. در هفته سوم و چهارم رت‌ها با تردمیل (با مارک دانش سالار ایرانیان ساخت کشور ایران) با راه رفتن آرام روی آن با سرعت پنج متر در دقیقه و به مدت پنج دقیقه در روز و چهار روز در هفته آشنا شدند. در این مرحله تمامی رت‌ها قادر به انجام فعالیت بودند و هیچ گونه تلفاتی نداشتند. VO2max رت‌ها توسط آزمون فعالیت ورزشی بیشینه، مطابق با فرمول و جدول مندرج در پژوهش Morten و همکاران (۲۱) و Wisloff و همکاران (۲۲) و جهت برآورد سرعت اولیه دویدن رت‌ها، اندازه‌گیری شد (۲۱)، (۲۲). سرعت دویدن هر رت روی تردمیل با توجه به حداکثر اکسیژن مصرفی آن به صورت انفرادی محاسبه شد. در نهایت رت‌ها به صورت تصادفی به دو گروه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) گروه کنترل (CTRL) تقسیم شدند و هشت هفته پروتکل تمرینی در گروه تجربی اجرا شد. در مقابل، رت‌های گروه کنترل (مبتلا به انفارکتوس میوکارد) هیچ تمرینی انجام ندادند.

برنامه تمرینی شامل ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل بود که هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO2max و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد VO2max بود (با توجه به پژوهش‌های پیشین در ارتباط با تاثیر HIIT بر رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد و عدم تلافات رت‌ها در مرحله اجرای پروتکل تمرین، قابل اجرا بودن این شیوه تمرینی در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد اثبات شده است). تمرین سه روز در هفته و به مدت هشت هفته به همین شیوه اجرا شد و رت‌ها قبل از شروع فاز اصلی تمرین به مدت ۵ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO2max گرم می‌کردند (۲۱). سرعت دویدن هر دو هفته تدریجی به میزان ۰.۲ متر در ثانیه (۱.۲ متر

NRF-2

Forward: 5'- TGAAAATGGGAGTTATCGGG -3'

Reverse: 5'- TGTGTTCAAGGTGGGATTTG -3'

Tfam

Forward: 5'- GAAGGGAATGGGAAAGGTAGA -3'

Reverse: 5'- AACAGGACATGGAAAGCAGAT -3'

در این مطالعه از گلیسرآلدئید فسفات دهیدروژناز به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد.

یافته‌ها

جدول ۱ تغییرات کسر تزریقی و کسر کوتاه شدگی در گروه‌های تجربی و کنترل را نشان می‌دهد و جدول ۲ تغییرات وزنی گروه‌های مورد مطالعه را در هر هفته از مداخله ده هفته‌ای نشان می‌دهد. میانگین شاخص NRF-1 در گروه تجربی ۳/۴۷۴ برابر بیشتر از گروه کنترل بود. میانگین NRF-2 نیز در گروه تجربی ۲/۸۱۳ برابر بیشتر از گروه کنترل بود. همچنین همان‌طور که در شکل ۱ ملاحظه می‌شود میانگین شاخص Tfam در گروه تجربی ۴/۶۸ برابر بیشتر از گروه کنترل بود (شکل ۱).

جدول ۳ نشان می‌دهد که نتایج آزمون تی مستقل بین دو گروه کنترل و تجربی در شاخص NRF-1 اختلاف معناداری وجود دارد ($P=0/001$) و با توجه به جدول ۴، مقادیر NRF-1 در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل است و بین دو گروه کنترل و تجربی در شاخص NRF-2 نیز اختلاف معناداری وجود دارد ($P=0/001$) و با توجه به جدول ۴، مقادیر NRF-1 در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل است. همچنین بین دو گروه کنترل و HIIT در شاخص Tfam نیز تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$) با توجه به جدول ۴ مقادیر شاخص Tfam در گروه تجربی HIIT بیش‌تر از گروه کنترل است.

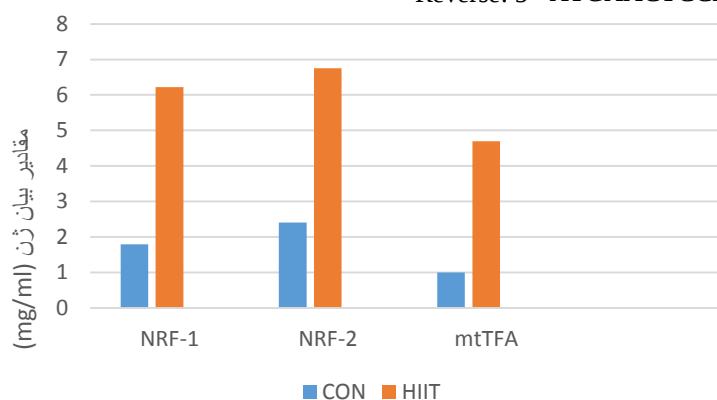
در دقیقه) افزایش یافت (۲۲) و شیب تردمیل در کل دوره‌ی تمرینی صفر درجه بود (۲۱). پروتکل تمرین در گروه تجربی در جدول ۲ ارائه شده است. در پایان پس از هشت هفته تمرین رت‌ها توسط داروی کتامین (۱۵۰mg/kg) و زایلازین (۱۵mg/kg) بی‌هوش شده و تحت عمل جراحی قرار گرفته و نمونه‌برداری بافت عضلانی کند انقباض (سلئوس) برای اندازه‌گیری مقادیر RNA ژن‌های NRF-1,2 و Tfam توسط روش qRT-PCR انجام و توسط روش $\Delta\Delta ct$ کمی‌سازی شدند. لازم به ذکر است تمامی مراحل پژوهش مطابق با رعایت اصول اخلاق در پژوهش و با کد اختصاص یافته ۱۵۳ از دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه انجام شده است. نمونه‌ها پس از فریز به آزمایشگاه ژنتیک انتقال داده شدند و در آنجا اندازه‌گیری عوامل مذکور به روش ریل تایم پی‌سی‌ار (Real time PCR) زیر انجام گرفت. ابتدا نمونه‌های NRF-1,2 و Tfam تهیه شدند و سپس RNA نمونه‌ها استخراج و جذب نوری نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر بررسی شد. DNA حلقوی از روی RNA سنتز و واکنش ریل تایم پی‌سی‌ار انجام شد. میزان بیان ژن‌های NRF-1,2 و Tfam در نمونه‌های گروه تجربی و گروه کنترل (توسط کیت آزمایشگاهی با مارک بیونر (Biooneer) ساخت کشور کره و دستگاه ریل تایم پی‌سی‌آر با مارک استپ وان آ بی آی (Step one ABI) ساخت کشور آمریکا و پرایمر ساخت کشور آلمان) با روش Real-time PCR بررسی و توسط روش $\Delta\Delta ct$ کمی‌سازی شدند. برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف استفاده و در صورت طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری تی مستقل در سطح معناداری ۰/۰۰۵ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید. داده‌های آماری جمع‌آوری شده به کمک آماری SPSS18 تجزیه و تحلیل شدند.

توالی پرایمری مرد بررسی عبارت بود از:

NRF-1

Forward: 5'- TGGCTGAAGCCACCTTACAA -3'

Reverse: 5'- ATGAACTCCATCTGGGCCATT -3'



شکل ۱: میانگین مقادیر بیان ژن NRF-1 و NRF-2 و Tfam گروه تجربی و کنترل

جدول ۱: تغییرات کسر تخریبی و کسر کوتاه‌شدگی (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) در گروه‌های تجربی و کنترل

متغیر و گروه	زمان اکوکاردیوگرافی	کسر تخریبی (%)	کسر کوتاه‌شدگی (%)
HIIT	یک هفته پس از جراحی	۵۹/۵۶۸ $\pm$ ۵/۰۹۵	۲۷/۴۲۱ $\pm$ ۳/۱۲۰
	ده هفته پس از جراحی	۷۷/۴۶۱ $\pm$ ۷/۰۲۲	۴۱/۶۲۵ $\pm$ ۶/۸۴۷
con	یک هفته پس از جراحی	۵۵/۸۵۰ $\pm$ ۱۳/۷۵۸	۲۵/۶۴۳ $\pm$ ۷/۹۶۶
	ده هفته پس از جراحی	۶۴/۴۸۳ $\pm$ ۳/۶۹۵	۳۱/۳۲۰ $\pm$ ۳/۴۶۰

جدول ۲: تغییرات وزنی به گرم (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) در گروه کنترل و تجربی

گروه	HIIT	con
قبل از جراحی	۲۸۳/۳۳۳ $\pm$ ۱۲/۹۰۹	۲۶۵/۰۰۰ $\pm$ ۲۸/۵۰۴
هفته اول تمرین	۲۵۹/۱۶۶ $\pm$ ۱۲/۴۱۶	۲۴۳/۰۰۰ $\pm$ ۲۷/۲۹۴
هفته دوم تمرین	۲۸۰/۸۳۳ $\pm$ ۹/۷۰۳	۲۵۸/۰۰۰ $\pm$ ۲۵/۳۹۶
هفته سوم تمرین	۲۴۹/۱۶۶ $\pm$ ۱۲/۰۰۶	۲۶۳/۰۰۰ $\pm$ ۲۷/۷۴۸
هفته چهارم تمرین	۳۰۸/۳۳۳ $\pm$ ۲/۴۱۲	۲۷۶/۰۰۰ $\pm$ ۲۳/۸۲۲
هفته پنجم تمرین	۳۲۰/۸۳۳ $\pm$ ۳۳/۲۲۹	۲۹/۰۰۰ $\pm$ ۳۱/۴۲۴
هفته ششم تمرین	۳۲۳/۱۶۶ $\pm$ ۲۹/۶۶۷	۳۰۱/۶۰۰ $\pm$ ۲۴/۵۵۱
هفته هفتم تمرین	۳۳۷/۵۰۰ $\pm$ ۳۱/۷۹۷	۳۱۱/۸۰۰ $\pm$ ۱۸/۴۰۳
هفته هشتم تمرین	۳۵۵/۱۶۶ $\pm$ ۲۸/۸۸۸	۳۲۱/۰۰۰ $\pm$ ۱۷/۸۱۸

جدول ۳: نتایج آزمون تی مستقل گروه کنترل و تجربی در شاخص‌های NRF-1,2 و Tfam

شاخص	گروه	آماره آزمون (t)	درجه آزادی (df)	سطح معنی داری *
NRF-1	HIIT / کنترل	۲۱/۰۴۴	۱۰	* ۰/۰۰۱
NRF-2	HIIT / کنترل	۱۶/۹۶۴	۱۰	* ۰/۰۰۱
Tfam	HIIT / کنترل	-۱۹/۰۴۳	۵/۹۹۶	* ۰/۰۰۱

بحث

آتروفی (Atrophy) عضله اسکلتی در اثر اختلال عملکرد میتوکندری از مهم‌ترین عوارض انفارکتوس میوکارد در عضله اسکلتی و به‌ویژه تارهای کند انقباض و تغییر فنوتیپ آن‌ها به سمت تارهای تند انقباض می‌باشد (۲۳). نتایج پژوهش تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن NRF-1,2 و عضله کند انقباض رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد حاکی از تاثیر این پروتکل تمرینی بر افزایش عوامل موثر بر بیورژن میتوکندریایی بود. گرچه پژوهشی که مستقیماً به بررسی تاثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیورژن میتوکندریایی در عضله کند انقباض بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد پرداخته باشد نه در داخل کشور و نه در خارج از کشور یافت نشد اما نتایج این پژوهش با نتایج حاصل از مطالعات Little و همکاران (۹) و Hoshino و همکاران (۱۸) و Azizi و همکاران (۱۹) و Sharafi و Dehrhm و همکاران (۲۰) همسو بود. به نظر می‌رسد در پژوهش حاضر سازگاری با هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا باعث القای عوامل موثر در افزایش بیان ژن‌های NRF-1,2 و Tfam از جمله هایپوکسی و افزایش ROS شده و بدین‌وسیله بیورژن میتوکندریایی را تحریک کرده است. احتمالاً تنش ناشی از تمرین

تناوبی با شدت بالا به‌عنوان محرکی قوی باعث اتساع عروق و افزایش جریان خون در عضلات می‌شود و با تاثیر بر بهتر شدن رهایش کلسیم (Ca^{2+}) در اثر کاهش غلظت ATP میتوکندری، علاوه بر افزایش کلسیم سیتوزولی غلظت کلسیم ماتریکس میتوکندری را نیز سبب شده که سطح کلسیم را به حد کافی افزایش داده و دهیدروژنازهای ماتریکس را فعال می‌کند. یک کیناز اثرگذار فرودست بر مسیر پیام‌رسانی کلسیم یعنی پروتئین کیناز وابسته به کلسیم-کالمودولین نسخه‌برداری از DNA میتوکندری و تولید میتوکندری به همراه بیش تنظیمی آنزیم‌های میتوکندری را افزایش می‌دهد. این اثر به وسیله بیان ژنی PGC-1 α انجام می‌گیرد. به‌طور کلی افزایش مقادیر CamK و سطوح کلسیم شبکه رتیکولوم اندوسارکوپلاسمی با تاثیر بر عوامل بالادستی بیورژن میتوکندریایی، میتوژن فعال شده با پروتئین کینازهایی از قبیل PGC-1 α را توسط AMPK و CamK و NRF-1 و NRF-2 افزایش می‌دهد (۲۴). PGC-1 α فعال شده توسط تمرین تناوبی با شدت بالا به فاکتور رونویسی متصل شده و بیان ژن‌های میتوکندری که در هسته واقع شده‌اند را تنظیم می‌کند و هم‌چنین در فعال‌سازی NRF-1,2 و Tfam موثر بوده است (۵). Tfam تولید شده به میتوکندری وارد شده و

فاکتورها نبودند لذا پیشنهاد می‌شود علاقمندان به این حیطه در پژوهش‌های آتی به بررسی سایر عوامل پرداخته و تاثیر همزمان عوامل محرک و مهاری و همچنین تاثیر سایر شدت‌های تمرینی بر این عوامل مورد بررسی و مقایسه قرار گیرد.

قردانی

این مقاله مستخرج از طرح پژوهشی با عنوان "تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی خیلی شدید بر عوامل منتخب بیورنر میتوکندریایی در عضلات کند و تند انقباض رت‌های نر نژاد ویستار مبتلا به انفارکتوس میوکارد" که اعتبار آن توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه تامین شده است، می‌باشد لذا از تمامی کسانی که ما را در این راه یاری نموده‌اند تشکر می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پژوهی دانشگاه آزاد اسلامی استان کرمانشاه به شماره مرجع ۱۵۳ به تایید رسیده است.

منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی از طرف دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

م ق و س ک طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

References

1. Nordlie M A, Wold L E, Kloner R A. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2005; **39**(4): 667-679. doi: 10.1016/j.jmcc.2005.06.006
2. Zoll J, Monassier L, Garnier A, N'Guessan B, Mettauer Veksler V, ois Piquard F. ACE inhibition prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction. *J Appl Physiol* 2006; **101**(2): 385-391. doi: 10.1152/jappphysiol.01486.2005
3. Dominy J E, Puigserver P. Mitochondrial Biogenesis through Activation of Nuclear Signaling Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; **5**(7): 1-18. doi: 10.1101/cshperspect.a015008
4. Garesse R, Vallejo C G. Animal mitochondrial biogenesis and function: a regulatory cross-talk between two genomes. *Elsevier Science Inc* 2001; **263**(1-2): 1-16. doi: 10.1016/s0378-1119(00)00582-5
5. Virbasius J V, Scarpulla R C. Activation of the human mitochondrial transcription factor a gene by nuclear

باعث تنظیم DNA میتوکندری و ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده در هسته می‌شود (۶).

نتیجه‌گیری

در نهایت به نظر می‌رسد در اثر سازگاری با هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا اتصال سیس پروتئین به مجموعه جابجایی ترانس لوکاز در غشای خارجی میتوکندری (Translocase of the e or TOMouter membran) بهبود یافته است (۳، ۴). تعدادی از محافظ‌های سیتوزولی پروتئین‌های پیش‌ساز را به ترانس لوکازها هدایت کرده و مانع چین خوردگی آن‌ها شده‌اند. پس از عبور از مجموعه TOM، پروتئین‌هایی که به غشای داخلی میتوکندری و ماتریکس رسیده‌اند از ترانس لوکاز دیگری به نام ترانس لوکاز غشای داخلی میتوکندری (Translocase of the inter membran e or TIM) عبور کرده‌اند. TIM با دو مجموعه متفاوت TIM23 که مسئول انتقال پروتئین‌ها به درون ماتریکس بوده و TIM22 که به عنوان میانجی برای ورود پروتئین‌ها به غشای درونی میتوکندری عمل کرده است. گسترش شبکه میتوکندریایی در طی تولید میتوکندری نیازمند افزایش سنتز فسفولیپیدهای مختلف به عنوان اجزای سیستم غشایی نیز است. سنتز چربی در شبکه اندوپلاسمیک، در همبستگی با نسبت پروتئین صورت گرفته و به غشاهای خارجی و داخلی میتوکندری‌ها هدایت و ذخیره شده‌اند (۳، ۴). در نهایت عوامل مذکور در پاسخ به هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با افزایش عوامل موثر بر بیورنر میتوکندریایی همراه بوده و عملکرد میتوکندری را در عضلات کند انقباض رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد افزایش می‌دهند. با توجه با اینکه عوامل محرک و مهاری زیادی بر بیورنر میتوکندریایی موثر هستند که پژوهشگران در این مطالعه قادر به سنجش تمامی این

- respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1994; **91**(4): 1309-1313. doi: 10.1073/pnas.91.4.1309
6. François R, Jornayvaz F R, Shulman G I. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem* 2010; **47**: 69-84. doi: 10.1042/bse0470069
7. Egan B, Carson B P, Garcia-Roves P M, Chibalin A V, Sarsfield F M, Barron N, et al. Exercise intensity-dependent regulation of PGC-1 α mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signaling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol* 2010; **588**: 1779-1790. doi: 10.1113/jphysiol.2010.188011
8. Norrbom J, Sundberg C J, Ameln H, Kraus W E, Jansson E, Gustafsson T. PGC-1 α mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2004; **96**: 189-194. doi: 10.1152/jappphysiol.00765.2003

9. Little J P, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky M A, Gibala M J. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; **300**(6): 1303-1310. doi: 10.1152/ajpregu.00538.2010
10. Gibala M J, McGee S L, Garnham A P, Howlett K F, Snow R J, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2009; **106**(3): 929-934. doi: 10.1152/jappphysiol.90880.2008
11. Laursen P B, Jenkins D G. The scientific basis for high-intensity interval training: optimizing training programmes and maximizing performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med* 2002; **32**(1): 53-73. doi: 10.2165/00007256-200232010-00003
12. Truijens M J, Toussaint H M, Dow J, Levine B D. Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances. *Pub Med* 2002; **94**(2): 733-743. doi: 10.1152/jappphysiol.00079.2002
13. Fabregat-Andrés Ó, Tierrez A, Mata M, Estornell-Erill J, Ridocci-Soriano F, Monsalve M. Induction of PGC-1 α Expression Can Be Detected in Blood Samples of Patients with ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *PLoS One* 2011; **6**(11): 26913. doi: 10.1371/journal.pone.0026913
14. Rimbaud S, Garnier A, Ventura-Clapier R. Mitochondrial biogenesis in cardiac pathophysiology. *Pharmacol Rep* 2009; **61**(1): 131-138. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70015-5
15. Khodai K, Badri N, Rastegar Moghadam Mansori S M. The effect of short-term high intensity interval training (HIIT) on some cardiovascular indices, anaerobic power output, jump and sprint performances in active female students. *Journal of Sport in Biomotor Sciences* 2013; **8**(2): 23-31. (In Persian).
16. Tao L, Bei Y, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, Chen P, et al. Exercise Training Protects Against Acute Myocardial Infarction via Improving Myocardial Energy Metabolism and Mitochondrial Biogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2015; **37**(1): 162-175. doi: 10.1159/000430342
17. Steiner J L, Murphy E A, McClellan J L, Carmichael M D, Davis J M. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol* 2011; **111**(4): 1066-1071.
18. Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013; **38**(3): 326-333. doi: 10.1139/apnm-2012-0257
19. Azizi gGhochan Nezhad Z. Effect of high intensity interval training (HIIT) on PGC-1 α Serum Level and Lipid Profile of Overweight Women (PhD thesis). Tehran, Pardis daneshgahi, 2013. (In Persian).
20. Sharafi Dehrhm F, Soori R, Rastegar Mogaddam Mansouri M, Abbasian S. The Effect of High Intensity Interval Training on Muscular Biomarkers of Mitochondrial Biogenesis in Male Rats. *J Babol Univ Med Sci* 2017; **19**(6): 57-63. (In Persian).
21. Morten A, Hoydal M A, Wisloff U, Kemi O J, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; **14**(6): 753-760. doi: 10.1097/hjr.0b013e3281eacef1
22. Wisloff U, Helgerud J, Kemi O J, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂ max and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; **280**(3): 1301-1310. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.3.h1301
23. Martinez P F, Okoshi K, Zornoff L A, Carvalho R F, Oliveira Junior S A, Lima A R, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and changes in myogenic regulatory factors. *Med Sci Monit* 2010; **16**(12): BR374-383. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.063
24. Hardie D G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; **8**(10): 774-785. doi: 10.1038/nrm2249

Original Article

The study of association of delivery mode on neonatal jaundice in Al-zahra and Children's hospitals of Tabriz in the first 6 months of 1395: cross-sectional

Ali Naghipour^{1*}, Manizheh Mostafa Gharebaghi², Hasan Alizadeh³, Manouchehr Fadaee⁴

¹Student of Medical Laboratory Sciences, Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Pediatrics and Infants, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Department of Immunology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

*Corresponding author; E-mail: alinaghipour@gmail.com

Received: 15 January 2018 Accepted: 10 March 2018 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):83-90

Abstract

Background: Neonatal jaundice is an increase in serum bilirubin that is the most common cause of hospitalization in newborn infants. Often the cause of the jaundice is unknown, but many predisposing factors are involved in the development of jaundice. This study was conducted to determine the relationship between the type of delivery and the incidence and severity of jaundice in the neonates.

