دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

شماره استاندارد بین المللی: ۱۰۲۷-۷۵۹۵
شماره استاندارد آن لاین: ۱۷۳۵-۸۵۴x

هفته‌نامه

سال سی و چهارم/ شماره ۳۷۹/ هفته سوم خرداد ۱۳۹۵

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

Weekly

Vol. 34, No. 379, 3rd Week, June 2016

مقاله‌های پژوهشی

بررسی توزیع فراوانی Anti-Tissue Transglutaminase IgA در بیماران مبتلا به آلوپسی آره‌آتا ۳۸۱
فاطمه مختاری، فرحناز فاطمی نائینی، طیبه پنجه‌پور، سید محسن حسینی، محمدعلی نیلفروش‌زاده

بررسی سطح خونی الکل در مصدومین ترافیکی مراجعه کننده به دو بیمارستان منطقه‌ای تهران ۳۸۷
رامین پرویزراد

تأثیر تمرین هوازی و مصرف امگا ۳ بر سطح عامل رشد عصبی هیپوکامپ موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین ۳۹۲
راضیه نوروزی کاخکی، مرضیه ثاقب جو، علی ثقه الاسلامی

اثر عصاره‌ی هیدرو الکلی بادرنجبویه‌ی دنایی بر روی آنزیم‌های کبدی و عملکرد کلیوی خون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت ۴۰۱
حمداله دلاویز، مجید اسکندری، نسرین محمدی، بهرام محمدی، جمشید محمدی

مقاله مروری

التهاب مزمن خفیف: علل و اثرات آن ۴۰۸
فرشته اصغرزاده، رضا روزبهانی، مجید خزاعی

Original Articles

Evaluation of Anti-Tissue-Trans Glutamines IgA in Alopecia Areata 386
Fatemeh Mokhtari, Farahnaz Fatemi-Naeini, Tayebeh Panjehpour, Sayed Mohsen Hosseini, Mohammad Ali Nilforoushzadeh

Blood Alcohol Level in Victims of Motor Vehicle Accident Presented to Two Regional Hospitals in Tehran, Iran 391
Ramin Parvizrad

Effect of Aerobic Training and Omega-3 Intake on Nerve Growth Factor in the Hippocampus of Healthy Male Rats and Rats with Homocysteine Induced Alzheimer's Model 400
Raziyeh Norouzi-Kakhki, Marziyeh Saghebjoo, Ali Seghatoleslami

The Effects of Hydroalcoholic Extract of Dracocephalum Kotschyi on Biochemical Blood Parameters in Diabetic Male Rats 407
Hamdollah Delaviz, Majid Eskandari, Nasrin Mohammadi, Bahram Mohammadi, Jamshid Mohammadi

Review Article

Chronic Low-Grade Inflammation: Etiology and its Effects 421
Fereshteh Asgharzadeh, Reza Rouzbahani, Majid Khazaei

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۷۹)، هفته سوم خرداد ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر منصور شعله‌ور **سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی**

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزانگان راداندیش
E-mail: f.radandish@gmail.com
http://www.farapub.com

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، دانشکده‌ی پزشکی، کالیفرنیا، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	دکترای تخصصی بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، انستیتو سلامت و تحقیقات پزشکی، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی وآلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر مریم راداحمدی	استادیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۰- دکتر سعید عندلیب جرتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۳۱- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۲- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۵- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۶- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۷- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۸- دکتر اتیه مغیثی	استاد، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، امریکا
۳۹- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدیمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، جرجیا، آمریکا
۴۱- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
هفته نامه

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی- پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت هفته‌نامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی- پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس http://jims.mui.ac.ir قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می‌باشد. *لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است.* لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس http://jims.mui.ac.ir، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصرا از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به ساب‌میت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر ساب‌میت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.

- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتما باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.

- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.

- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.

- نویسندگان در قسمت ارسال فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.

- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.

- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تائیدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

نحوه ارایه مقاله

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می یابد.

- **مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.**

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب ـ مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری ـ مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتما از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سر دبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به‌صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱ـ مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به‌همراه مقاله ارسال شود: http://www.irct.ir

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

-ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیما برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion ,Findings ,Methods ,Background باشد.

– مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

– روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای رواسازی آن توضیح داده شود ،چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

– یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قراری‌گیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

– بحث: در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

– جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.جدول ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰و قلم متغیرهای هر ستونB Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلمTime New Roman سایز ۹ استفاده شود.

– تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود.

–تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

– در صورتی‌که دست نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتما بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

– تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

– منابع: نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [In Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

– اگر منبع مورد نظر مقاله است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) مخفف نام مجله (بر اساس Medline) (فاصله) سال انتشار (;) شماره‌ی انتشار (شماره‌ی مجله) (:) شماره‌ی صفحات. مثال:

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (;) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.). مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15th ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. p. صفحات. مثال:

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor .Family medicine. 6th ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (،) نام دانشگاه (;) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی- مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) (؛) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی cited] (;) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] [روز، ماه و سال دسترسی cited] (;) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html

- نمونه‌خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وب‌سایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه‌ها: تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارت های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارت‌های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

- هزینه انتشار:

محاسبه هزینه‌های دریافتی براساس جدول زیر می‌باشد:

نوع مقاله	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)
نامه به سردبیر	۴۰۰	–	–
گزارش مورد	۱۰۰۰	۱۰۰	۱۰۰
کوتاه	۱۰۰۰	۱۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل	۲۵۰۰	۲۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)	۳۰۰۰	۲۰۰	۱۰۰
مروری	۷۰۰۰	۲۰۰	۱۰۰

نکته: هر تصویر و نمودار معادل ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌گردد.

*** هزینه‌های ستون سوم صرفاً برای مقالاتی که هم نویسنده اول و هم نویسنده مسؤول هر دو وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IUMS) باشند، مشمول ۵۰٪ تخفیف خواهد بود.**

- ۵۰ درصد کل هزینه در ابتدا و بعد از دریافت ایمیل شروع فرآیند به عنوان (Processing fee) به منظور شروع داوری دریافت می‌گردد. این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود. فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله و پرداخت وجه فقط جهت فرآیند داوری می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌نماید. ۵۰ درصد هزینه باقیمانده در صورت پذیرش نهایی مقاله به عنوان Acceptance fee دریافت خواهد شد.

- نویسنده مسؤول می بایست وجه مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت بنام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای پرداخت از طریق بانک‌های ملت و شماره شبا ۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ به شماره شناسه ۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۲ برای پرداخت از طریق سایر بانک‌ها واریز نماید. سپس اسکن فیش واریزی را فقط از طریق سایت به دفتر مجله ارسال نماید.

نکته: درج نام نویسنده مسؤول، شماره مقاله و عنوان هزینه پرداختی (هزینه فرایند داوری یا هزینه پذیرش نهایی) در اسکن فیش پرداختی الزامی است.

- در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی مقاله تا تصمیم گیری نهایی به ۲۵-۲۰ روز تقلیل خواهد یافت. در این حالت کل هزینه به اضافه ۴۰ درصد هزینه "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند داوری اخذ خواهد شد.

حق نسخه‌برداری (Copyright): تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

- فرآیند مرور دقیق (Peer Review): تمام دست‌نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارایه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی توزیع فراوانی Anti-Tissue Transglutaminase IgA در بیماران مبتلا به آلوپسی آره‌آتا..... ۳۸۱
فاطمه مختاری، فرحناز فاطمی نائینی، طیبه پنجه‌پور، سید محسن حسینی، محمدعلی نیلفروش‌زاده

بررسی سطح خونی الکل در مصدومین ترافیکی مراجعه کننده به دو بیمارستان منطقه‌ای تهران..... ۳۸۷
رامین پرویزراد

تأثیر تمرین هوازی و مصرف امگا ۳ بر سطح عامل رشد عصبی هیپوکامپ موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین..... ۳۹۲
راضیه نوروزی کاخکی، مرضیه ثاقب جو، علی ثقه الاسلامی

اثر عصاره‌ی هیدرو الکلی بادرنجبویه‌ی دنایی بر روی آنزیم‌های کبدی و عملکرد کلیوی خون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت..... ۴۰۱
حمداله دلاویز، مجید اسکندری، نسرین محمدی، بهرام محمدی، جمشید محمدی

مقاله مروری

التهاب مزمن خفیف: علل و اثرات آن..... ۴۰۸
فرشته اصغرزاده، رضا روزبهانی، مجید خزاعی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۷۹/هفته‌ی سوم خرداد ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۹/۳۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۲

بررسی توزیع فراوانی Anti-Tissue Transglutaminase IgA در بیماران مبتلا به آلوپسی آره‌آتا

فاطمه مختاری[۱]، فرحناز فاطمی نائینی[۲]، طیبه پنجه‌پور[۳]، سید محسن حسینی[۴]، محمدعلی نیلفروش‌زاده[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آلوپسی آره‌آتا (AA یا Alopecia areata) یک بیماری شایع و بدون علامت است که با ریزش سریع مو در یک منطقه مشخص می‌شود. علت آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. بعضی مطالعات ارتباط بین AA و سلیاک را نشان داده‌اند. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی سطح Anti-tissue transglutaminase IgA (Anti-tTg IgA) در بیماران مبتلا به AA با گروه شاهد بود.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی بود که گروه مورد آن بیماران مبتلا به AA بودند. در هر گروه، ۳۵ نفر وارد شدند. سپس آزمایش Anti-tTg IgA برای هر دو گروه انجام شد. جواب به صورت مثبت/منفی گزارش گردید. در پایان، توزیع فراوانی این اتوآنتی‌بادی در گروه‌ها با هم مقایسه شد.

یافته‌ها: بر حسب آزمون χ^2 برای جنس و آزمون t برای سن، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر جنس (P = ۰/۱۵۱) و سن (P = ۰/۶۲۱) مشاهده نشد. در گروه مورد، Anti-tTg IgA تنها در یک فرد (۲/۸ درصد) مثبت بود. در گروه شاهد، هیچ یک از افراد از نظر این آنتی‌بادی مثبت نبودند. بر حسب آزمون χ^2، بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P = ۰/۳۱۴). شایع‌ترین فرم AA (۸۸/۶ درصد) Patchy و شایع‌ترین نوع درگیری ناخن در گروه مورد، Pitting بود. ۱۷/۱ درصد گروه مورد، سابقه‌ی خانوادگی AA داشتند.

نتیجه‌گیری: توزیع فراوانی Anti-tTg IgA در بیماران مبتلا به AA نسبت به جمعیت طبیعی جامعه‌ی اصفهان بالاتر نمی‌باشد. از این رو، پیشنهاد می‌شود اتوآنتی‌بادی‌های دیگر سلیاک نظیر Anti-gliadin IgA و Anti-gliadin IgG نیز در این بیماران مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: توزیع فراوانی، اتوآنتی‌بادی، آلوپسی‌آره‌آتا، سلیاک

ارجاع: مختاری فاطمه، فاطمی نائینی فرحناز، پنجه‌پور طیبه، حسینی سید محسن، نیلفروش‌زاده محمدعلی. **بررسی توزیع فراوانی Anti-Tissue Transglutaminase IgA در بیماران مبتلا به آلوپسی آره‌آتا.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۳۸۶-۳۸۱

مقدمه

آلوپسی‌آره‌آتا (AA یا Alopecia areata)، یک بیماری التهابی مزمن و از شایع‌ترین علل ریزش موی بدون اسکار است، که به صورت Patchy یا منتشر، دیده می‌شود (۶-۱).