Methods: This descriptive cross-sectional study was performed on 170 newborns in Al-Zahra and Children's hospitals, Tabriz, Iran in 2016. The data was collected through a questionnaire and included sections: infant information, maternal information, and questions about mother's disease, history of jaundice in the siblings and the type of management. Data were analyzed by appropriate statistical tests and the value of $P < 0.05$ was considered as a meaningful level.

Results: A total 170 Infants with jaundice were enrolled that 60.1% were boys and 39.9% girls. The route of delivery were vaginal birth in 39.8% of the patients and 60.2% were delivered by cesarean section. There was a significant relationship between hyperbilirubinemia (10-14.9 mg/dl) and type of delivery ($P = 0.01$). The jaundice was appeared between days 4 to 7 of birth in 41.4% of cases and in 25% of patients was observed in the first 24 hours after birth. The most common blood group among mothers were A and O (35.2%) and their Rh type in 98.8% cases were positive. The gestation age in 70.3% of newborns was ranged from 34 to 37 weeks with a significant correlation with the incidence of jaundice.

Conclusion: This study showed, delivery by cesarean section is associated with jaundice in the newborn. Therefore, the promotion of normal vaginal delivery in the country is recommended as a fundamental policy to improve the health of mothers and reduce the rate of cesarean section.

Keyword: Cesarean Section, Delivery, Jaundice, Neonatal Hyperbilirubinemia, Newborn, Normal Vaginal

How to cite this article: Naghipour A, Mostafa Gharebaghi M, Alizadeh H, Fadaee M. [The study of association of delivery mode on neonatal jaundice in Al-zahra and Children's hospitals of Tabriz in the first 6 months of 1395: cross-sectional]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):83-90. Persian.

مقاله پژوهشی

مطالعه ارتباط الگوی زایمان بر زردی نوزادان تازه متولد شده در بیمارستان‌های الزهرا و کودکان تبریز در ۶ ماهه اول سال ۱۳۹۵: توصیفی-مقطعی

علی نقی پور^{۱*}، منیژه مصطفی قره‌باغی^۲، حسن علیزاده^۳، منوچهر فدائی^۴

^۱ دانشجوی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ گروه اطفال و نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۴ گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 * نویسنده رابط: ایمیل: alinagipour@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۹ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۸۳-۹۰

چکیده

زمینه: زردی نوزادی به افزایش بیلی‌روبین سرم گفته می‌شود که شایع‌ترین علت بستری نوزادان در بیمارستان می‌باشد. اغلب، علت زردی ناشناخته است اما عوامل مستعدکننده بسیاری در بروز زردی موثر هستند. مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی ارتباط نوع زایمان با بروز و شدت زردی در نوزادان انجام گرفته است.

روش کار: این مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی در سال ۱۳۹۵ بر روی ۱۷۰ نوزاد بستری یا مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا و کودکان تبریز انجام شد. اطلاعات مطالعه از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری و شامل بخش‌های: اطلاعات نوزاد، اطلاعات مادر و سوابقی در مورد بیماری‌های زمینه‌ای مادر، سابقه زردی در خانواده و شیوه درمان بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون‌های آماری صورت گرفت و مقدار ($p < 0/05$) به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۱۷۰ نوزاد مبتلا به زردی، ۶۰/۱٪ پسر و ۳۹/۹٪ دختر بودند. نحوه تولد در ۳۹/۸٪ نوزادان با زایمان طبیعی و در ۶۰/۲٪ موارد سزارین بود که بین مبتلا به زردی و بیلی‌روبین ۱۰ تا ۱۴/۹ میلی گرم در دسی‌لیتر و نوع زایمان رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ($P = 0/01$). در اکثر موارد (۴۱/۴٪) علائم زردی در روزهای ۴ تا ۷ ظاهر شده و در ۲۵٪ موارد در ۲۴ ساعت اول تولد مشاهده شده بود. گروه خونی اکثر مادران A و O (۳۵/۲٪) و Rh آن‌ها در ۹۸/۸٪ موارد مثبت بود. سن حاملگی در ۷۰/۳٪ از نوزادان بین ۳۴ تا ۳۷ هفته بود، که ارتباط معنی‌داری با بروز زردی داشت ($p = 0/35$).

نتیجه‌گیری: طبق این مطالعه، زایمان سزارین با بروز زردی در نوزاد در ارتباط می‌باشد. لذا ترویج زایمان طبیعی در کشور برای ارتقای سلامت مادران و کاهش زایمان سزارین، باید به عنوان سیاستی اساسی مورد توجه قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: زایمان، زردی، سزارین، طبیعی، نوزادان، هایپر بیلی‌روبینمی

نحوه استناد به این مقاله: نقی پور، م. مصطفی قره‌باغی، ح. فدائی، م. علیزاده، ح. فدائی، م. مطالعه ارتباط الگوی زایمان بر زردی نوزادان تازه متولد شده در بیمارستان‌های الزهرا و کودکان تبریز در ۶ ماهه اول سال ۱۳۹۵: توصیفی-مقطعی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۸۳-۹۰

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز تحت مجوز کپی‌تو کپی (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

زردی نوزادی به تغییر زردرنگ پوست، صلبیه چشم و مخاط به دلیل افزایش سطح بیلی‌روبین توتال سرم نوزاد از ۵ میلی‌گرم درصد (۸۶ میکرومول در لیتر) گفته می‌شود (۱، ۲) که شایع‌ترین علت بستری نوزادان سالم و نارس در بیمارستان است (۳). حدود ۶۰ درصد نوزادان کامل و رسیده و ۸۰ درصد نوزادان نارس در اولین هفته پس از تولد دچار افزایش موقت در میزان بیلی‌روبین سرم خونشان می‌شوند (۴) که اغلب فیزیولوژیک بوده و نیاز به معالجه خاصی ندارد ولی می‌تواند نشانه یک بیماری مهم باشد و در صورت عدم درمان مناسب و به موقع ممکن است منجر به عوارض جدی و خطرناکی مانند کرنیکتروس شود که معلولیت مادام‌العمر را در پی دارد (۵).

در اغلب موارد، زردی بدون هیچ گونه دلیل خاصی بروز می‌کند (۵). نارس و وزن کم هنگام تولد (۶، ۷)، پسر بودن (۶)، عفونت (۷) تغذیه با شیر مادر و از دست دادن وزن در نوزاد (۸) از فاکتورهای موثر بر ایجاد زردی در نوزادان به شمار می‌آیند. از سایر عوامل خطر ساز می‌توان دیابت مادر، نژاد، داروها، ارتفاع، پلی‌سیتمی، تریزومی ۲۱، سفال همتوم، تاخیر در دفع مکنیوم و سابقه زردی در فرزندان دیگر خانواده را نام برد (۹). عوامل مادری موثر در بروز زردی شامل ناسازگاری ABO می‌باشد که شایع‌ترین عامل زردی است. از دیگر عوامل موثر، ناسازگاری Rh و نوع زایمان می‌توانند از فاکتورهای قابل بررسی باشند. برخی از مطالعات نوع زایمان را یکی از عوامل موثر بر زردی عنوان کرده‌اند (۱۰، ۱۱). در اکثر موارد زایمان طبیعی را به‌عنوان بهترین نوع زایمان دانسته‌اند و شیوه سزارین، تنها زمانی کاربرد دارد که زایمان به شیوه طبیعی میسر نبوده و یا ممکن است خطراتی برای مادر و جنین به همراه داشته باشد (۱۲). اما امروزه این روش به وسیله‌ای برای فرار از درد زایمان مبدل شده است و پیش فرض نادرست در این زمینه که سزارین در مقایسه با زایمان طبیعی روشی بدون درد و ایمن‌تر برای زایمان است در بین زنان پذیرفته شده است (۱۳)، به همین دلیل متأسفانه طی چند دهه اخیر انجام عمل سزارین در اکثر کشورهای جهان به‌ویژه کشور ما رشد فزاینده‌ای داشته است. در پژوهش Agarwal و همکاران، میزان بیلی‌روبین به‌طور معنی‌داری در روز ۱ و ۳ نوزادی در گروه متولد شده به روش زایمان طبیعی بیش‌تر از گروه سزارینی بود و در روز ۵ این نسبت عکس شد، هم‌چنین طبق این مطالعه میانگین بیلی‌روبین در جنس پسر بیش‌تر از جنس دختر بود (۱۵). در مطالعه Tamook و همکاران، از ۱۳۲ نوزاد بستری شده با زردی، ۵۶ درصد نوزادان به روش سزارین و ۴۴ درصد به روش طبیعی متولد شده بودند، که از این تعداد ۸۵/۶ درصد ترم و بقیه نارس بودند (۱۶). در مطالعه Boskabadi، ۴۱/۹ درصد نوزادان مبتلا به زردی، با سزارین به دنیا آمده بودند و ۵۸/۷ درصد نوزادان مذکر بودند (۸).

نظر به این‌که زردی در دوره نوزادی می‌تواند مرتبط با بیماری‌های شدیدی چون بیماری خونی، اختلالات اندوکرینی یا متابولیک، آنومالی‌های آناتومیک کبدی و عفونت‌ها باشد و منجر به عوارض جدی و خطرناکی مانند کرنیکتروس شود و از سوی دیگر در دهه‌های اخیر تعداد موارد سزارین به‌طور چشم‌گیری در ایران افزایش یافته است که احتمال می‌رود با بروز زردی ارتباط داشته باشد، این مطالعه به منظور تعیین تاثیر الگوی زایمان بر زردی نوزادی در نوزادان تازه متولد شده در بیمارستان‌های الزهرا و کودکان تبریز طراحی و انجام شد. هم‌چنین علاوه بر بررسی ارتباط بین نوع زایمان و زردی در نوزادان، به ارتباط بین متغیرهای سن حاملگی مادر، جنس نوزاد، تعداد زایمان‌ها و تغذیه نوزاد با ایجاد زردی نیز پرداخته شده است.

روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی بوده و جامعه آماری آن شامل نوزادان تازه متولد شده که با تشخیص زردی در بیمارستان‌های الزهرا و کودکان تبریز در طی ۶ ماه (از فروردین تا شهریور ۹۵) بستری شده یا در درمانگاه نوزادان ویزیت شده‌اند می‌باشد. نمونه‌های پژوهش در این مطالعه، به صورت تصادفی با استفاده از فرمول $n = \frac{(t^2 pqN)}{[(N-1)d^2 + t^2 p]}$ به تعداد ۱۷۰ نوزاد انتخاب گردید. نوزادان دارای علایمی غیر از زردی مانند تاکی‌پنه، تب و بی‌قراری، تند نفس و هم‌چنین نوزادانی که سن حاملگی آن‌ها کمتر از ۳۴ هفته بود یا اینکه اطلاعات پرونده آن‌ها ناقص بود، از مطالعه خارج شدند. اطلاعات نوزادان مورد مطالعه از طریق پرسش‌نامه در سه بخش جمع‌آوری شد. بخش اول شامل اطلاعات مربوط به نوزاد (سن، جنس، وزن، نوع گروه خونی، نوع تغذیه، سن حاملگی و مقدار بیلی‌روبین توتال) و بخش دوم شامل اطلاعات فردی مادر (سن مادر، نوع زایمان، نوبت زایمان و نوع گروه خونی) بود. بخش سوم پرسش‌نامه شامل سؤالاتی درمورد بیماری‌های زمینه‌ای مادر، سابقه زردی در فرزندان دیگر خانواده، زمان اولین شیردهی بعد از زایمان و شیوه درمان زردی نوزاد بود. این اطلاعات از پرونده پزشکی مادر و نوزاد استخراج و ثبت گردید. برای مقایسه و تاثیر عوامل در مبتلا شدن به زردی از آزمون t و χ^2 و در تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی، از آزمون کی-دو استفاده شد. تمام نمونه‌ها با تعادل هاردی-واینبرگ بررسی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS22 و مقدار $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

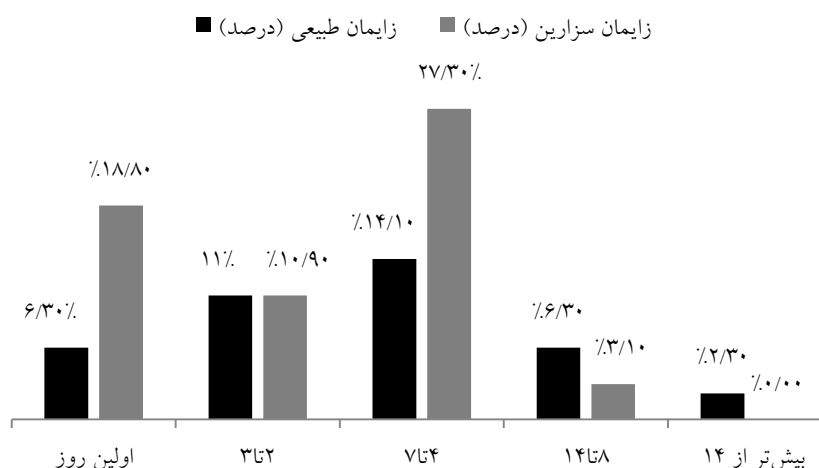
از ۱۷۰ نوزاد مبتلا به زردی، ۶۰/۱ درصد پسر و ۳۹/۹ درصد دختر بودند که ارتباط معنی‌داری بین جنسیت و ابتلا به زردی

بر اساس نتایج این مطالعه، از مجموع نوزادان مبتلا به زردی، در اکثر موارد (۴۱/۴ درصد) علائم زردی در روزهای ۴ تا ۷ و بعد از آن در ۲۵ درصد موارد در ۲۴ ساعت اول پس از تولد مشاهده شده بود. ۶۶ درصد از نوزادانی که در روزهای ۴ تا ۷ به زردی مبتلا شده بودند، از طریق زایمان سزارین به دنیا آمده‌اند. آزمون کای اسکور ارتباط معنی‌داری بین زمان بروز زردی و نوع زایمان نشان داد ($P=0/01$) (نمودار ۲).

وجود نداشت. ($P=0/136$) ۶۸٪ نوزادان پره‌ترم (نارس) بودند. ۳۹/۸ درصد زایمان‌ها به روش طبیعی و ۶۰/۲ درصد به روش سزارین بود. مقدار بیلی‌روبین توتال به ۴ محدوده (۵-۹/۹، ۹-۱۴/۹، ۱۰-۱۵-۱۹/۹ و ۲۰-۲۴/۹) تقسیم‌بندی شد که مقدار بیلی‌روبین در ۴۲/۲ درصد نوزادان در بازه‌ی ۱۰-۱۴/۹ بود؛ سپس فراوانی هر کدام از مقادیر بیلی‌روبین در زایمان طبیعی و سزارین مورد مقایسه قرار گرفت که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری داشتند ($P=0/0001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه ۴ محدوده از بیلی‌روبین در نوزادان مبتلا به زردی در زایمان‌های طبیعی و سزارین



نمودار ۲: مقایسه زمان بروز زردی در زایمان‌های طبیعی و سزارین

جدول ۱: متغیرها			
متغیرها	زایمان طبیعی	زایمان سزارین	P Value
سن مادر (سال)	۲۶/۲۷±۰/۸۳۸	۲۹/۶۰±۰/۷۵۶	۰/۰۰۵
گروه خونی مادر (درصد)			۰/۳۴۵
	A	۳۷/۳	۳۳/۸
	B	۱۷/۶	۱۹/۵
	AB	۵/۹	۱۴/۳
	O	۳۹/۲	۳۲/۵
Rh مادر (درصد)			۰/۵۱۳
	مثبت	۹۲/۲	۸۸/۳
	منفی	۷/۸	۱۱/۷
جنسیت (درصد)			۰/۱۴
	پسر	۵۴/۹	۶۵/۴
	دختر	۴۵/۱	۳۵/۶
RH نوزاد (درصد)			۰/۳۸
	مثبت	۹۰/۴	۸۵/۷
	منفی	۹/۶	۱۴/۳
گروه خونی نوزاد (درصد)			۰/۴۷
	A	۴۰/۳	۳۶/۳
	B	۵/۸	۱۱/۶
	AB	۱۵/۶	۲۰/۷
	O	۲۸/۳	۳۱/۴
وزن نوزاد (درصد)			۰/۰۰۰۱
	کم تر از ۲۵۰۰	۲۸/۳	۷۴/۸
	۲۵۰۰-۳۵۰۰	۲۷/۶	۱۳/۶
	۳۵۰۰-۴۵۰۰	۳۳/۳	۷/۵
	>۴۵۰۰	۱۰/۸	۴/۱
تعداد بارداری‌ها (درصد)			۰/۰۳۷
	اولین	۵۴/۹	۳۶/۴
	بیش‌تر از یک	۴۵/۱	۶۳/۶
سابقه ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای (درصد)			۰/۱۷۸
	بلی	۱۹/۶	۲۹/۹
	خیر	۸۰/۴	۷۰/۱
زمان اولین شیردهی بعد از زایمان (ساعت)			۰/۰۰۰۱
		۲/۰۸	۳/۰۳

زایمان سزارین به دنیا آمده بودند که با توجه به مقدار وزن نوزادان با بروز زردی ارتباط معنی‌داری دارد ($P=0/0001$). اکثر نوزادان (۸۴/۴ درصد) تحت فتوتراپی قرار گرفته بودند و ۹ نفر از آنها تعویض خون شدند.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، ۶۰/۱ درصد از نوزادان پسر و ۳۹/۹ درصد دختر بودند که با شدت زردی ارتباط معنی‌داری نداشت که این نتیجه با مطالعه‌ی Agarwal و همکاران هم‌خوانی دارد (۱۵). در حالی که در مطالعه‌ی Javadi و همکاران، ۷۲ درصد از نوزادان پسر مبتلا به زردی بودند. هیپرلیروبینمی در جنس مذکر محتمل‌تر است و علت آن ناشناخته می‌باشد (۶، ۱۷). در این

میانگین سن مادران نوزادان مبتلا $28/27 \pm 6/566$ سال بود که در بازه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال، زردی در بین نوزادان شایع‌تر بوده است. گروه خون اکثر مادران A و O (۳۵/۲ درصد) و Rh مادران در ۸۹/۸ درصد موارد مثبت بود. هم‌چنین گروه خون اکثر نوزادان (۳۸/۳ درصد) A و ۸۹/۱ درصد از آن‌ها Rh مثبت بودند. بیشتر نوزادان حاصل حاملگی دوم به بعد بودند. در بیشتر مادرانی که بیش از یک بارداری داشتند، در فرزندان قبلی نیز زردی وجود داشته است (۷۳/۶ درصد) (جدول ۱). سن حاملگی در ۷۰/۳ درصد از کل نوزادان مورد مطالعه بین ۳۴ تا ۳۷ هفته بود که ارتباط معنی‌داری با بروز زردی داشت ($P=0/035$). هم‌چنین ۷۴/۲ درصد از نوزادان مبتلا به زردی وزنی کم‌تر از ۲۵۰۰ گرم داشتند. ۷۴/۸ درصد از نوزادانی که وزن کم‌تر از ۲۵۰۰ گرم داشتند از طریق

ارتباط معنی‌داری با بروز زردی در آن‌ها داشت. در مطالعه‌ی Saber و همکاران، ۸۴/۶ درصد از نوزادان ترم و ۱۵/۶ درصد پره‌ترم بودند که بین سن حاملگی و ابتلا به زردی ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۲۲)، اما در مطالعه‌ی Zarrinkoub و همکاران، ۱۱/۴٪ از نوزادان نارس بودند که ارتباط معنی‌داری با بروز زردی وجود نداشت (۲۳). عوامل مختلفی در بروز زردی نوزادی موثر می‌باشند که در این زمینه می‌توان نوع زایمان را به عنوان یکی از عوامل مستعدکننده‌ی زردی دانست. باوری که بین زنان مبنی بر کاهش خطرات زایمان سزارین وجود دارد منجر به رجحان این روش نسبت به زایمان طبیعی در بین آن‌ها شده است اما مطالعات مختلفی که در زمینه‌ی تاثیر نوع زایمان بر روی نوزاد صورت گرفته است خطر زایمان سزارین را بیش‌تر از زایمان طبیعی ذکر نموده‌اند (۲۴-۲۶).

نتیجه‌گیری

تامین و حفظ سلامت مادران و نوزادان در جامعه یک ضرورت به شمار می‌رود بنابراین ترویج زایمان طبیعی باید به عنوان یک سیاست در برنامه‌های بهداشتی و درمانی کشور با جدیت دنبال شود. کاهش سزارین می‌تواند در کاهش زردی نوزادی نقش داشته باشد. پیشنهاد می‌شود تاثیر نوع داروهای بی‌هوشی به کار رفته در زایمان سزارین در بروز زردی مورد مطالعه قرار گیرد.

قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، استادان بزرگوار خانم دکتر قاسم‌زاده و آقای دکتر جباری ریاست محترم دانشکده ریاضی دانشگاه تبریز که مشاور آماری مطالعه بودند و همچنین از پرسنل بخش نوزادان و مدارک پزشکی بیمارستان‌های الزهرا و کودکان که ما را در انجام این پژوهش همراهی کردند، کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایم.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق منطقه‌ای دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مرجع IR.TBZMED.REC.1395.233 به تایید رسیده است.

منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی از طرف کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

مطالعه ۳۹/۸ درصد از زایمان‌ها به روش طبیعی و ۶۰/۲ درصد آن‌ها به روش سزارین انجام گرفته بود. در مطالعه‌ی Boskabadi و همکاران (۲۰۱۳)، میزان متولدین به روش طبیعی ۵۴ درصد و به روش سزارین ۴۶ درصد بود اما در مطالعه‌ی Tamook و همکاران، ۴۴ درصد نوزادان مبتلا به زردی به روش طبیعی و ۵۶ درصد به روش سزارین متولد شده بودند (۱۶). Chang و همکاران، نشان دادند که میزان بیلی‌روبین در نوزادان متولد شده به روش طبیعی بیش‌تر از سزارین است (۱۸). Esmailpour-Zanjani و همکاران و Sharifzad و همکاران، ارتباط معنی‌داری بین نوع زایمان و زردی مشاهده نکردند (۱۹، ۲۰). علت این تضادی که در رابطه‌ی نوع زایمان و میزان هیپربیلیروبینی در نتایج مطالعات مختلف دیده می‌شود می‌تواند ناشی از تفاوت در معیارهای ورود به مطالعه، نوع مطالعه و حجم نمونه‌ها باشد.

بر اساس تقسیم‌بندی میزان بیلی‌روبین به چهار سطح ۱۰-۵، ۱۵-۲۰، ۲۰-۲۵ و ۲۵-۳۰، در دو گروه از نوزادانی که به روش سزارین و طبیعی متولد شده بودند ارتباط معنی‌داری آماری بین روش زایمان و شدت زردی مشاهده شد که این نتیجه با نتایج مطالعه‌ی Chang و همکاران مغایرت دارد (۱۸). بیش‌ترین میزان زردی در این مطالعه در روزهای ۴ تا ۷ مشاهده شده است که ۶۶ درصد از نوزادانی که در این سن با زردی مراجعه کرده بودند، از طریق زایمان سزارین متولد شده بودند. در مطالعه‌ی Agarwal و همکاران میزان ابتلا به زردی در اولین روز، مربوط به نوزادانی است که از طریق زایمان طبیعی متولد شده‌اند که با مطالعه‌ی حاضر مغایرت دارد درحالی که افزایش سطح بیلی‌روبین در روز ۵ در گروه نوزادانی که از طریق سزارین متولد شده‌اند، بیش‌تر است که با مطالعه‌ی انجام گرفته هم‌خوانی دارد (۱۵). در برخی مطالعات انجام گرفته ذکر شده است که سطح بیلی‌روبین نوزادانی که به روش سزارین متولد شده‌اند، در دو روز اول پس از تولد پایین‌تر از میزان بیلی‌روبین در نوزادانی است که با زایمان طبیعی متولد شده‌اند اما بعد از روز سوم این نتیجه عکس می‌شود. علت آن را این چنین گفته‌اند که در نوزادانی که به روش طبیعی متولد شده‌اند، به دلیل استرسی که قبل و در حین روند زایمان متحمل می‌شوند، موجب می‌شود که میزان آنزیم یوریدین دی‌فسفوگلوکوکورونیداسید-گلوکوکورونیل ترانسفراز افزایش یابد (۲۱). یافته‌ها نشان داد که ۷۴/۲ درصد از میزان زردی را نوزادانی که وزن آن‌ها کمتر از ۲۵۰۰ گرم است، به خود اختصاص داده است که ۷۴/۸ درصد از همین نوزادان به روش سزارین متولد شده‌اند که آزمون‌های آماری وجود ارتباط بین وزن نوزاد و زردی را تایید کرده است. مطالعه‌ی Narang و همکاران او که در سال ۲۰۰۱ بر روی نوزادان کم وزن انجام گرفته بود، میزان زردی را ۷۶/۶ درصد گزارش کرده بودند. در این مطالعه ۶۸ درصد از نوزادان پره‌ترم (نارس) بودند. سن حاملگی در ۷۰/۳ درصد از نوزادان بین هفته‌های ۳۴ تا ۳۷ بود که

مشارکت مولفان

ع.ن نویسنده اول و مجری طرح مطالعه حاضر می‌باشند. م.م.ق استاد راهنما بوده و بر کلیه روند پژوهش نظارت کامل داشته‌اند. ح.ع در طراحی، اجرا و تحلیل داده‌ها و م.ف در نگارش

مقاله مشارکت نموده‌اند. ع.ن همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

References

1. Muraspačić M, Kastrat I, Plojović S, Imamovic M, Ketin S, Biocanin R. Effect of Sanitary-Environmental Conditions of Diabetic Hypertension Incidence in Displaced Persons. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5(1): 86-90. doi: 10.3889/oamjms.2017.008.
2. Nabavi S, Hosseini A A. Investigate the causes leading to the exchange transfusion in infants born in tehran milad hospital in 2001-2006 years. *Med Council Islamic Republic of Iran* 2009; 1(28): 24-36.
3. Maisels M J, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-998. doi: 10.1542/peds.101.6.995
4. Porter M L, Dennis B L. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 2002; 65: 599-606.
5. Scrafford C G, Mullany L C, Katz J, Khatry S K, LeClerq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health* 2013; 18(11): 1317-1328. doi: 10.1111/tmi.12189.
6. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson B R, Lin H, Xie X, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg* 2013; 100(12): 1589-1596. doi: 10.1002/bjs.9260.
7. Nakanga W, Patel P, Panjwani S, Kennedy N, Kawaza K. Supra-treatment threshold neonatal jaundice: Incidence in HIV-exposed compared to non-exposed neonates at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi. *Malawi Med J* 2015; 27(3): 104-108. doi: 10.4314/mmj.v27i3.7.
8. Boskabadi H, Maamouri G, Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Esmaeily H, Sahebkar A, et al. Neonatal hypernatremia and dehydration in infants receiving inadequate breastfeeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19(3): 301-307. doi: 10.6133/apjcn.2010.19.3.02
9. Javadi T, Mohsen Zadeh A. Examine jaundice in Ghaem Hospital, Mashhad 2009-2010. *Journal of north khorasan University of Medical Sciences* 2011; 3(2): 7-12 [Persian]. doi: 10.29252/jnkums.3.2.7.
10. Fang D, He Y, Luan Z. Simvastatin augments activation of liver regeneration through attenuating transforming growth factor- β 1 induced-apoptosis in obstructive jaundice rats. *Exp Ther Med* 2017; 14(5): 4839-4845. doi: 10.3892/etm.2017.5156.
11. Engle W A, Tomashek K M, Wallman C. "Late-preterm" infants: A population at risk. *Pediatrics* 2007; 120(6): 1390-1401. doi: 10.1542/peds.2007-2952
12. Sehulter N, Van J, Derker G, Vongei H. Maternal mortality after cesarean section in Netherlands. *Acta Obster Gyneco Scand* 1997; 76(4): 332-334.
13. David H, Norman J. *Gynecology Illustrated*. 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2000; PP: 301-338.
14. Tatar M, Günalp S, Somunoğlu S, Demiroğlu A. Women's perceptions of caesarean section: reflections from a Turkish teaching hospital. *Soc Sci Med* 2000; 50(9): 1227-1233. doi: 10.1016/S0277-9536(99)00315-9
15. Agarwal V, Singh V, Goel S P, Gupta B. Maternal and Neonatal Factors Affecting Physiological Jaundice In Western U.P. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51(2): 203-206.
16. Tamook A, Salehzadeh F, Aminisani N, Moghaddam yeganeh G. Etiology of Neonatal Hyperbilirubinemia at Ardabil Sabalan Hospital, 2003. *J Ardabil Univ Med Sci* 2005; 5(4): 316-320.
17. Kristin M, Henry T. Neonatal Jaundice: Strategies to reduce bilirubin induced complications. *Postgraduate Medicine* 1999; 106(6): 112-115. doi: 10.3810/pgm.1999.11.775
18. Jui-Hsing Chang, Chin-Yuan Hsu, Joan C, Chie-Pein Chen, Fu-Yuan Huang, Suchuan YU. Comparative analysis of neonatal morbidity for vaginal and caesarean section deliveries using hospital charge. *Acta Pediatric* 2006; 95: 1561-1566. doi: 10.1080/08035250600711066
19. Sharifzad M, Khodakaram N, Jannesari S, Akbarzadeh A. The Outcomes of Natural Childbirth and C-Section on the Mother and Infant's Health in Selected Hospitals in Tehran. *Horizon Med Sci* 2012; 18(1): 5-11.
20. Esmailepour-Zanjani S, Safavi M, Jalali S, Abyane E E. Incidence and associated factors of neonatal hyperbilirubinemia at Hedayat hospital. *J Shahid Beheshti Sch Nurs Midwifery* 2007; 17(59): 19-25.
21. Osborn L M, Reiff M I, Bolus R. Jaundice in full term neonates. *Pediatrics* 1984; 73(4): 520-526.
22. Saber A, Ferdowsi S, Askari F, Farsi L. Epidemiology of pathological jaundice and its association with demographic factors in infants born in the 22 Bahman Hospital in Gonabad, 2011. *RJMS* 2013; 20(114): 42-48.
23. Zarrinkoub F, Beigi A. Epidemiology of hyperbilirubinemia in the first 24 hours after birth. *Tehran Univ Med J* 2007; 65(6): 54-59.

24. Benedetto C, Marozio L, Prandi G, Rocchia A, Blefaria S, Fabris C. Short term maternal and neonatal outcomes by mode of delivery. *Euro J Obstet Gynec Reprod Biol* 2006; **135**(1): 35-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.024
25. Scott J. Cesarean delivery on request, where do we go from here? *Obstet Gynec* 2006; **107**(6): 1222-1223. doi: 10.1097/01.AOG.0000221482.51250.3c
26. Olson L, Gregory K, Mongoue-Tchokote, Mcconneell J, Morris C, Guise J M. Maternal and neonatal outcomes of planned primary cesarean versus vaginal delivery for low risk primiparous women at term. *Ame J Obstet Gynecol* 2008; **199**(6): 37. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.110

Original Article

Comparison of effects of Chlorhexidine mouthwash with Herbal Cinnamol mouthwash on prevention of ventilator associated pneumonia

Sayed Taghi Hashemi¹, Babak Alikiaii^{1*}, Mohammad Ali Fallah Medvari², Fatemeh Karimi²,
Abolfazl Fallah Medvari²

¹ Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Isfahan Medical Faculty Research Center, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*Corresponding author; E-mail: alikiaiib@med.mui.ac.ir

Received: 4 April 2018 Accepted: 13 May 2018 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):91-97

Abstract

Background: Ventilator associated pneumonia (VAP) is a prevalent infection of intensive care unit(ICU) accompanied with increased rate of complications and mortality. This study is raised with the aim of comparing effects of Chlorhexidine mouthwash with Herbal Cinnamon mouthwash on prevention of ventilator associated pneumonia among patients hospitalized in ICU.

Methods: Number of eighty-six patients admitted at ICU was divided into two 43-member groups. First group underwent mouth washing using Chlorhexidine mouthwash 2% and 2nd group underwent mouth washing using Herbal Cinnamol mouthwash. Frequency and onset of VAP incidence were compared in two groups.

Results: Groups under treatment with Cinnamol and Chlorhexidine were not different considering demographic factors ($P>0.05$). In Cinnamol group, 25(58.13%) and in Chlorhexidine group, 27(62.79%) had pneumonia. Incidence of VAP was not different in two groups ($P=0.826$). In Cinnamol group, 32% of patients presented VAP prior to fifth day of ventilation and 68% after fifth day and in Chlorhexidine group 22.22% prior to fifth day and 77.77% after fifth day. VAP onset was not significantly different among two groups ($P=0.536$).

Conclusion: Chlorhexidine mouthwash in comparison to Cinnamol mouthwash for prevention of VAP among patients admitted at ICU presented no superiority considering decrease in VAP incidence and onset.

Keyword: Chlorhexidine, Cinnamol, Ventilator Associated Pneumonia, Mouthwash

How to cite this article: Hashemi S T, Alikiaii B, Fallah Medvari M A, Karimi F, Fallah Medvari A. [Comparison of effects of Chlorhexidine mouthwash with Herbal Cinnamol mouthwash on prevention of ventilator associated pneumonia]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):91-97. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه تاثیر دهانشویه کلرهگزیدین با دهانشویه گیاهی سینامول در پیشگیری از پنومونی مرتبط با ونتیلاتور

سید تقی هاشمی^۱، بابک علی کیایی^{۱*}، محمدعلی فلاح مدواری^۲، فاطمه کریمی^۲، ابوالفضل فلاح مدواری^۲

^۱گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲کمیته پژوهش‌های دانشکده پزشکی، دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
* نویسنده مسوول: ایمیل: alikiaib@med.mui.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۷/۱/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۹۱-۹۷

چکیده

زمینه: پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) یک عفونت شایع در بخش مراقبت ویژه (ICU) است که با افزایش عوارض و مرگ‌ومیر همراه است. این مطالعه با هدف مقایسه تاثیر دهانشویه کلرهگزیدین با دهانشویه سینامول در پیشگیری از VAP در بیماران بستری در ICU طراحی شد.

روش کار: تعداد ۸۶ نفر از بیماران بستری در بخش ICU به دو گروه ۴۳ نفره تقسیم شدند. گروه اول تحت مراقبت و شستشوی دهان با استفاده از دهانشویه کلرهگزیدین ۰/۲٪ و گروه دوم تحت مراقبت و شستشوی دهان با استفاده از دهانشویه گیاهی سینامول قرار گرفتند. فراوانی و زمان بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در این دو گروه باهم مقایسه شد.

یافته‌ها: گروه‌های تحت درمان با سینامول و کلرهگزیدین از نظر عوامل دموگرافیک اختلاف معناداری نداشتند ($P < 0/05$). در گروه سینامول ۲۵ نفر ($58/13\%$) و در گروه کلرهگزیدین ۲۷ نفر ($62/79\%$) دچار پنومونی شدند. در فراوانی بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در دو گروه تحت مطالعه اختلافی یافت نگردید ($P = 0/826$). در گروه سینامول ۳۲٪ قبل از روز پنجم و ۶۸٪ پس از روز پنجم دچار پنومونی شده و در گروه کلرهگزیدین ۲۲٪ قبل از روز پنجم و ۷۷٪ پس از روز پنجم دچار پنومونی شدند. زمان بروز پنومونی در بیمارانی که به پنومونی وابسته به ونتیلاتور مبتلا می‌شوند هم در دو گروه تحت مطالعه اختلاف معناداری نداشت ($P = 0/536$).

نتیجه‌گیری: دهانشویه کلرهگزیدین با دهانشویه سینامول در پیشگیری از پنومونی مرتبط با ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، هیچ ارجحیتی بر یکدیگر در زمان بروز و کاهش میزان بروز پنومونی ندارند.