این بیماری، نوعی ریزش موی کامل و ناگهانی در یک منطقه‌ی مشخص و اغلب به صورت گرد می‌باشد. علایم بالینی از نقاط کوچکی که به سختی دیده می‌شوند و اغلب خودبه‌خود برمی‌گردند تا فرم‌های طولانی مدت ریزش مو که همچنین می‌تواند کل بدن را تحت تأثیر قرار دهد، متفاوت می‌باشد (۲). ریزش مو، به فقدان موهای سر و یا بدن به علل مختلف و با فنوتیپ‌های مختلف اشاره دارد. آلوپسی، می‌تواند به عنوان یک یافته‌ی اولیه و یا یافته‌ای ثانویه به سایر بیماری‌ها باشد (۱).

شانس ابتلا به این بیماری در طول زندگی، ۲ درصد است و زنان و مردان از هر نژادی به طور یکسان تحت تأثیر آن قرار می‌گیرند (۱). شیوع این بیماری، ۰/۲-۰/۱ درصد و خطر ابتلا به آن در طول عمر ۲ درصد است. AA هم کودکان و هم بزرگسالان را درگیر می‌کند، اما در سنین زیر ۳۰ سال از شیوع بیشتری برخوردار است؛ به طوری که در یک مطالعه، بیش از ۶۶ درصد موارد AA زیر ۳۰ سال رخ داده و

۱- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: طیبه پنجه‌پور
Email: tpp1989@gmail.com

تنها ۲۰ درصد در سنین بالای ۴۰ سال واقع شده بود (۳-۱).

این بیماری، تحت تأثیر عوامل ژنتیک و همچنین عوامل برانگیزنده‌ای همچون استرس قرار دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که AA می‌تواند با اختلالات اضطرابی، افسردگی و ترس از جامعه همراه باشد و شیوع این اختلالات به طور معنی‌داری در این گونه افراد بالا و معنی‌دار است (۳).

مو به ویژه موی سر، بیش از آن که اهمیت بیولوژیک داشته باشد، دارای اهمیت سایکولوژیک و اجتماعی است. موی سر، می‌تواند یک مشخصه‌ی اجتماعی از جنس، سن، ارزش‌ها و حتی عضویت‌های گروهی باشد. فراتر از معنای اجتماعی، مو نقش مهمی در هویت و تصور فرد از بدن خود دارد (۳). موی سر، همچنین نقش مهمی در جذابیت فیزیکی دارد و عامل مهمی در روابط بین فردی محسوب می‌شود.

مشخصه‌ی AA شروع ناگهانی ریزش مو در یک یا چند منطقه، به طور عمومی سر و گاهی در سایر نقاط پوشیده از مو است که می‌تواند به صورت Patchy، Totalis (ریزش کل موهای سر)، Universalis (ریزش کل موهای بدن) و Ophiasis (ریزش موی اطراف اسکالپ) باشد. از این میان، فرم Patchy از شیوع بیشتری برخوردار است (۴، ۱).

۶۶-۷ درصد مبتلایان به AA، درگیری ناخن نیز به همراه دارند که شایع‌ترین فرم درگیری، Pitting است (۸-۷). علت اصلی بیماری به طور کامل شناخته نشده است، اما اغلب بر این اتفاق نظر دارند که AA یک اختلال خود ایمنی است و همراهی آن با سایر بیماری‌های خودایمنی، شاهدی بر این مدعا می‌باشد (۴، ۱).