کلید واژه‌ها: کلرهگزیدین؛ سینامول؛ پنومونی وابسته به ونتیلاتور؛ دهانشویه

نحوه استناد به این مقاله: هاشمی س ت، علی کیایی ب، فلاح مدواری م ع، کریمی ف، فلاح مدواری ا. مقایسه تاثیر دهانشویه کلرهگزیدین با دهانشویه گیاهی سینامول در پیشگیری از پنومونی مرتبط با ونتیلاتور. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۹۱-۹۷

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

است و سیترا و ژرانیول نیز از مواد ضدقارچ به حساب می آیند. الدئید سینامیک همچنین دارای اثر ضدویروسی می باشد. روغن های میخک اثر ضد میکروبی خوبی داشته و همچنین بی حس کننده موضعی قابل قبولی هستند. ضمنا بلع اتفاقی این محلول برخلاف سایر دهانشویه ها مضر نبوده و سبب کاهش نفخ و هضم غذا می شود (۱۴). با وجود اهمیت زیاد پیشگیری از VAP در کاهش مرگ و میر، کاهش مدت زمان بستری و کاهش هزینه های مراقبت، پژوهش های محدودی در ایران در این رابطه صورت گرفته است. لذا با توجه به اهمیت کنترل و جلوگیری از بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی در ICU مطالعه حاضر با هدف مقایسه دهانشویه کلرهگزیدین با دهانشویه سینامول در پیشگیری از VAP در بیماران بستری در ICU طراحی شده است.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی-تصادفی است که بر روی ۸۶ بیمار بستری در ICU در بیمارستان الزهرا در سال ۹۶-۱۳۹۵ انجام شده است. مطالعه حاضر به تصویب کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسیده و همچنین فرم رضایت نامه و تمام اطلاعات لازم در مورد طرح به صورت کتبی در اختیار همراهان و قیم بیماران حاضر شرکت در مطالعه قرار گرفت. بیماران متصل به ونتیلاتور و آن دسته ای که قیمشان رضایت به شرکت در مطالعه داد، وارد مطالعه گشتند. همچنین بیمارانی که در طی دوره ی مطالعه به هر دلیلی فوت کردند یا لوله تراشه آن ها با تشخیص پزشک خارج گردید، از مطالعه خارج شدند. بیماران مورد مطالعه براساس نرم افزار تصادفی ساز Random allocation بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۴۳ بیمار بود که مراقبت و شستشوی دهان در این بیماران با استفاده از دهانشویه کلرهگزیدین ۰/۲ انجام شد. ۴۳ بیمار دیگر در گروه دوم قرار گرفتند که با استفاده از دهانشویه گیاهی سینامول تحت شستشوی دهان و دندان قرار گرفتند. جهت رعایت کورسازی مطالعه بیماران و پرستاران از قرار گرفتن بیماران در گروه های تحت مطالعه آگاهی نداشتند و بدین منظور محلول ها در بطری هایی دارای کد که فقط مجری طرح اطلاع داشت، در اختیار پرستاران قرار گرفت. دفعات، زمان و شیوه دهانشویه در هر دو گروه به یک صورت و روزی سه بار هر هشت ساعت اجرا شد. روش دهانشویه بدین صورت بود که در ابتدا یک گاز استریل دور یک آبسلانگ پیچیده می شد و پس از آغشته کردن با محلول دهانشویه به صورت مسواک استفاده می گردید و تمام نواحی دهان اعم از سطوح داخلی و خارجی دندان ها، لثه ها، کام و زبان شستشو می شد.

پنومونی وابسته به ونتیلاتور (VAP) دومین عفونت بیمارستانی بعد از عفونت ادراری می باشد که در بیماران متصل به ونتیلاتور بیش از ۴۸ ساعت ایجاد شده و از جدی ترین مشکلات است (۱). مرگ و میر ناشی از پنومونی وابسته به ونتیلاتور نسبت به سایر پنومونی های بیمارستانی بیشتر و در حدود ۷۱٪ بوده و حتی به ۸۱٪ می رسد (۳، ۴). به علاوه پنومونی بیمارستانی طول دوره اقامت در بیمارستان را ۷ تا ۹ روز افزایش می دهد و هزینه ای بالغ بر چهل هزار دلار به ازای هر بیمار بر جامعه وارد می کند و مسئول نیمی از موارد استفاده از آنتی بیوتیک ها بوده و مرگ و میر را تا ۳۰٪ افزایش می دهد (۱). عوامل خطر سازی نظیر کاهش سطح هوشیاری، خشکی و باز ماندن دهان، کلونیزاسیون باکتری ها و میکروآسپیراسیون ترشحات اوروفارنکس، سینوس ها، پلاک های دندان و همچنین کلونیزاسیون باکتریایی به علت وسایل متصل به بیمار خصوصا لوله تراشه باعث افزایش بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور می شود. طی ۲۴ ساعت اول بعد از اتصال به ونتیلاتور، به دلیل فقدان حرکت زبان و فک ها، نداشتن بلع، آلودگی وسایل و سایر بیماران بخش مراقبت های ویژه (ICU) و ناتوانی در مسواک دندان ها، بیوفیلم یا پلاک تشکیل می شود (۵-۷). مرکز پیشگیری و کنترل بیماری ها جهت کنترل و پیشگیری از VAP، دستورالعمل هایی مبنی بر اجرای برنامه جامع مراقبت از دهان شامل استفاده از ماده ضدباکتری، در بخش هایی که بیماران مستعد پنومونی بیمارستانی بستری هستند، منتشر کرده است (۸-۱۰). محققین مهم ترین رویکرد جهت پیشگیری از VAP را بهداشت دهان عنوان می کنند. بنابراین بهبود و پیشرفت در کیفیت بهداشت دهان مورد توجه قرار گرفته است. دو راه اصلی برای حفظ بهداشت دهان و از بین بردن پلاک دندان شامل روش مکانیکی (مسواک)، و روش دارویی (شامل آنتی بیوتیک ها و محلول های دهانشویه) می باشد. لذا به لحاظ اهمیت مراقبت های بهداشت دهان و دندان به عنوان یکی از توصیه ها جهت کاهش VAP، مطالعاتی انجام شده است (۷، ۱۱، ۱۲). مطالعات استفاده از محلول های آنتی سبتیک مانند کلرهگزیدین را در کاهش بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی مؤثر دانسته اند. تجزیه و تحلیل یافته های این پژوهشگران آشکار می سازد که استفاده از کلرهگزیدین، احتمال بروز پنومونی را کاهش می دهد اما در کاهش مرگ و میر یا زمان بستری بودن در ICU تاثیری نداشته است (۱۳). دهانشویه سینامول محصول گیاهی حاوی عصاره هیدروالکلی پودر خشک شده غنچه و گل میخک، پوست ساقه دارچین و میوه هل می باشد. مواد موثره در تهیه دهانشویه سینامول دارای خاصیت ضد میکروب، ضدقارچ و ضد ویروس بسیار قوی بوده که اثر یکدیگر را تقویت می نمایند. از لحاظ اثر ضد میکروبی الدئید سینامیک و لینالول موجود در هل از قوی ترین مواد ضدباکتری موجود در این فرآورده

جدول ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک در دو گروه کلر هگزیدین با سینامول

گروه	کلر هگزیدین (۴۳ نفر)	سینامول (۴۳ نفر)	نتایج آماری
جنس	مرد	درصد	فرآوانی
	۲۶	۶۰/۴۶	۲۸
	۱۷	۳۹/۵۳	۱۵
سن (سال)	۵۴/۰۶	۵۹/۰۲	۰/۲۵
استعمال دخانیات	بلی	۸	۱۳/۹۵
	خیر	۳۵	۸۱/۰۴
روزهای بستری قبل از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه (روز)	۴۷/۰۹	۳۵/۹۳	۰/۱۲

جدول ۲: مقایسه فراوانی پنومونی مرتبط با ونتیلاتور در دو گروه کلر هگزیدین با سینامول

	عدم ابتلا	ابتلا	
کلر هگزیدین	تعداد	درصد	تعداد
سینامول	۱۶	۳۷/۲	۶۲/۷۹
جمع	۱۸	۴۱/۸۶	۵۸/۱۳
	۳۴	۳۹/۵۳	۵۲

جدول ۳: مقایسه زمان بروز پنومونی مرتبط با ونتیلاتور در دو گروه کلر هگزیدین با سینامول

	قبل از روز پنجم		بعد از روز پنجم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سینامول	۸	۳۲	۱۷	۶۸
کلر هگزیدین	۶	۲۲/۲۲	۲۱	۷۷/۷۷
جمع	۱۴	۲۶/۹۲	۳۸	۷۳/۰۷

وجود نداشت ($P=0/12$) (جدول-۱). در ادامه اختلاف معناداری در فراوانی بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در دو گروه تحت مطالعه یافت نگردید ($P=0/826$). در گروه سینامول ۲۵ نفر (۵۸/۱۳٪) و در گروه کلر هگزیدین ۲۷ نفر (۶۲/۷۹٪) دچار پنومونی شدند. (جدول ۲). نهایتاً زمان بروز پنومونی در بیمارانی که به پنومونی وابسته به ونتیلاتور مبتلا می‌شوند هم در دو گروه تحت مطالعه اختلاف معناداری نداشت ($P=0/536$). در گروه سینامول ۸ نفر (۳۲٪) قبل از روز پنجم و ۱۷ نفر (۶۸٪) پس از روز پنجم دچار پنومونی شده و در گروه کلر هگزیدین ۶ نفر (۲۲/۲۲٪) قبل از روز پنجم و ۲۱ نفر (۷۷/۷۷٪) پس از روز پنجم دچار پنومونی شدند (جدول ۳).

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی اخیر نشان داد که که روش‌های مراقبت دهان و دندان بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، شامل استفاده از کلر هگزیدین و سینامول هیچ ارجحیتی بر یکدیگر در زمان بروز و کاهش میزان بروز پنومونی نداشتند. همچنین، علی‌رغم مراقبت دهان و دندان بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه به یکی از دو روش ذکر شده، هم‌چنان میزان بروز پنومونی دیررس (پنومونی پس از روز پنجم) در بین بیماران مورد مطالعه علی‌رغم کاهش قابل توجه پنومونی زودرس (پنومونی قبل از روز پنجم) نسبتاً بالا بود. نتایج این مطالعه در خصوص میزان بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی و اثربخشی روش‌های پیشگیری

مقدار مصرف کلر هگزیدین ۰/۲ درصد در هر مرحله ۱۰ سی‌سی و در خصوص سینامول در هر مرتبه مصرف ۲۵-۲۰ قطره در نصف لیوان آب ترکیب شده و استفاده می‌گشت. این عمل به مدت ۱۴ روز برای دو گروه انجام گرفت. مشخصات دموگرافیک بیماران (سن بر حسب سال، جنسیت)، مصرف سیگار، روزهای بستری قبل از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه و بروز پنومونی در چک لیست مربوطه ثبت گردید. در نهایت داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ۲۳ آنالیز شدند و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و متغیرهای اندازه‌گیری شده بین دو گروه تحت مطالعه مقایسه شدند. از آزمون‌های Independent sample T-test، تست دقیق فیشر و Chi-square استفاده گردید. $P\text{-value} < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۸۶ نفر از بیماران بستری در ICU در قالب دو گروه مراقبت دهان و دندان با کلر هگزیدین (۴۳ نفر) و سینامول (۴۳ نفر) مورد مطالعه قرار گرفتند. ۶۲/۷۹٪ (۵۴ نفر) از این بیماران مرد و ۳۷/۲٪ (۳۲ نفر) زن بودند ($P=0/824$). میانگین سن بیماران مورد مطالعه ۵۶/۵۴ سال (حداقل: ۱۸ سال و حداکثر: ۹۰ سال) بود. بر اساس نتایج، اختلاف معناداری از نظر سن دو گروه کلر هگزیدین ($54/06 \pm 18/95$) و سینامول ($59/02 \pm 21/18$) وجود نداشت ($P=0/25$). همچنین اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر روزهای بستری قبل از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه

مورد مطالعه، با یافته‌های برخی از مطالعات مشابه قبلی همخوانی و با برخی دیگر کاملاً متفاوت است. در این جا به مقایسه نتایج این مطالعه با یافته‌های سایر مطالعات می‌پردازیم. محلول دهانشویه کلرهگزیدین، یک ضد عفونی کننده و گندزدای بیس‌بی‌گوانید است که روی طیف وسیعی از باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها مؤثر است و تاکنون هیچ گونه مقاومت میکروبی و اثر سرطان‌زایی نیز برای آن گزارش نشده است (۱۵). در مطالعه Kanafani و همکاران، دهانشویه با محلول کلرهگزیدین منجر به کاهش عفونت‌های بیمارستانی به خصوص عفونت‌های تنفسی و نیز کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک شد (۱۶). در مطالعات دیگر بر بیماران بستری در بخش‌های مختلف مراقبت‌های ویژه استفاده از دهانشویه کلرهگزیدین، سبب کاهش بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی و همچنین کوتاه‌تر شدن مدت باقی ماندن لوله داخل تراشه گردید (۹، ۱۷-۱۹). از طرفی محدود مطالعات انجام شده دیگر نظرات متفاوتی با نتایج بالا داشتند و مزیتی برای استفاده از دهانشویه کلرهگزیدین در کاهش بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی و کلونی‌های بیماری‌زا در دهان، در گروه مداخله گزارش نکردند. نتایج مطالعات Grap و همکاران، Fourier و همکاران و Chlebicki و همکاران، تفاوتی در بروز پنومونی، مدت زمان بستری و میزان مرگ‌ومیر را بین بیمارانی که از دهانشویه کلرهگزیدین استفاده می‌کردند نشان نداده است (۱۹-۲۱). نتایج مطالعه مروی Shi و همکاران که به بررسی اثر مراقبت بهداشت دهان بر پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی پرداخته است نشان داده که دهانشویه کلرهگزیدین خطر بروز پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی در بیماران بستری در این بخش‌ها را بوزان ۴۰٪ کاهش داده است. اما نتایج این مطالعه تفاوت معنی‌دار را در خصوص مرگ‌ومیر، طول مدت اقامت در بخش مراقبت ویژه، و طول مدت تهویه مکانیکی در استفاده از کلرهگزیدین نشان نداد (۲۲). همان‌طور که از نتایج مشاهده می‌شود، اکثر مطالعات تاثیر مثبت کلرهگزیدین به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها در کاهش پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی را در مقایسه با دارونما نشان داده؛ اما اغلب این مطالعات عدم تفاوت تاثیر این دارو در مرگ‌ومیر، طول مدت اقامت در ICU، و طول مدت تهویه مکانیکی را در مقایسه با دارونما گزارش کرده‌اند. از طرفی اکثر مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که می‌توان استفاده از کلرهگزیدین به تنهایی یا در ترکیب با سایر روش‌ها را به عنوان دستورالعمل بخش ICU جهت جلوگیری و کاهش VAP بکار برد. اما با توجه به عدم وجود دستورالعمل‌های خاص در خصوص استفاده از دهانشویه در این بیماران و اهمیت توجه به بهبود و کاهش پنومونی ناشی از تهویه مکانیکی انجام مطالعات بیشتر و استفاده از سایر داروها ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به افزایش روزافزون استفاده از محصولات گیاهی و جایگزین و وجود محصولات گیاهی شبیه کلرهگزیدین

استفاده از این محصولات با توجه به کارایی مناسب و عدم وجود عوارض جدی در بخش مراقبت‌های ویژه می‌تواند مورد توجه و تحقیق قرار گیرد. در مطالعه SafarAbadi و همکاران در سال ۱۳۹۱، محلول دهانشویه گیاهی اکیناسه در مقایسه با کلرهگزیدین جهت جلوگیری از بروز VAP بررسی شده است. در این مطالعه ۷۰ بیمار در دو گروه تقسیم شده و مراقبت و شستشوی دهان در بیماران یک گروه با استفاده از دهانشویه اکیناسه، و در گروه دیگر با دهانشویه کلرهگزیدین انجام گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد، استفاده از محلول دهانشویه اکیناسه و کلرهگزیدین در بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه بر بهداشت دهان دارای تاثیر مشابه می‌باشد. و نویسندگان این مطالعه استفاده از دهانشویه اکیناسه را با توجه به مزیت‌های گیاهی آن به عنوان یک جایگزین مناسب برای کلرهگزیدین پیشنهاد کردند (۲۳). در مطالعه‌ای که توسط Ahadian و همکاران در استان یزد بر روی استفاده از محلول دهانشویه سینامول انجام گرفت، هیچ عارضه‌ای در اثر استفاده از محلول دهانی سینامول گزارش نشد که البته می‌تواند ناشی از مدت کوتاه استفاده از این محلول باشد و شاید نوع انتخاب افراد مورد بررسی که از میان افراد سالم و بدون سابقه بیماری یا آلرژی بودند (۲۴). این درحالیست که در مطالعه‌های Hepsø و همکاران و نیز Gürgan و همکاران بر روی جامعه مشابه از افراد سالم پس از جراحی دندان، شکایاتی نظیر سوزش مخاط دهان، عدم احساس چشایی، تغییر رنگ دندان و زبان و خشکی دهان در استفاده از دوزهای مختلف کلرهگزیدین گزارش شده است (۲۵، ۲۶). اگرچه با توجه به تفاوت در خصوصیات جامعه‌ی مورد مطالعه نظیر سن و جنس، علت بستری بیماران در ICU، متغیرهای مداخله‌گر نظیر سابقه مصرف سیگار، مدت زمان قبل و بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین زودرس یا دیررس بودن پنومونی، می‌توان اختلافات موجود را توجیه کرد، اما به هر حال مقایسه یافته‌های نتایج مطالعات مختلف با یکدیگر با دشواری‌ها و محدودیت‌هایی همراه است.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، فراوانی مشابه بروز پنومونی در بین بیماران دو گروه و همچنین زمان بروز پنومونی نشان دهنده عدم برتری محلول گیاهی سینامول نسبت به محلول کلرهگزیدین است. با توجه به مطالعات قبلی، عوارض محلول سینامول کمتر از کلرهگزیدین گزارش شده است اما برای نتیجه‌گیری در مورد جایگزین کردن این ماده گیاهی، به مطالعات وسیع‌تر با جامعه آماری بیشتر نیاز است.

قدردانی

نویسندگان این نوشته نهایت تقدیر و تشکر را از همکاران بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا اصفهان اعلام می‌دارند. این مطالعه براساس طرح پژوهشی به شماره ۳۹۵۵۲۳ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگارش شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره مرجع IR.MUI.REC.1395.3.446 به تایید رسیده است.

محدودیت‌ها

از مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم تفکیک بیماران براساس بیماری زمینه‌ای آن‌ها می‌باشد که خود می‌تواند فارغ از نوع دهانشویه مورد استفاده جهت بهداشت دهان و دندان موجب مورتالیتی شود. مطالعات وسیع‌تری با در نظر گرفتن سایر فاکتورهای مخلوشگر توصیه می‌گردد.

مشارکت نویسندگان

س ت ه: ایده پردازی، طراحی اثر، نقد و بررسی اثر از جهت محتوای فکری بر عهده داشته است، همچنین نسخه نهایی مقاله آن را خوانده و تایید کرده است.

ب ع ک: ایده پردازی، طراحی اثر، نقد و بررسی اثر از جهت محتوای فکری بر عهده داشته است، همچنین نسخه نهایی مقاله آن را خوانده و تایید کرده است.

همکاران: طراحی اثر، جمع‌آوری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها و تهیه پیش‌نویس را برعهده داشته است، همچنین تالیف و نگارش مقاله را انجام داده است.

همکاران: طراحی اثر، جمع‌آوری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها و تهیه پیش‌نویس را برعهده داشته است، همچنین تالیف و نگارش مقاله را انجام داده است.

همکاران: طراحی اثر، جمع‌آوری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها و تهیه پیش‌نویس را برعهده داشته است، همچنین تالیف و نگارش مقاله را انجام داده است.

منابع مالی:

منابع مالی مطالعه حاضر توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شده است.

تعارض منافع:

تعارض منافع وجود نداشته است.

References

- Goldman L, Ausiello D A. Cecil medicine. Saunders Elsevier Philadelphia 2008.
- Safdar N, Crnich C J, Maki D G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care* 2005; **50**(6): 725-741. doi: 10.1007/978-1-4615-0789-5_4
- Tsai H-H, Chang S-C, Lin F-C. Intermittent suction of oral secretions before each positional change may reduce ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *The American journal of the medical sciences* 2008; **336**(5): 397-401. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31816b8761
- McBride WJH. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2010. doi: 10.1086/655696
- Bashar Zad N. Incidences of Ventilator-associated pneumonia in patients in intensive care units in Massih Daneshvari Hospital. Unpublished PhD Thesis University of Shahid Beheshti, Tehran, 2007. doi: 10.18869/acadpub.iipr.15.2.269
- Panchabhai T S, Dangayach N S, Krishnan A, Kothari V M, Karnad D R. Oropharyngeal cleansing with 0.2% chlorhexidine for prevention of nosocomial pneumonia in critically ill patients: an open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. *Chest* 2009; **135**(5): 1150-1156. doi: 10.1378/chest.08-1321
- Grap M J, Munro C L, Hamilton V A, Elswick R, Sessler C N, Ward K R. Early, single chlorhexidine application reduces ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2011; **40**(5): e115-e22. doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.01.006
- DeRiso A J, Ladowski J S, Dillon T A, Justice J W, Peterson A C. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996; **109**(6): 1556-1561. doi: 10.1378/chest.109.6.1556
- Houston S, Hougland P, Anderson J J, LaRocco M, Kennedy V, Gentry L O. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *American Journal of Critical Care* 2002; **11**(6): 567-570. doi: 10.1186/ISRCTN96523406
- Berry A M, Davidson P M, Masters J, Rolls K. Systematic literature review of oral hygiene practices

- for intensive care patients receiving mechanical ventilation. *American Journal of Critical Care* 2007; **16**(6): 552-562. doi: 10.1016/j.iccn.2006.04.003
11. Hutchins K, Karras G, Erwin J, Sullivan K L. Ventilator-associated pneumonia and oral care: a successful quality improvement project. *American journal of infection control* 2009; **37**(7): 590-597. doi: 10.1016/j.ajic.2008.12.007
 12. Craven D E. What is healthcare-associated pneumonia, and how should it be treated? *Current opinion in infectious diseases* 2006; **19**(2): 153-160. doi: 10.1097/01.qco.0000216626.05821.40
 13. Segers P, Speekenbrink R G, Ubbink D T, van Ogtrop M L, Bas A. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; **296**(20): 2460-2466. doi: 10.1001/jama.296.20.2460
 14. Izadi Khah I. *Comparison of Matrica, Cinamol and Chlorexidine mouthwash on periodontal indices*. Qazvin Univerity of Medical Sciences, Qazvin, Iran; 2015. [Persian]
 15. Dental R. Periodontology and implant dentistry. *British Dental Journal* 1999; **186**(1). doi: 10.1038/sj.bdj.4800022a2
 16. Kanafani Z A, Kara L, Hayek S, Kanj S S. Ventilator-associated pneumonia at a tertiary-care center in a developing country: incidence, microbiology, and susceptibility patterns of isolated microorganisms. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2003; **24**(11): 864-869. doi: 10.1086/502151
 17. Ghazvini K, Ghanaat J, MALEK J M, YAZDAN P M, Lrani N. *Incidence of nosocomial pneumonia and bacterial agents causing this infection in intensive care unit in Ghaem educational hospital in Mashhad* 2005. doi: 10.2307/30141027
 18. Genuit T, Bochicchio G, Napolitano L M, McCarter R J, Roghman M-C. Prophylactic chlorhexidine oral rinse decreases ventilator-associated pneumonia in surgical ICU patients. *Surgical infections* 2001; **2**(1): 5-18. doi: 10.1089/109629601750185316
 19. Grap M J, Munro C L, Elswick R, Sessler C N, Ward K R. Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2004; **33**(2): 83-91. doi: 10.1016/j.hrtlng.2003.12.004
 20. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, et al. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Critical care medicine* 2005; **33**(8): 1728-1735. doi: 10.1097/01.CCM.0000171537.03493.B0
 21. Chlebicki M P, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical care medicine* 2007; **35**(2): 595-602. doi: 10.1097/01.CCM.0000253395.70708.AC
 22. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**. doi: 10.1002/14651858.CD008367
 23. SafarAbadi M, Ghaznavirad E. Comparing the effect of Echinacea and chlorhexidine mouthwash on oral health in patients hospitalized in intensive care units. *Complementary Medicine Journal of faculty of Nursing & Midwifery* 2012; **2**(3): 222-234. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR_92_16.
 24. Ahadian H, Akhilli H, Akhavan Karbassi M H. Evaluation of possible oral side effects of cinnamon mouthwash. Shahid Beheshti University. *Dental Journal* 2007; **25**(1): 12-17. doi: 10.18869/acadpub.3dj.2.3.17
 25. Hepsø H, Bjørnland T, Skoglund L. Side-effects and patient acceptance of 0.2% versus 0.1% chlorhexidine used as postoperative prophylactic mouthwash. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 1988; **17**(1): 17-20. doi: 10.1016/S0901-5027(88)80222-24
 26. Gürkan C A, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *Journal of periodontology* 2006; **77**(3): 370-384. doi: 10.1902/jop.2006.050141

Original Article

Frequency of Type 8 Human Herpes Virus in Patients with Pemphigus Vulgaris in Tabriz Sina Hospital since 2016-2017

Hamideh Herizchi Qadim¹, Neda Razzaghi Zonouz^{1*}, Ashraf Fakhrjou², Mohammad Reza Ranjkesh¹,
Jalil Houshyar Gharamaleki³

¹Department of Dermatology, Sina Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Pathology, Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Internal Medicine, Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: dermatologist20@gmail.com

Received: 7 April 2018 Accepted: 5 May 2019 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):98-105

Abstract

Background: Pemphigus vulgaris is the most common form of autoimmune vesiculobullous skin disease. Human herpesvirus-8 (HHV-8) has a well-known association with Kaposi's sarcoma. Considering the reports about the incidence of Kaposi's sarcoma in patients with pemphigus and bolus pemphigoid without evidence of HIV infection, this study was designed to investigate the presence of HHV-8 in patients with pemphigus.

Methods: In this cross-sectional and descriptive-analytic study, 27 patients with newly diagnosed pemphigus vulgaris were selected. The control group included 27 patients with benign non- vesiculobullous skin lesions. IHC (Immunohistochemistry) staining was performed to detect HHV-8 in tissue samples taken from skin lesions or mucosal lesions in both groups.

Results: IHC showed HHV-8 in 12 patients in case group with pemphigus vulgaris (44.4%) and 9 patients in control group (33.3%) (P=0.402).

Conclusion: Although HHV-8 prevalence was higher in Pemphigus vulgaris patients, this difference was not statistically significant, and there is unlikely to be a causal relationship between HHV-8 and Pemphigus.

Keyword: Pemphigus vulgaris, human herpesvirus-8 (HHV-8), Immunohistochemistry, Tabriz

How to cite this article: Herizchi Qadim H, Razzaghi Zonouz N, Fakhrjou A, Ranjkesh M R, Houshyar Gharamaleki J. [Assessment of Frequency of Type 8 Human Herpes Virus in Patients with Pemphigus Vulgaris in Tabriz Sina Hospital since 2016-2017]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):98-105. Persian.

مقاله پژوهشی

فراوانی ویروس هرپس انسانی نوع ۸ در بیماران پمفیگوس و لگاریس در بیمارستان سینای تبریز در سال ۱۳۹۵ و ۱۳۹۶

حمیده هریزچی قدیم^۱، ندا رزاقی زنوز^{۱*}، اشرف فخرجو^۲، محمدرضا رنجکش^۱، جلیل هوشیار قراملکی^۳

^۱ گروه پوست، مرکز آموزشی درمانی سینا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ گروه پاتولوژی، مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ گروه بیماریهای داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 * نویسنده مسئول: ایمیل: dermatologist20@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۷/۱/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۱۵ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۹۸-۱۰۵

چکیده

زمینه: پمفیگوس و لگاریس شایع ترین فرم بیماری اتوایمیون تاولی پوست است، ویروس HHV-8 (ویروس هرپس انسانی نوع ۸) ارتباط شناخته شده‌ای با سارکوم کاپوزی دارد، با توجه به گزارش‌هایی در مورد بروز سارکوم کاپوزی در بیماران پمفیگوس، این مطالعه با هدف بررسی وجود HHV-8 در بیماران پمفیگوس و لگاریس انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مقطعی و توصیفی-تحلیلی، ۲۷ بیمار مبتلا به پمفیگوس و لگاریس تازه تشخیص داده شده انتخاب شدند. گروه شاهد شامل ۲۷ فرد دارای ضایعات پوستی غیرتاولی خوش خیم (اکثراً افراد واجد خال) بودند. رنگ‌آمیزی به روش (Immunohistochemistry, IHC) جهت شناسایی HHV-8 در نمونه‌های بافتی برداشته شده از ضایعات پوستی یا مخاطی در هر دو گروه انجام گردید.

یافته‌ها: از ۲۷ فرد مبتلا به پمفیگوس و لگاریس، در ۱۲ نفر HHV-8 مثبت گزارش شد (۴۴/۴٪) و در گروه کنترل در ۹ نفر از ۲۷ نفر (۳۳/۳٪) این ویروس وجود داشت (P=۰/۴۰۲).

نتیجه‌گیری: اگرچه شیوع HHV-8 در مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس بیشتر بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود و بعید است ارتباط علیتی بین HHV-8 و بیماری پمفیگوس وجود داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: پمفیگوس و لگاریس، ویروس هرپس انسانی نوع ۸ (HHV-8)، ایمونوهیستوشیمی، تبریز

نحوه استناد به این مقاله: هریزچی قدیم ح، رزاقی زنوز ن، فخرجو ا، رنجکش م، هوشیار قراملکی ج. بررسی فراوانی ویروس هرپس انسانی نوع ۸ در بیماران پمفیگوس و لگاریس در بیمارستان سینای تبریز در سال ۱۳۹۵ و ۱۳۹۶. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶): ۹۸-۱۰۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

پمفیگوس به گروهی از بیماری‌های اتوایمیون تاولی پوست اطلاق می‌شود که مشخصه آن‌ها ضایعات اروزو و تاول‌های منتشر پوستی و مخاطی است. شش نوع اصلی از این بیماری وجود دارد، پمفیگوس ولگاریس (PV)، پمفیگوس Vegetan، پمفیگوس فولیاسه، پمفیگوس اریتماتو، پمفیگوس پارائتوپلاستیک و پمفیگوس ناشی از دارو. پمفیگوس ولگاریس شایع‌ترین فرم این گروه بوده و ذاتاً یک بیماری کشنده اتوایمیون می‌باشد (۱، ۲). ترکیبی از استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی در ایجاد پمفیگوس نقش دارند. از نظر ژنتیکی افراد دارای HLA DR4، DR14، DQ1، DQ3 استعداد ویژه‌ای به پمفیگوس ولگاریس دارند (۳). برخلاف باکتری‌ها که در ایجاد پمفیگوس مطرح نیستند، مطالعات زیادی به عفونت‌های ویروسی به‌عنوان یکی از عوامل محیطی در ایجاد پمفیگوس ولگاریس تاکید می‌کنند (۴) به ویژه ویروس‌هایی از قبیل (Herpes simplex virus, HSV)، (CMV)، (Cytomegalovirus)، (Epstein Barr virus, EBV)، (HIV)، (Human immunodeficiency virus)، در ارتباط با بیماری پمفیگوس مطرح هستند (۵).

ویروس‌ها با مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند خودایمیونی را در بدن القا کنند مثلاً از راه تحریک تولید فاکتورهای التهابی از قبیل اینترفرون آلفا، Interleukin 4 و Interleukin 10 یا به خاطر تشابه آنتی‌ژنی. از ویروس‌های گروه هرپس، همراهی ویروس هرپس انسانی نوع ۸ (HHV-8) با سارکوم کاپوزی (KS) و نیز ارتباط آن با (Primary effusion lymphoma, PEL) و بیماری Castleman کاملاً تایید شده است. از زمان کشف آن در بافت‌های سارکوم کاپوزی مرتبط با ایدز ((AIDS-associated KS tissues توسط Patrick Moor و Yuan Chang طی دو دهه اخیر پیشرفت‌های زیادی در مورد آن صورت گرفته است (۶-۸). یکی از عوامل عفونی مطرح در بیماری پمفیگوس ولگاریس همین ویروس HHV-8 است. گزارشاتی مبنی بر بروز سارکوم کاپوزی در مبتلایان به پمفیگوس و بولوس پمفیگوئید بدون شواهد عفونت HIV، باعث شده تا تحقیقاتی در خصوص ارتباط مستقیم بین HHV-8 و بیماری‌های وزیکولوبولوس انجام شود (۹، ۱۰). علی‌رغم تحقیقاتی که در این زمینه صورت گرفته هنوز کنتراورسی در مورد ارتباط و همراهی HHV-8 با پمفیگوس به‌طور کاملاً روشنی احساس می‌شود. برخی تحقیقات به ارتباط مثبت بین HHV-8 و بیماری پمفیگوس شامل پمفیگوس ولگاریس دست یافته‌اند (۱۱-۱۵)، اما مطالعات متعددی هم وجود چنین ارتباطی را زیر سوال برده‌اند (۹، ۱۰ و ۱۶-۲۱). نظر به این که نقش HHV-8 در پاتوژنز بیماری پمفیگوس در هاله‌ای از ابهام قرار گرفته و به دلیل فقدان شواهد کافی در این زمینه، نمی‌توان در خصوص همراه بودن یا نبودن این ویروس با بیماری پمفیگوس نظر قطعی داد و از طرف دیگر مبتلایان به بیماری‌های اتوایمیون تاولی جهت درمان بیماری از داروهای ایمنوساپرسیو مثل گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌کنند (که خود می‌تواند تشدید کننده عفونت‌های پنهان

هم‌چون عفونت با HHV-8 باشد) (۲۲)، لذا مطالعه‌ای با هدف بررسی وجود HHV-8 در بیماران پمفیگوس طراحی گردید تا از نتایج آن بتوان در شناسایی اتیولوژی و نیز درمان مبتلایان به پمفیگوس استفاده نمود، به‌طوری که در آینده ممکن است درمان‌های ضدویروسی نیز در کنار درمان‌های اصلی کاربرد داشته باشند.

روش کار

این مطالعه مقطعی و توصیفی-تحلیلی، از فروردین ۱۳۹۵ تا اسفند ۱۳۹۶ بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه پوست و نیز بیماران بستری بخش پوست مرکز آموزشی درمانی سینا که ضایعات پوستی یا مخاطی مشکوک به پمفیگوس داشتند، اجرا شد. گروه شاهد شامل افراد دارای ضایعات پوستی غیرتاولی خوش‌خیم (اکثراً افراد واجد خال) بودند. جهت تعیین حجم نمونه از نتایج مطالعه میبیدی و همکاران (۱۵) استفاده شد. در این مطالعه در گروه بیماران ۱/۳۵٪ دارای HHV-8 مثبت بودند. با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ و $\beta=0/2$ و اختلاف ۳۰٪، تعداد ۲۷ نمونه برای هر گروه برآورد گردید. با توجه به این‌که دو جامعه مورد مطالعه کاملاً متفاوت بود، لذا تصادفی‌سازی به مفهوم مرسوم انجام نشد و صرفاً به ازای هر مورد Case یک مورد کنترل انتخاب گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به پمفیگوس تازه تشخیص داده شده (New Case) بود که پمفیگوس ولگاریس آن‌ها با نمونه بافتی پاتولوژی و (Direct immunofluorescence، DIF) تایید شده بودند و تمایل به شرکت در مطالعه داشتند. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: ۱) بیماران شناخته شده پمفیگوس؛ و ۲) مبتلایان به ضایعات تاولی که پمفیگوس آن‌ها با مطالعات DIF تایید نشده بود. برای بیماران مشکوک به ضایعات پمفیگوس، فرمی که دربرگیرنده سن، جنس، و محل ضایعات جلدی یا مخاطی است تکمیل شد، سپس دو نمونه بافتی از ضایعات برداشته شد، جهت تایید پاتولوژی و انجام DIF، به ترتیب به بخش پاتولوژی بیمارستان سینا و بیمارستان امام رضا (ع) ارسال گردید. بعد از تایید پمفیگوس رنگ‌آمیزی به روش (Immunohistochemistry, IHC) جهت کشف HHV-8 با استفاده از بلوک‌های پارافینی مربوطه انجام شد. برای شناسایی ویروس HHV-8 روش‌های متعددی وجود دارد که عبارتند از: روش‌های مشتمل بر enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)، PCR و IHC. در این مطالعه روش IHC استفاده شد که نوعی رنگ‌آمیزی سریع، آسان و در عین حال ارزان می‌باشد و در آن ابتدا آنتی‌ژن مورد نظر با استفاده از فیکساتیوهایی مثل فرمالین ظاهر می‌شود؛ سپس از آنتی‌بادی مونوکلونال علیه آنتی‌ژن (فرضاً علیه HHV-8) استفاده می‌گردد (۲۳). گروه شاهد شامل ۲۷ فرد دارای ضایعات پوستی غیرتاولی خوش‌خیم (اکثراً افراد واجد خال) بودند. به ازای هر بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس یک نفر شاهد انتخاب می‌شد. جهت انجام IHC از کیت

گردید. روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: داده‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و نیز روش‌های آمار استنباطی با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-17 مورد آنالیز قرار گرفت. نتایج به صورت فراوانی (درصد) و نیز انحراف معیار میانگین گزارش گردید. ارتباط بین متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون Chi-square مورد آنالیز قرار گرفت. مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه با استفاده از آزمون T-Student مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت آزمون نرمال بودن داده‌ها از تست Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. در این مطالعه $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

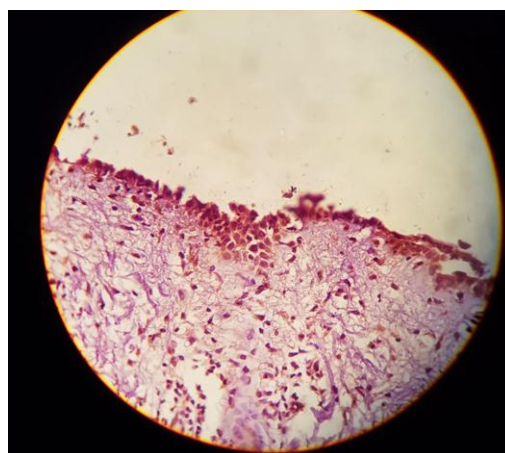
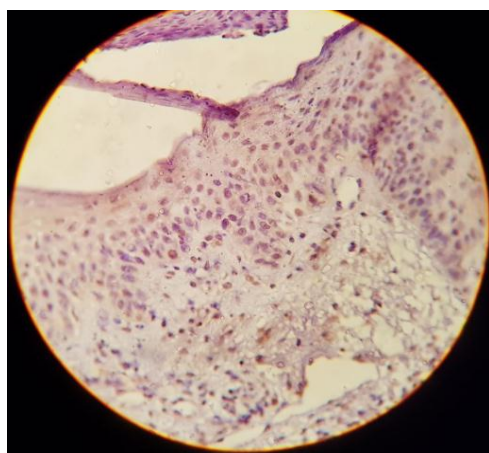
از نظر توزیع جنسی ۱۵ نفر (۵۵/۵۶٪) از شرکت‌کنندگان گروه مورد مرد و ۱۲ نفر (۴۴/۴۴٪) زن بودند؛ و در گروه کنترل ۱۲ نفر (۴۴/۴۴٪) از شرکت‌کنندگان مرد و ۱۵ نفر (۵۵/۵۶٪) زن ($P=0/414$). میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در گروه مورد $43/26 \pm 13/55$ سال و میانگین سنی شرکت‌کنندگان در گروه کنترل $40/04 \pm 12/85$ سال بود ($P=0/374$). در گروه مورد رنگ‌آمیزی Immunohistochemistry (IHC) در ۱۲ نفر (۴۴/۴٪) HHV-8 را نشان داد و در گروه کنترل در ۹ نفر (۳۳/۳٪). در ۱۵ نفر (۵۵/۶٪) از شرکت‌کنندگان گروه مورد و ۱۸ نفر (۶۶/۷٪) از گروه کنترل نتایج IHC منفی بود ($P=0/402$). در گروه مورد، پوست قفسه سینه بیشترین جایی بود که از آن‌جا بیوپسی تهیه شده بود (جدول ۱). در جدول ۲ اکثر مطالعاتی که در خصوص ارتباط HHV-8 با بیماری پمفیگوس انجام شده، آورده شده است (۹).

Rat monoclonal Anti-HHV-8 با Lot:G868-NB و Ref:Mob395 ساخت کشور هلند استفاده شد. مراحل انجام IHC به صورت زیر بود: برش‌های ۶ میکرونی از بلوک‌های مورد نظر تهیه گردیده و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (روش DPS) طی مراحل زیر در هر یک از این برش‌ها به عمل آمد:

۱. اضافه نمودن $100 \mu\text{L}$ محلول Tissue Primer (Peroxidas Blocking) به بافت به مدت ۵ دقیقه
 ۲. شستشو با آب مقطر
 ۳. اضافه نمودن $100 \mu\text{L}$ محلول Background Blocker (Protein) (Blocker) به بافت به مدت ۵ دقیقه
 ۴. بدون شستشو یا دو تا دیپ در PBS
 ۵. اضافه نمودن $100 \mu\text{L}$ آنتی‌بادی اولیه، زمان پیشنهادی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه
 ۶. شستشو با PBS یا TBS به مدت ۳ تا ۵ دقیقه.
 ۷. اضافه نمودن $100 \mu\text{L}$ از محلول PolyVue Plus Mouse/Rabbit Enhancer (LINKER) به مدت ۲۰ دقیقه.
 ۸. شستشو با PBS یا TBS به مدت ۳ تا ۵ دقیقه.
 ۹. اضافه نمودن $100 \mu\text{L}$ از محلول PolyVue Plus Mouse/Rabbit HRP Label به مدت ۲۰ دقیقه.
 ۱۰. شستشو با PBS یا TBS به مدت ۳ تا ۵ دقیقه.
 ۱۱. اضافه نمودن $50-20 \mu\text{L}$ Chromogen به Stable DAB/Plus 1ml به مدت ۳-۵ دقیقه.
 ۱۲. شستشو با آب مقطر
 ۱۳. رنگ‌آمیزی با هماوکسیلین به مدت ۲۳ تا ۳۰ ثانیه
- بعد از طی تمام مراحل فوق، بررسی لام‌های آماده شده به وسیله میکروسکوپ نوری صورت گرفت. در یک فیلد با بزرگ‌نمایی بالا ($\times 400$) تمامی سلول‌ها شمارش شدند. تعداد سلول‌های رنگ گرفته نیز شمارش شده و درصد آن‌ها محاسبه

جدول ۱: محلی که ضایعات از آن‌جا بیوپسی شده بود

گروه/محل	قفسه سینه	شکم	دهان	اسکالپ	محل‌های دیگر
مورد	۳۷٪	۳۷٪	۱۸/۵٪	۱۸/۵٪	۲۲/۲٪
کنترل	۱۱٪	۱۴/۸٪	۰٪	۰٪	۷۴/۲٪



شکل ۱: تصاویر بافتی رنگ‌آمیزی Immunohistochemistry از نظر HHV-8 در دو بیمار مبتلا به پمفیگوس و لگاریس

جدول ۲: مرور متون از نظر ارتباط HHV-8 با بیماری‌های وزیکولوبولوس

شماره رفرنس	تعداد موارد منفی	تعداد موارد مثبت	روش	تعداد موارد	منبع نمونه / اختلال وزیکولوبولوس
۱۲	۰	۱	PCR	۱	ضایعه پوستی / PV
۱۱	۰	۶	PCR	۶	ضایعه پوستی / PF
۱۱	۲	۴	PCR	۶	ضایعه پوستی / PV
۱۳	۲	۷	PCR	۹	ضایعه پوستی / PV
۱۳	۱	۱	PCR	۲	ضایعه پوستی / PF
۱۴	۲۳	۱۳	PCR	۳۶	ضایعه پوستی / PV
۱۴	۹	۴	PCR	۱۳	PV/PBMCs
۱۴	۱۹	۱۰	Serology	۲۹	سرم / PV
۲۸	۸	۱	Serology	۹	سرم / PV
۲۸	۱۰	۱	Serology	۱۱	سرم / BP
۱۸	۱۰	۰	ISH	۱۰	ضایعه پوستی / PV
۱۸	۵	۰	PCR	۵	ضایعه پوستی / PV
۱۸	۵	۰	PCR	۵	ضایعه پوستی / PF
۱۸	۱۹	۰	Serology	۱۹	سرم / PV
۲۱	۱۶	۰	Serology	۱۶	سرم / PV
۲۱	۷	۰	Serology	۷	سرم / PF
۱۶	۱۵	۰	PCR	۱۵	ضایعه پوستی / PV
۱۶	۱۵	۰	Serology	۱۵	P/PBMCs
۱۶	۲	۰	PCR	۲	ضایعه پوستی / PF
۱۶	۲	۰	Serology	۲	P/PBMCs
۲۰	۶	۰	PCR	۶	ضایعه پوستی / PV
۲۰	۳	۰	PCR	۳	ضایعه پوستی / PF

PV: پمفیگوس و لگاریس، PF: پمفیگوس فولیاسه، PBMCs: peripheral blood mononuclear cells

بحث

این مطالعه مقطعی و توصیفی-تحلیلی با هدف بررسی وجود HHV-8 در بیماران پمفیگوس انجام شد و نشان داد که اگرچه شیوع HHV-8 در مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس بیشتر است اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست.

Memar نخستین بار در سال ۱۹۹۷ به ارتباط HHV-8 و بیماری پمفیگوس اشاره کرد (۱۱، ۱۲). بعد از Memar، مطالعه Jang و همکاران در سال ۲۰۰۰، از مطالعاتی است که ارتباط بین HHV-8 و بیماری پمفیگوس را نشان می‌دهد. در این مطالعه از ۴۵ بیمار مبتلا به بیماری مزمن تاولی پوست، ۹ نفر پمفیگوس و لگاریس داشتند و از ۹ نفر در ۷ نفر (۷۷٪)، HHV-8 مثبت گزارش شد (۱۳). مطالعه Wang و همکاران (۲۰۰۵) از محدود

مطالعاتی است که ارتباط HHV-8 با پمفیگوس از جمله پمفیگوس و لگاریس را گویا نشان می‌دهد به‌طوری که از ۵۸ فردی که وارد مطالعه شده بودند ۳۷ نفر پمفیگوس و لگاریس داشتند و HHV-8 در مبتلایان به پمفیگوس نسبت به گروه کنترل بیشتر بود؛ DNA ویروس در ۳۶٪ مبتلایان به پمفیگوس وجود داشت اما این عدد در مورد گروه کنترل ۵/۶٪ بود (۱۴).

از دیگر مطالعاتی که ارتباط معنی‌داری بین HHV-8 و بیماری پمفیگوس توانسته به دست بیاورد می‌توان به مطالعه Meibodi و همکاران در سال ۲۰۱۰ اشاره کرد (۱۵). در این مطالعه در ۳۵/۱ درصد مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس HHV-8 مثبت بود که نسبت به گروه کنترل (افراد سالم) به طور معنی‌داری بیشتر بود.

از نظر ویروس HHV-8 منفی بودند (۹). در مطالعه اسماعیلی و همکاران ۳۸ بیمار مبتلا به پمفیگوس و لگاریس (۱۹ مرد و ۱۹ زن) وارد مطالعه شدند و ۳۲ نمونه بافتی و ۶ نمونه سلول‌های خون محیطی از افراد تحت مطالعه گرفته شد. این مطالعه نیز نشان داد که تمامی نمونه‌ها از نظر HHV-8 منفی هستند (۱۹).

بنی هاشمی و همکاران در سال ۲۰۱۲ طی مطالعه‌ای ۳۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس را از نظر وجود ویروس‌های خانواده هرپسی به روش IHC مورد بررسی قرار دادند، ۱۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس فولیاسه و ۲۰ مورد مبتلا به پمفیگوس و لگاریس بودند. این دو گروه را با گروه کنترل که شامل ۱۰ بافت پوستی سالم بود مورد مقایسه قرار دادند. HHV-8 در ۳۰ درصد مبتلایان به PF و ۱۵ درصد مبتلایان به PV دیده شد اما از نظر آماری تفاوت بین ۳ گروه معنی‌دار نبود (۱۰). میدی و همکاران در سال ۲۰۱۰ مطالعه‌ای انجام دادند که شامل ۳۷ بیمار مبتلا به PV، ۴ بیمار مبتلا به PF و ۲۱ بافت سالم پوستی بود. در این مطالعه هم به روش PCR وجود DNA ویروس HHV-8 مورد بررسی قرار گرفت. در ۳۵/۱ درصد مبتلایان به PV و ۵۰ درصد مبتلایان به PF، HHV-8 وجود داشت، که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود (۱۵).

Mejri و همکاران در سال ۲۰۱۴ در یک مطالعه بزرگ ۱۱۴ نفر را از نظر ویروس‌های HHV-8، هپاتیت B و هپاتیت C در پمفیگوس در تانزانیا مورد بررسی قرار دادند، ۶۲ نفر مبتلا به پمفیگوس فولیاسه بودند، ۵۲ نفر پمفیگوس و لگاریس داشتند؛ برای کنترل ۲۷ فرد مبتلا به پمفیگوئید بولوس و ۴۰ نفر فرد سالم را در نظر گرفتند. IgG anti-HHV-8 antibodies را چک کردند. نتیجه بدین شرح بود: آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های لیتیک HHV-8 با شیوع بالا در مبتلایان به پمفیگوس فولیاسه، پمفیگوس و لگاریس، پمفیگوئید بولوس و گروه کنترل بدون تفاوت معنی‌دار از نظر آماری دیده شد (به ترتیب ۱۹ درصد، ۳۰ درصد، ۳۶ درصد و ۴۴ درصد). نویسندگان به این نتیجه رسیدند که HHV-8 در کشور آن‌ها یک ویروس همه جا حاضر است (۲۵).

مطالعه ما از این نظر که هم در مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس (۴۴/۴٪) و هم در گروه کنترل (۳۳/۳٪)، عفونت HHV-8 در درصدی از افراد شناسایی شد، شبیه مطالعه Merji (۲۵) است و از این لحاظ هم که ارتباط معنی‌داری بین مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس و افراد سالم از نظر ابتلا به HHV-8 وجود ندارد به همین مطالعه شباهت دارد.

یکی از دلایل اختلاف درصد شناسایی HHV-8 در مطالعه ما و مطالعات دیگر می‌تواند به تفاوت‌های منطقه‌ای از نظر وضعیت اپیدمیولوژی ویروس باشد، چنانچه در نقاط مختلف دنیا شیوع ویروس یکسان نیست، مثلاً در جامعه نرمال در فرانسه و ژاپن شیوع آن ۲-۲/۰٪، در ایتالیا ۲۳/۸٪ و در گزارشات ایالات متحده

Dupin و همکاران (۱۷)، Tufano و همکاران (۱۶)، Cathomas و همکاران (۲۴)، Cohen و همکاران (۱۸)، Bezold و همکاران (۲۰)، Galan و همکاران (۹)، Esmaili و همکاران (۱۹) و Banihashemi و همکاران (۱۰) ارتباط HHV-8 با بیماری پمفیگوس را رد کرده‌اند.

یکسال بعد از Memar، در سال ۱۹۹۸، Cohen مطالعه‌ای انجام داد که نتایج آن کاملاً متفاوت بود. در مطالعه Memar که مبتنی بر روش‌های شناسایی HHV-8 DNA بود هر ۶ بیمار با پمفیگوس فولیاسه و ۴ نفر از ۶ نفر فرد مبتلا به پمفیگوس و لگاریس از نظر HHV-8 مثبت شدند اما در ۱۰ نفر فرد سالم به عنوان گروه کنترل منفی بود (۱۱)، حال آن‌که در مطالعه Cohen که در آن از روش‌های سرولوژی برای چک آنتی‌بادی HHV-8 استفاده شده بود و در ۲۶ درصد مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس و نیز در ۵۲ درصد آن‌ها به ترتیب علاوه بر سرولوژی از روش‌های PCR و In Situ Hybridization جهت بررسی DNA و mRNA (به ترتیب) استفاده کرده بود، هیچ‌کدام از روش‌های مذکور نتوانسته در ۱۹ بیمار مبتلا به پمفیگوس و لگاریس HHV-8 را شناسایی کنند، اما در ۹۶٪ مبتلایان به سارکوم کاپوزی مثبت بود (۱۸). یکسال بعد از این مطالعه در سال ۱۹۹۹ دو مطالعه دیگر نتایج Cohen را تایید کردند (۱۶، ۲۱). Tufano و همکاران از ۱۵ بیمار مبتلا به پمفیگوس و لگاریس در هیچ‌کدام از آن‌ها نتوانست با روش PCR، HHV-8 را شناسایی کند (۱۶). Dupin و همکاران هم در ۲۳ بیماری که ۱۶ نفر آن‌ها پمفیگوس و لگاریس و ۷ نفر پمفیگوس فولیاسه داشتند نتوانست آنتی‌بادی علیه HHV-8 را شناسایی کند (۲۱)، حال آن‌که در همه مبتلایان به سارکوم کاپوزی و نیز در ۲ نفر از ۱۰۰ نفر گروه کنترل (افراد سالم) آنتی‌بادی علیه HHV-8 مثبت بود (۱۶، ۲۱). در مطالعه دیگری توسط Dupin و همکاران، در ۱۳ بیمار مبتلا به پمفیگوس که ۹ نفر آن‌ها پمفیگوس و لگاریس داشتند و ۴ نفر پمفیگوس فولیاسه، فقط در یک نفر مبتلا به پمفیگوس و لگاریس (۱۱٪) آنتی‌بادی علیه HHV-8 مثبت گزارش شد (۱۷). Cathomas و همکاران هم نه در ۱۵ بیمار مبتلا به پمفیگوس و لگاریس و نه در دو بیمار با پمفیگوس فولیاسه در هیچ‌کدام نتوانستند به روش PCR، HHV-8 را شناسایی کنند (۲۴). Bezold و همکاران هم نتوانستند در بیماران آلمانی مبتلا به پمفیگوس و لگاریس یا پمفیگوس فولیاسه وجود HHV-8 را ثابت کنند؛ لذا نتیجه‌گیری کردند که HHV-8 نقش بارزی در بیماری پمفیگوس ندارد (۲۰).

Galan و همکاران در سال ۲۰۰۹ طی مطالعه‌ای به بررسی وجود HHV-8 در بیماری‌های گروه پمفیگوس پرداختند. در این مطالعه در هیچ‌کدام از مبتلایان به بیماری‌های پمفیگوس (۱۰ پمفیگوس و لگاریس، ۱۴ پمفیگوئید بولوس و ۱ پمفیگوس فولیاسه) HHV-8 پیدا نشد و تمامی موارد اعم از Case و Control

از محدودیت‌های مطالعه هم این بود که فقط از یک روش تشخیصی در شناسایی HHV-8 استفاده شد.

نتیجه‌گیری

هر چند شیوع HHV-8 در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس بیشتر بود اما از نظر آماری معنی‌دار نبود و همسو بودن این مطالعه با اکثر مطالعات در این زمینه موید این مطلب است که بعید است ارتباطی بین HHV-8 و بیماری پمفیگوس وجود داشته باشد. نتایج بدست آمده از این مطالعه می‌تواند اساس طراحی مطالعات تحلیلی پیشرفته درخصوص معرفی علل ایجاد بیماری پمفیگوس ولگاریس گردد.

پیشنهادهات

با توجه به مطالعات متعددی که در این زمینه انجام گرفته به نظر می‌رسد انجام یک متاآنالیز به تعیین ارتباط بین HHV-8 و بیماری پمفیگوس کمک شایانی بکند.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد ۵/۱۰۳۹۵۴۵ تایید شده است. در این مطالعه اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه بوده و هیچ‌گونه نامی از بیمار برده نشد. هیچ هزینه اضافی به بیماران تحمیل نگردید و هزینه IHC به عهده محقق بود. با رضایت آگاهانه همه بیماران این مطالعه را پذیرفتند.

منابع مالی

این مطالعه به‌عنوان پایان‌نامه رزیدنتی دکتر ندا رزاقی زنوز اجرا گردیده و حامی مالی نداشته است.

منافع متقابل

مؤلفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مؤلفان

همگی نویسندگان، طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. هم‌چنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

تا ۲۰٪ بوده است (۲۱، ۲۸-۲۶) ولی در مطالعه Merji، در افراد نرمال ۴۴٪ بوده (۲۵) و نیز در کشور ما در شهر تهران ابتلا به HHV-8، در جامعه نرمال ۲٪ برآورد شده است (۲۹). در چین در مطالعه Wang در افراد سالم شیوع HHV-8 ۷/۳٪ بوده است (۱۴). تفاوت در شیوع ویروس‌ها در مورد بقیه ویروس‌ها هم صدق می‌کند فرضاً در مطالعه Esmaili و همکاران، شیوع سابقه بالینی ابتلا به هرپس ۳۱/۵۷ درصد به دست آمده است (۲۰ نفر از ۳۲ نفر فرد ابتلا به پمفیگوس)، اما در مطالعه دیگری روی افراد نرمال جامعه ایرانی این سابقه ۶۳/۷٪ برآورد شده است (۱۹، ۳۰). ما هم به این نتیجه رسیدیم که HHV-8 در منطقه ما یک ویروس همه‌جا حاضر است.

سنگینی مطالعاتی که نبود ارتباط معنی‌دار بین HHV-8 و پمفیگوس را نتیجه‌گیری کرده‌اند (۹، ۱۰، ۱۶، ۲۱-۱۸) نسبت به مطالعاتی که وجود ارتباط معنی‌دار بین این ویروس و پمفیگوس را مطرح می‌کنند (۱۱، ۱۵-۱۳) بیشتر است و مطالعه ما همسو با اکثر مطالعات در این زمینه می‌باشد.

از دلایل دیگری که به نتیجه نامتجانس مطالعات می‌انجامد استفاده از روش‌های مختلف تشخیصی با حساسیت متفاوت است، هر چند در اکثر مطالعات با انتخاب مبتلایان به سارکوم کاپوزی به‌عنوان گروه کنترل مثبت و افراد سالم به عنوان گروه کنترل منفی تا حدی این مساله مدنظر محققین بوده تا از دقت تشخیصی روش خود مطمئن شوند. یکی دیگر از علت‌های نتایج ناهمسو بین مطالعات می‌تواند حجم نمونه به کار رفته باشد که بالطبع نتیجه مطالعه را تحت تاثیر قرار می‌دهد. از دیگر مشکلاتی که می‌توان در مطالعات مبتنی بر PCR پیش‌بینی کرد بحث آلودگی است (۱۸) که مطمئناً به نتایج مثبت کاذب منجر خواهد شد. هم‌چنین، بررسی HHV-8 در نمونه تازه اخذ شده در مقایسه با نمونه کهنه paraffin embedded روی نتیجه مطالعه تاثیر خواهد گذاشت (۱۹).

نکات قوت و محدودیت‌های مطالعه

از نکات قوت این مطالعه می‌توان به وجود گروه کنترل و وجود حجم نمونه نسبتاً خوب نسبت به مطالعات دیگر اشاره کرد.

References

- Vincenzo R u, Eleonora R u, Ada Lo Sc, Giampiero Br, Luigi Pio Gu, et al. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2013; **31**: 374-381. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.004
- Stamatis G R, Ourania E F, Christina S T, Dimitris R I. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; **8**: 521-527.
- Robert P, Thomas S, Rüdiger E, Michael H. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2018; **54**(1): 1-25. doi: 10.1007/s12016-017-8662-z
- Eleonora R U, Ronni W O, Vincenzo R U, Giampiero B, Francesca R, Ada Lo S. Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2013; **31**: 382-390. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.005
- Danielle P, Oliveira B, Maria E, Nurimar C, Norma S. Laboratory Diagnosis of Herpesvirus Infections in Patients with Pemphigus Vulgaris Lesions. *Intervirolgy* 2013; **56**: 231-236. doi: 10.1159/000349889.

6. Li S, Bai L, Dong J, Sun R, Lan K. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: Epidemiology and Molecular Biology. *Adv Exp Med Biol* 2017; **1018**: 91-127.
7. Ota S, Fujikura Y, Yamamoto T, Maki Y, Kurokawa A, Maeda T. A case of Epstein-Barr virus-negative human immunodeficiency virus-related primary effusion lymphoma. *J Infect Chemotherapy* 2018; **14**: doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.011
8. Wu D, Lim M S, Jaffe E S. Pathology of Castleman Disease. *Hematology Oncol Clin North Am* 2018; **32**(1): 37-52.
9. Galan A, Hui P, McNiff J M. Absence of Human Herpesvirus 8 in Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; **2**: 456-462.
10. Banihashemi M, Maleki M, Pezeshkpoo F, Jafarian A H, Sharghi M R, et al. Incidence of herpes family viruses in skin lesions of pemphigus patients. *Iran J Dermatol* 2013; **16**: 53-56.
11. Memar O M, Rady P L, Goldblum R M, Yen A, Tying S K. Human herpesvirus-8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 1247-1251. doi: 10.1001/archderm.1997.03890460069008
12. Memar O M, Rady P L, Goldblum R M, Tying S K. Human herpesvirus-8 DNA sequences in a patient with pemphigus vulgaris, but without HIV infection or Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 1997; **108**: 118. doi: 10.1111/1523-1747.ep12286343
13. Jang H S, Oh C K, Lim J Y, Jun E S, Kim Y S, Kwon K S. Detection of human herpesvirus 8 DNA in pemphigus and chronic blistering skin diseases. *J Korean Med Sci* 2000; **15**: 442-448. doi: 10.3346/jkm.s.2000.15.4.442
14. Wang G Q, Xu H, Wang Y K. Higher prevalence of human herpesvirus 8 DNA sequence and specific IgG antibodies in patients with pemphigus in China. *J Am Acad Dermatology* 2005; **52**: 460-467. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.882
15. Meibodi N T, Nahidi Y, Mahmoudi M. Evaluation of coexistence of the human herpesvirus type 8 (HHV-8) infections and pemphigus. *Int J Dermatol* 2010; **49**: 780-783. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04398.x
16. Tufano M A, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi M L, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 1033-1039. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03201.x
17. Dupin N, Marcelin A G, Gorin I, Bossi P, Franck N. Prevalence of human herpesvirus 8 infection measured by antibodies to a latent nuclear antigen in patients with various dermatologic diseases. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 700-702. doi: 10.1001/archderm.134.6.700
18. Cohen S S, Blauvelt A, Weinstein M D, Herndier B G, Anhalt G J. No Evidence of Human Herpesvirus 8 Infection in Patients with Paraneoplastic Pemphigus, Pemphigus Vulgaris, or Pemphigus Foliaceus. *J Invest Dermatol* 1998; **111**: 781-783. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00384.x
19. Esmaili N, Hallaji Z, Abedini R, Soori T, Mortazavi H, Chams Davatchi C. Pemphigus vulgaris and herpesvirus: is there any relationship? *Int J Dermatol* 2010; **49**: 1261-1265. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04515.x
20. Bezold G, Sander CA, Flaig MJ, et al. Lack of detection of human herpesvirus (HHV)-8 DNA in lesional skin of German pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients. *J Invest Dermatol* 2000; **114**: 739-41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00932-2.x
21. Dupin N, Marcelin A G, Calvez V, André C. Absence of a link between human herpesvirus 8 and pemphigus. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 159-160. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02942.x
22. Murrell D F, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol* 2018; **10**.
23. Ana M, Molina-Ruiz, Carlos S, Arno R, Lorenzo C, Heinz K, Luis R. Immunohistochemistry in the Diagnosis of Cutaneous Viral Infections-Part I. Cutaneous Viral Infections by Herpesviruses and Papillomaviruses. *Am J Dermatopathol* 2015; **37**: 1-14. doi: 10.1097/dad.0000000000000203
24. Cathomas G, Stalder A, Regamey N. No evidence of HHV-8 infection in patients with pemphigus vulgaris/foliaceus. (Letter.) *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1162. doi: 10.1001/archderm.134.9.1162
25. Mejri K, Sellami M K. Human herpesvirus-8 and hepatitis B and C virus infections in pemphigus. *Int J Dermatol* 2014; **53**: e461-e479.
26. Cattani P, Capuano M, Lesnoni La Parola I, Guido R, Santangelo R, Cerimele F. Human herpesvirus 8 in Italian HIV-seronegative patients with Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 695-699. doi: 10.1001/archderm.134.6.695
27. Sato-Matsumura K C, Matsumura T, Nabeshima M, Katano H, Sata T, Koizumi H. Serological and immunohistochemically detection of human herpesvirus 8 in Kaposi's sarcoma after immunosuppressive therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 633-637. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04413.x
28. Lennette E, Blackbourn D, Levy J A. Antibodies to human herpesvirus type 8 in general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; **348**: 858-861. doi: 10.1016/s0140-6736(96)03240-0
29. Jalilvand S, Shojal Z, Mokhtari-Azad T, Nategh R, Gharehbaghian A. Seroprevalence of Human herpesvirus 8 (HHV-8) and incidence of Kaposi's sarcoma in Iran. *Infectious Agents and Cancer* 2011; **6**: 5. doi: 10.1186/1750-9378-6-5
30. Kasraeian M, Movaseghii M, Fotouhi Ghiam A. Seroepidemiological study of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) antibodies in Shiraz, Iran. *IJI Autumn* 2004; **1**: 189-193.

Original Article

Evaluation of antibiotic resistance patterns in *Staphylococcus aureus* isolates collected from urinary tract infections in women referred to Shahid Beheshti educational and therapeutic center in Maragheh city, year 2016

Zahra Yari¹, Saman Mahdavi^{2*}, Shiva Khayati³, Roghayeh Ghorbani⁴, Alireza Isazadeh⁵

¹Member of Midwifery Scientific Community, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran

²Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran

³Department of Midwifery, Faculty of Midwifery and Nursing, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran

⁴Member of Microbiology Scientific Community, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran

⁵Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: s.mahdavi@iau-maragheh.ac.ir

Received: 11 March 2018 Accepted: 30 May 2018 First Published online: 19 Dec 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):106-112

Abstract

Background: *Staphylococcus aureus* is one of the important bacteria causing nosocomial infections. Nowadays, because of overuse of antibiotics, resistance is increasing and this problem has caused anxiety all over the world. The aim of this study was to evaluation of antibiotic resistance pattern in *S.aureus* isolates from urinary tract infections in Shahid Beheshti educational and therapeutic center in Maragheh city.

Methods: In this cross sectional study, 100 *S. aureus* isolates were collected from patients suffering from urinary tract infections. After doing the biochemical tests for diagnosis of *S. aureus*, these isolates were identified as *S.aureus* with proliferation of thermonuclease species-specific gene (*nuc*) by polymerase chain reaction (PCR) method. Kirby-Bauer method was used for investigation of antibiotic resistance patterns in *S. aureus* isolates.

Results: No significant difference in genotype frequencies was observed between the T2DM patients and normoglycemic controls. The rs7903146 (C/T) polymorphism odds ratios for CC and TC genotypes were 1.75 (95% CI, 0.63 to - 4.88; p=0.28) and 0.94 (95% CI, 0.49 to - 1.79; p = 0.84) compared with the TT genotype, respectively. The rs46522 (C/T) polymorphism odds ratios for TT and TC genotypes were 1.41 (95% CI, 0.58 to - 3.42; p = 1.41) and 1.22 (95% CI, 0.64 to - 2.35; p = 1.22) compared with the CC genotype, respectively.

Conclusion: Results of current study showed high antibiotic resistance in nosocomial *S. aureus* isolates. Therefore, antibiotics consumption should be avoided without proper prescription and unnecessary usage of routine antibiotics for showed be prevented.

Keyword: *Staphylococcus aureus*, Urinary tract infections, Antibiotic resistance, Maragheh

How to cite this article: Yari Z, Mahdavi S, Khayati Sh, Ghorbani R, Isazadeh A. [Evaluation of antibiotic resistance patterns in *Staphylococcus aureus* isolates collected from urinary tract infections in women referred to Shahid Beheshti educational and therapeutic center in Maragheh city, year 2016]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):106-112. Persian.

مقاله پژوهشی

ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از عفونت‌های ادراری زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه در سال ۱۳۹۵

زهرا یاری^۱، سامان مهدوی^{۲*}، شیوا خیاطی^۳، رقیه قربانی^۴، علی‌رضا عیسی‌زاده^۵

^۱ عضو انجمن علمی مامایی، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
^۲ گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
^۳ گروه مامایی، دانشکده مامایی و پرستاری، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
^۴ عضو انجمن علمی میکروبیولوژی، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
^۵ گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
 * نویسنده مسوول: ایمیل: s.mahdavi@iau-maragheh.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۳/۹ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶):۱۰۶-۱۱۲

چکیده

زمینه: باکتری استافیلوکوکوس ارئوس یکی از عوامل مهم در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی به شمار می‌رود. امروزه مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل مصرف بیش از حد، در حال افزایش می‌باشد و این مساله موجب نگرانی در سرتاسر جهان شده است. هدف از انجام این تحقیق ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از نمونه‌های عفونت ادراری در زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه بود.

روش کار: در این مطالعه مقطعی-توصیفی، ۱۰۰ جدایه استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از بیماران سرپایی مبتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه مورد بررسی قرار گرفت. پس از انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی جهت شناسایی باکتری، با تکثیر ژن ترمونوکلاز اختصاصی گونه (nuc) به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) به عنوان استافیلوکوکوس ارئوس شناسایی شدند. جهت تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس از روش کربی‌بوئر استفاده شد.

یافته‌ها: بیشترین مقاومت جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس مورد آزمایش به ترتیب در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متی‌سیلین (۹۶٪)، پنی‌سیلین (۹۶٪) و سفکسیم (۹۲٪) مشاهده شد. بیشترین حساسیت جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس در برابر آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول (۸۴٪) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این تحقیق، مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی را در جدایه‌های بیمارستانی استافیلوکوکوس ارئوس نشان می‌دهد. بنابراین به منظور جلوگیری از افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج باید از تجویز بدون نسخه و استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس اجتناب نمود.

کلید واژه‌ها: استافیلوکوکوس ارئوس، عفونت‌های ادراری، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مراغه

نحوه استناد به این مقاله: یاری ز، مهدوی س، خیاطی ش، قربانی ر، عیسی‌زاده ع ر. ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از عفونت‌های ادراری زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه در سال ۱۳۹۵. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶):۱۰۶-۱۱۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

امروزه باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* به عنوان یک عامل مهم بیماری‌زا در بیمارستان‌ها شناخته می‌شود (۱). در ۵۰ سال گذشته این باکتری تغییرات ژنتیکی زیادی را متحمل شده است. از آنجایی که این باکتری دارای ژنوم انعطاف‌پذیری می‌باشد، سویه‌های بیماری‌زا و مقاوم به داروی آن گسترش یافته است. در سال‌های اخیر نقش مهم *استافیلوکوکوس ارئوس* در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و نیز جامعه منجر به افزایش تحقیقات بر روی این باکتری شده است (۲). *استافیلوکوکوس ارئوس* موجب ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند اندوکاردیت، استئومیلیت، مسمومیت غذایی، سپتی‌سمی، عفونت‌های پوستی، کورک، کفگیرک، عفونت‌های بافت نرم و سندرم پوسته پوسته شدن پوست در انسان می‌گردد (۳). در کشورهای صنعتی، شیوع سالانه موارد باکتری ناشی از *استافیلوکوکوس ارئوس* بین ۱۰ تا ۳۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۴). همچنین عفونت‌های دستگاه ادراری سالانه حدود ۱۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر می‌کند که *استافیلوکوکوس ارئوس* کواگولاز منفی ۱۰ تا ۲۰ درصد از عوامل پاتوژن مسبب آن را به خود اختصاص داده است (۵). مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری به واسطه کروموزوم و پلاسمید کنترل می‌شود (۶). مصرف بیش از حد و بدون نسخه آنتی‌بیوتیک‌ها با گذشت زمان افزایش مقاومت و کاهش میزان حساسیت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را به دنبال داشته است (۷). قبل از دهه ۱۹۵۰ پنی‌سیلین به عنوان داروی خط اول در درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مطرح بود، اما به دلیل مصرف بی‌رویه آن، سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین به سرعت افزایش یافتند (۸). ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، ژن *blaZ* می‌باشد که آنزیمی خارج سلولی به نام بتالاکتاماز را به منظور هیدرولیز حلقه بتالاکتام کد می‌نماید (۹). در سال ۱۹۵۹ متی‌سیلین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک مطرح شد. دو سال بعد اولین مورد *استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)* در بریتانیا گزارش گردید (۱۰). ژن *mecA* بر روی یک قطعه ژنتیکی سیار قرار دارد که به آن مجموعه کروموزومی *mec* *استافیلوکوک* (*SCCmec*) می‌گویند (۱۱). مقاومت دارویی ایجاد شده در سویه‌های *MRSA* ناشی از این عناصر متحرک ژنتیکی می‌باشد. ژن *mecA* دارای کدهایی برای تغییر در پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین (*PBP2a*) بوده که باعث ایجاد میل ترکیبی کمتر در اتصال به حلقه بتالاکتام می‌شود (۶). اولین مورد مقاومت به متی‌سیلین در بیمارستان مشاهده شد و در جامعه نیز در حال افزایش می‌باشد. بنابراین خطر جدی برای سلامت عمومی در سرتاسر جهان محسوب می‌گردد (۱۲). بیمارانی که با سویه‌های *MRSA* عفونی شده‌اند بالاترین خطر برای گسترش عفونت‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* در جامعه را دارا می‌باشند، زیرا این

سویه‌ها دارای ماهیتی چند مقاومتی بوده و باعث ایجاد مقاومت هم‌زمان به آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدها می‌شوند (۱۳). استقرار میکروارگانیسم‌ها نقش مهمی در افزایش بیماری‌زایی آن‌ها دارد. بیماران کلونیزه شده با *MRSA* به عنوان یک مخزن برای انتقال بیماری در بیمارستان عمل می‌نمایند. محل اصلی استقرار این باکتری ناحیه قدامی بینی می‌باشد. این باکتری شایع‌ترین عامل عفونت‌های پس از عمل جراحی نیز محسوب می‌گردد (۱۴). برای سال‌ها آنتی‌بیوتیک وانکومایسین داروی انتخاب شده برای درمان عفونت‌های ناشی از *MRSA* بود، اما در سال ۲۰۰۲ مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) در ایالات متحده آمریکا اولین گزارش مقاومت نسبت به وانکومایسین را در سویه‌های *MRSA* منتشر نمود (۱۵). کاهش حساسیت به وانکومایسین به دلیل ضخیم شدن دیواره سلولی در اثر وجود ژن *vanA* است که برای تغییر مکان هدف و عدم اتصال به وانکومایسین کد می‌شود (۱۶). آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی به عنوان یک عامل مهار کننده رشد باکتریایی، با داشتن طیف اثر وسیع برای درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* استفاده می‌شوند. با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری، سویه‌های مقاوم به آمینوگلیکوزید ارتباط نزدیکی با سویه‌های *MRSA* دارند (۱۷). فلوروکینولون‌ها در سال ۱۹۸۰ ابتدا برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی و سپس برای درمان عفونت‌های پنوموکوکی و *استافیلوکوکوسی* مورد استفاده قرار گرفتند، اما مقاومت به آن‌ها در سویه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* به ویژه سویه‌های *MRSA* برای اولین بار ایجاد شد (۱۰). با توجه به جستجوهای انجام شده در این زمینه، گزارش دقیقی از میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* در شهرستان مراغه یافت نشد؛ لذا این مطالعه با هدف ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از نمونه‌های عفونت ادراری در زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی-توصیفی، بر روی ۱۰۰ جدایه *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از بیماران سرپایی مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه در سال ۱۳۹۵ انجام شد. تمام نمونه‌ها از عفونت‌های ادراری زنان جداسازی گردیدند. معیار ورود و خروج نمونه‌ها در این مطالعه وجود عفونت ادراری بوده است. این مطالعه در آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مراغه انجام شد. شناسایی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* با استفاده از

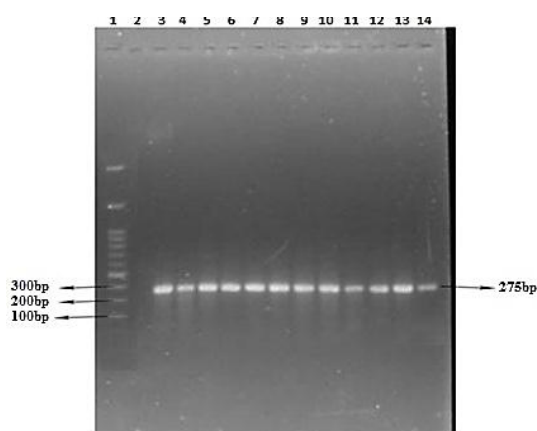
آنتی‌بیوتیکی جنتامایسین، وانکومایسین، متی‌سیلین، آزلوسیلین، سفکسیم، سیپروفلوکساسین، نیتروفوراتوئین، آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، سفتریاکسون، تتراسایکلین، پنی‌سیلین، نئومایسین، کلیندامایسین و نالیدیکسیک اسید (شرکت پادتن طب، ایران) جهت بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌های استافیلوکوکوس ارئوس استفاده شد. از سوش استاندارد باکتری استافیلوکوکوس ارئوس PTCC1112 به‌عنوان شاهد استفاده شد.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای اختصاصی مربوط به ژن ترمونوکلئاز و اندازه محصول PCR حاصل از تکثیر آن (۲۰).

نام ژن	توالی	اندازه محصول (جفت باز)
nuc	5'-GCGATTGATGGTGATACGGTT-3'	۲۷۵
	5'-AGCCAAGCCTTGACGAACATAAAGC-3'	

یافته‌ها

همه جدایه‌های باکتریایی (۱۰۰ جدایه) که پس از آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد به‌عنوان استافیلوکوکوس ارئوس شناسایی شده بودند، در آزمون PCR از نظر ژن ترمونوکلئاز (nuc) اختصاصی گونه استافیلوکوکوس ارئوس مثبت بودند (شکل ۱).



شکل شماره ۱: الکتروفورز محصول PCR در آگارز ۱/۵ درصد. به ترتیب از سمت چپ به راست شامل: شماره ۱: Ladder (۱۰۰bp)، شماره ۲: کنترل منفی (آب دوبار تقطیر)، شماره ۳: کنترل مثبت (استافیلوکوکوس ارئوس PTCC1112)، شماره ۴-۱۴: جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس مورد آزمایش (محل‌های تشکیل باندها: ۲۷۵bp).

بیشترین مقاومت جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس مورد آزمایش به‌ترتیب در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متی‌سیلین (۹۶٪)، پنی‌سیلین (۹۶٪) و سفکسیم (۹۲٪) مشاهده شد. بیشترین حساسیت جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس نیز در برابر آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول (۸۴٪) مشاهده شد (جدول ۲). در بین باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس مورد آزمایش، چهار جدایه (۴٪) به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند (فقط به نیتروفوراتوئین

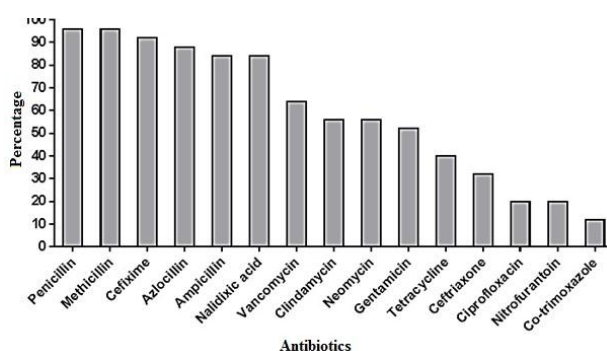
رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های بیوشیمیایی کاتالاز، اکسیداز، کوآگولاز، تخمیر قند مانیتول، حساسیت به نوویوسین، DNase و VP انجام گردید (۱۸). استخراج DNA از ۱۰۰ نمونه کشت داده شده باکتری استافیلوکوکوس ارئوس در محیط آبگوشت قلب-مغز (شرکت Merck، آلمان) انجام شد. یک میلی‌لیتر از کشت‌های باکتریایی با شدت 5.0×10^8 به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ (مدل EBA21 شرکت Hettich، آلمان) شده و مایع رویی دور ریخته شد. بعد از افزودن ۱ میلی‌لیتر بافر لیز کننده شامل تریس ۱ مولار (pH= ۷/۵)، کلریدسدیم ۵ مولار، EDTA ۰/۵ مولار، ۲ C-TAB درصد بر روی رسوب مخلوط، در دمای 85°C به مدت ۳۰ دقیقه در بن‌ماری (مدل WNE14 شرکت Memmert، آلمان) قرار داده شد و سپس ویال‌های حاوی سلول‌های لیز شده به مدت ۵ دقیقه با شدت $12000 \times g$ سانتریفوژ و مایع رویی به ویال‌های دیگر منتقل و هم حجم آن کلروفرم-ایزوامیل‌الکل با نسبت ۱:۲۴ به آن اضافه و به آرامی تکان داده شد. پس از تشکیل دو فاز مایع در ویال و برداشت لایه رویی و انتقال آن به تیوپ ۱/۵ میلی‌لیتری دیگر، ۰/۵ میکرولیتر RNAase به آن اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای 37°C در بن‌ماری قرار گرفت. بعد از ۳۰ دقیقه، ویال‌ها را برداشته و هم‌حجم آن‌ها ایزوپروپانول اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای 20°C قرار داده شده و با سانتریفوژ با شدت $12000 \times g$ ، DNA رسوب داده شد و با قرار دادن ویال‌ها در دمای اتاق، DNA خشک گردید. در پایان، DNA خشک شده در ۵۰ میکرولیتر آب دیونیزه حل گردید (۱۹). واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) در حجم ۲۵ میکرولیتر، شامل کیت مستر PCR به مقدار ۱۲/۵ میکرولیتر، پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱) به مقدار ۰/۴ میکرومولار و DNA استخراج شده به مقدار ۱ میکرولیتر (۵۰ نانوگرم) انجام گرفت. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با چرخه‌های واسرشت‌سازی اولیه در 94°C به مدت ۴ دقیقه، چرخه برای مرحله واسرشت‌سازی در 94°C به مدت ۱ دقیقه، مرحله اتصال آغازگر در دمای 55°C به مدت ۱ دقیقه، بسط در 72°C به مدت ۱ دقیقه و یک چرخه بسط نهایی در 72°C به مدت ۱۰ دقیقه توسط دستگاه ترمال سایکلر (مدل PC818 شرکت ASTEC، ژاپن) انجام شد (۲۰). محصول PCR در آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شده و با استفاده از ژل داگ (مدل InGenius3، شرکت Syngene) عکس‌برداری شد. از DNA استخراج شده استافیلوکوکوس ارئوس PTCC1112 به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد. برای کنترل منفی از آب دو بار تقطیر استفاده شد. جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس پس از تشخیص قطعی وجود ژن ترمونوکلئاز به طول تقریبی ۲۷۵ جفت باز به‌عنوان استافیلوکوکوس ارئوس در نظر گرفته شدند.

از باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از نمونه‌های عفونت ادراری، آزمایش آنتی‌بیوگرام به روش کربی-بوئر در محیط مولر هیتون آگار (شرکت Merck، آلمان) انجام شد. از دیسک‌های

حساس بودند) و چهار جدایه (۴٪) نیز به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها (فقط در برابر نیتروfurانتوئین و وانکومايسين نیمه‌حساس بودند) مقاومت نشان دادند. همچنین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش در نمودار (۱) به صورت ذیل آمده است.

جدول شماره ۲: نتایج آنتی‌بیوگرام به دست آمده از جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش.

نام آنتی‌بیوتیک	علامت اختصاری	غلظت دارو بر حسب میکروگرم	حساس (درصد)	مقاوم (درصد)	نیمه حساس (درصد)
آزولسین	AZ	۷۵	۰	۸۸	۱۲
آمپی‌سین	AM	۱۰	۱۲	۸۴	۴
پنی‌سین	P	۱۰	۴	۹۶	۰
تراسایکلین	TE	۳۰	۲۴	۴۰	۳۶
جتامایسین	GM	۱۰	۴۰	۵۲	۸
سیپروفلوکساسین	CP	۵	۳۲	۲۰	۴۸
سفری‌اکسون	CRO	۳۰	۸	۳۲	۶۰
سفکسیم	CFM	۵	۴	۹۲	۴
کلیندامایسین	CC	۲	۴	۵۶	۴۰
کوتریموکسازول	CO	۳۰	۸۴	۱۲	۴
متی‌سین	ME	۵	۴	۹۶	۰
نالدیکسیک‌اسید	NA	۳۰	۱۲	۸۴	۴
نومایسین	N	۳۰	۸	۵۶	۳۶
نیتروfurانتوئین	FM	۳۰۰	۲۸	۲۰	۵۲
وانکومايسين	V	۳۰	۰	۶۴	۳۶



نمودار (۱): میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش.

بحث

یکی از مهم‌ترین جنبه‌های پزشکی باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌باشد، لذا تعیین الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در به‌کارگیری راهکارهای درمانی منطبق بر حساسیت باکتری مفید می‌باشد. نتایج حاصل از این تحقیق، مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های بیمارستانی شهرستان مراغه را نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر مقاومت نسبت به جتتامایسین و نومایسین به ترتیب ۵۲٪ و ۵۶٪ گزارش شد که با نتایج تحقیق Ahmadi و همکاران (۲۱) در سال ۱۳۹۲ که مقاومت به هر کدام از آنتی‌بیوتیک‌های جتتامایسین و نومایسین را ۲۰٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی ندارد. همچنین با نتایج تحقیق

Hauschild و همکاران (۲۲) در سال ۲۰۰۸ که میزان مقاومت در برابر جتتامایسین را ۲۴٪ گزارش کرده بود نیز هم‌خوانی ندارد. میزان مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در *استافیلوکوکوس ارئوس* از کشوری به کشور دیگر و از سالی به سال دیگر در حال تغییر است. کشورهای ایتالیا، فرانسه، پرتغال، یونان و اسپانیا سطح بالایی از مقاومت سویه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* نسبت به آمینوگلیکوزیدها را گزارش داده‌اند (۲۳). در این مطالعه میزان مقاومت به وانکومايسين ۶۴٪ مشاهده شد که نسبت به نتایج تحقیقات قبلی، بسیار بالاتر بود. Ahmadi و همکاران (۲۱) میزان مقاومت به وانکومايسين را ۱۴٪ گزارش کردند. همچنین Gorji و همکاران (۲۴) در سال ۱۳۹۶ کمترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نسبت به وانکومايسين و به میزان ۳/۱۴٪ گزارش کردند. در این تحقیق میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سین و متی‌سین ۹۶٪ بود که با نتایج تحقیق Ahmadi و همکاران (۲۱) که میزان مقاومت نسبت به پنی‌سین و متی‌سین را به ترتیب ۹۰٪ و ۶۴٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. در مطالعه حاضر بیشترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوط به پنی‌سین و متی‌سین (۹۶٪) بود که با نتایج Mousae و همکاران (۲۵) در سال ۱۳۹۶ که بیشترین مقاومت را نسبت به پنی‌سین (۸۶٪) گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. در مطالعه حاضر میزان مقاومت به تراسایکلین ۴۰٪ مشاهده شد که با نتایج تحقیق Ahmadi و همکاران (۲۱) که میزان مقاومت ۷۶٪ را گزارش کردند، هم‌خوانی ندارد. در حالی‌که با نتایج تحقیق Sadari و همکاران (۲۶) در سال ۲۰۰۵ که میزان مقاومت را ۴۲٪ گزارش کردند، مطابقت دارد. میزان مقاومت به کلیندامایسین و کوتریموکسازول در این تحقیق به ترتیب ۵۶٪ و ۱۲٪ بدست آمد که با نتایج Akbarzadeh Khiavi و همکاران (۲۷) در سال ۱۳۸۶ که میزان مقاومت به کلیندامایسین و کوتریموکسازول را به ترتیب ۲۶٪ و ۴۴٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی ندارد. در حالی‌که با مطالعه Nourbakhsh و Momtaz (۲۸) در سال ۱۳۹۴ که مقاومت آنتی‌بیوتیکی به کلیندامایسین را ۵۹٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. همچنین با مطالعه Izanloo و همکاران (۲۹) در سال ۱۳۹۵ که میزان مقاومت به کوتریموکسازول را ۹٪ گزارش کرده بودند، مطابقت ندارد. نتایج مطالعات بدست آمده در این تحقیق در مقایسه با سایر مطالعات، نشان دهنده اختلاف در پراکندگی ژن‌های مؤثر در مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین سویه‌های مختلف *استافیلوکوکوس ارئوس* می‌باشد که این امر احتمالاً از تفاوت‌های جغرافیایی و نیز اختلاف در منشاء اکولوژیکی سویه‌های جدا شده (مواد غذایی با منشاء دامی، انسان و دام‌های مختلف) ناشی می‌شود. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل آمینوگلیکوزیدها و یا کوتریموکسازول می‌تواند کروموزومی و یا پلاسمیدی باشد. در سویه‌های چندمقاومتی ممکن است ژن مقاومت به این

همچنین به منظور جلوگیری از مقاومت دارویی پیشنهاد می‌گردد که قبل از استفاده از آن‌ها از تست آنتی‌بیوگرام استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل نمی‌شود.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله وجود ندارد.

مشارکت مؤلفان

زی و همکاران طراحی، اجراء و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

آنتی‌بیوتیک‌ها هم‌زمان بر روی پلاسمید و هم بر روی کروموزوم باشد (۳۰). تشابه زیاد در الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های به‌دست آمده در این تحقیق، می‌تواند نشان دهنده احتمالی یکی بودن این جدایه‌ها باشد و ممکن است منبع انتشار آن‌ها نیز یکی باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان دهنده مقاومت بالای جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس به آنتی‌بیوتیک‌های وانکومايسين، نالیدیکسیک اسید، آزولوسیلین، سفکسیم، کلیندامایسین و نئومايسين است. بنابراین به‌منظور جلوگیری از افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های یاد شده و نیز سایر آنتی‌بیوتیک‌های رایج، باید از تجویز بدون نسخه و استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس خودداری نمود.

References

- Hamdan Partida A, Sainz Espunes T, Bustos Martinez J. Characterization and persistence of Staphylococcus aureus strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. *J Clin Microbiol* 2010; **48**(5): 1701-1705. doi: 10.1128/JCM.01929-09.
- Holden M T, Feil E J, Lindsay J A, Peacock S J, Day N P, Enright M C, et al. Complete genomes of two clinical staphylococcus aureus strain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**(26): 9786-9791. doi: 10.1073/pnas.0402521101.
- Shittu A O, Okon K, Adesida S, Oyedara O, Witte W, Strommenger B, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiology of staphylococcus aureus in Nigera. *BMC Microbial* 2011; **11**(1): 92-99. doi: 10.1186/1471-2180-11-92.
- Laupland K B, Lyytikainen O, Sogaard M, Kennedy K J, Knudsen J D, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbial Infect* 2013; **19**(5): 465-471. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x.
- Fihn S D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; **349**(3): 259-266. doi: 10.1056/NEJMcp030027.
- De Carvalho M J, Pimenta F C, Hayashida M, Gir E, da Silva A M, Barbosa C P, et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin susceptible S. aureus in the saliva of health professionals. *Clínicas* 2009; **64**(4): 295-302. doi: 10.1590/S1807-59322009000400005.
- Espinal M A, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim S J, Reniero A, et al. Global trends in resistance to anti-tuberculosis drugs. *New Engl J Med* 2001; **344**(17): 1294-1303. doi: 10.1056/NEJM200104263441706
- Livermore D M. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; **1**: 3-10. doi: 10.1016/S0924-8579(00)00299-5.
- Mc Dougal L K, Thornberry C. The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillin's and cephalosporins. *J Clin Microbiol* 1986; **23**(5): 832-839.
- Lowy F D. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. *J Clin Invest* 2003; **111**(9): 1265-1273. doi: 10.1172/JCI18535.
- Robinson D A, Enright M C. Evolutionary models of the emergence of methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2003; **47**(12): 3926-3934. doi: 10.1128/AAC.47.12.3926-3934.2003.
- Goetghebeur M, Landry P A, Han D, Vicente C. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbial* 2007; **18**(1): 27-34. doi: 10.1155/2007/253947.
- Robinson D A, Enright M C. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect* 2004; **10**(2): 92-97. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00768.x.
- Coello R, Jimenez J, Garcia M, Arroyo P, Minguez D, Fernandez C, et al. Prospective study of infection colonization and carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**(1): 74-81. doi: 10.1007/BF02026130.

15. Assadullah S, Kakru D K, Thoker M A, Bhat F A, Hussai N, Shah A. Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA. *Indian J Med Microbiol* 2003; **21**(3): 196-198.
16. Cui L, Ma X, Sato K, Okuma K, Tenover F C, Mamizuka E M, et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2003; **41**(1): 5-14. doi: 10.1128/JCM.41.1.5-14.2003.
17. Perez-Vazquez M, Vindel A, Marcos C, Oteo J, Cuevas O, Trincado P, et al. Spread of invasive Spanish *Staphylococcus aureus* spa-type t067 associated with a high prevalence of the aminoglycoside-modifying enzyme gene ant (4')-Ia and the efflux pump genes *msrA/msrB*. *J Antimicrobial Chemother* 2009; **63**(1): 21-31. doi: 10.1093/jac/dkn430.
18. Kateete D P, Kimani C N, Katabazi F A, Okeng A, Okee M S, Nanteza A, et al. Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Ann Clin Microbial Antimicrobial* 2010; **9**(1): 23-30. doi: 10.1186/1476-0711-9-23.
19. Atashpaz S, Khani S, Barzegari A, Barar J, Vahed SZ, Azarbaijani R, et al. A robust universal method for extraction of genomic DNA from bacterial species. *Microbiologic* 2010; **79**(4): 562-566. doi: 10.1134/S0026261710040168.
20. Brakstad O G, Aasbakk K, Maeland J A. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene. *J Clin Microbiol* 1992; **30**(7): 1654-1660.
21. Ahmadi Z, Tajbakhsh E, Momtaz H. Detection of the antibiotic resistance pattern in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples obtained from patients hospitalized in Imam Reza hospital, Kermanshah. *J Microbial World* 2014; **6**(4): 299-311.
22. Hauschild T, Sacha P, Wieczorek P, Zalewska M, Kaczyńska K, Tryniszewska E. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from a University Hospital in Białystok, Poland. *Folia Histochem Cytobiologica* 2008; **46**(2): 225-228. doi: 10.2478/v10042-008-0034-3.
23. Liakopoulos A, Foka A, Vourli S, Zerva L, Tsiapara F, Protonotariou E, et al. Aminoglycoside-resistant staphylococci in Greece: prevalence and resistance mechanisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **30**(5): 701-705. doi: 10.1007/s10096-010-1132-7.
24. Gorji S, Bamzadeh Z, Momtaz H. Antibiotic resistance pattern and prevalence of *tst* gene in *Staphylococcus aureus* isolated from respiratory system infections in Isfahan. *Med j Mashhad Uni Med Sci* 2017; **60**(4): 586-596. doi: 10.22038/MJMS.2017.10185.
25. Mousae S, Fateh R, Eshaghi E, Khalifeh-Gholi M. Investigation of Antibiotic Susceptibility Pattern of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Patients Referring to Some Treatment Centers of Qom City, Iran. *Qom Univ Med Sci J* 2017; **11**(5): 98-106.
26. Sadari H, Owlia P, Shahrbanooie R. Vancomycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Arch Iranian Med* 2005; **8**(2): 100-103.
27. Akbarzadeh Khiavi T, Nahaei M, Rahmati A, Asgharzadeh M, Sadegi J. Plasmid profiles and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from nasal carriers in hemodialysis patients in Imam Khomeini hospital of Tabriz. *J Ardabil Uni Med Sci* 2007; **7**(1): 7-14.
28. Nourbakhsh F, Momtaz H. Detection of antibiotic resistance patterns in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients admitted to Isfahan hospitals during 2014-2015. *J Kashan Uni Med Sci* 2015; **19**(4): 356-363.
29. Izanloo A, Bahreini M, Sharifmoghadam M, safamanesh S, Azimian A. Evaluation of vancomycin resistance by Phenotypic and genotypic methods among *S. aureus* strains isolated from patients. *J North Khorasan Uni Med Sci (jnkums)* 2016; **8**(2): 215-224. doi: 10.18869/acadpub.jnkums.8.2.215.
30. Lacey R W. Antibiotic resistance plamids of *Staphylococcus aureus* and their clinical importance. *Bacterial Rev* 1975; **39**(1): 1-32.