در مطالعات انجام شده، AA به طور شایع با سایر بیماری‌های خودایمن، نظیر تیروئیدیت هاشیموتو (Hashimoto's thyroiditis)، ویتیلیگو (Vitiligo)، دیابت ملیتوس، لیکن پلان (Lichen planus) و در معدودی از گزارش‌ها سلیاک (انتروپاتی حساس به گلوتن) دیده می‌شود (۱۰-۹). بیماری سلیاک، به اختلال روده‌ی باریک گفته می‌شود که مشخصه‌ی آن التهاب مخاط، آتروفی پرزها و هایپرپلازی کریپت‌ها است که ثانویه به رژیم غذایی حاوی گلوتن است و پس از قطع دریافت گلوتن در رژیم غذایی، بهبود می‌یابد (۱۱). جهت تشخیص سلیاک، ابتدا انجام آزمایش‌های سرولوژیک توصیه می‌شود. یکی از حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین آزمایش‌های موجود، آنتی‌ترانس‌گلوتامیناز بافتی IgA (Anti-tissue transglutaminase IgA یا Anti-tTg IgA) است. آنتی‌گلیادین IgA (Anti-gliadin IgA) و آنتی‌گلیادین IgG (Anti-gliadin IgG) نیز از دیگر آزمایش‌های سرولوژیک تشخیصی این بیماری محسوب می‌شوند (۱۲). درمان توصیه شده در این بیماری، رژیم غذایی فاقد گلوتن است (۱۳).

بیماران مبتلا به AA، خطر بالاتری از ابتلا به سلیاک دارند و شیوع آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین در بیماران مبتلا به AA را در حد ۱ به ۱۱۶ برآورد کرده‌اند. در حالی که مطالعه‌ی دیگری، سطح آنتی‌گلیادین را در افراد مبتلا به AA در حد ۱۸ به ۱۰۰ گزارش نموده است (۱۵-۱۴). AA از آن روی که در کودکان و جوانان شیوع بیشتری دارد، می‌تواند برکیفیت زندگی و اعتماد به نفس بیمار به شدت اثر بگذارد. با توجه به این که AA می‌تواند تنها تظاهری از یک بیماری زمینه‌ای مانند سلیاک باشد (۱۰)، زمانی می‌توان در درمان این بیماری موفق بود که علت زمینه‌ای مشخص شود. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی توزیع فراوانی Anti-tTg IgA در بیماران مبتلا به AA با گروه شاهد بود.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی بود که جامعه‌ی مورد بررسی آن بیماران مبتلا به AA مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بودند. تعداد ۳۵ نمونه به روش آسان از نمونه‌های در دسترس انتخاب شدند تا جهت مقایسه‌ی توزیع فراوانی Anti-tTg IgA در بیماران مبتلا به AA با گروه شاهد وارد مطالعه شوند. ابتدا برای تعداد ۳۵ نمونه نوع AA مشخص گردید. سپس اطلاعات دیگر نظیر سن، جنس، نوع AA، درگیری ناخن و سابقه‌ی خانوادگی (درجه‌ی اول) از نظر ابتلا به AA، در پرسش‌نامه‌ای جمع‌آوری شد.

سپس، به طور تصادفی، ۳۵ نفر از افراد سالم غیر مبتلا به AA، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. به منظور رعایت اصول اخلاقی، پس از توضیح در خصوص چگونگی فرایند کار، رضایت‌نامه‌ی آگاهانه کتبی از افراد اخذ شد. معیارهای ورود افراد به گروه مورد، شامل همه‌ی مبتلایان به AA بود و معیارهای ورود افراد به گروه شاهد، شامل همه‌ی افراد سالم از نظر AA و بدون سابقه‌ی قبلی و فامیلی AA بود که سابقه‌ی ابتلا به سلیاک نداشتند. همچنین، سابقه‌ی هیچ بیماری خودایمن دیگری نظیر ویتیلیگو، هایپوتیروئیدی هاشیموتو و ... را نیز نداشتند.

معیارهای خروج شامل افراد مبتلا به AA تحت درمان با رژیم بدون گلوتن، خانم‌های باردار و شیرده وا افرادی بود که تمایل به ادامه‌ی همکاری با مطالعه نداشتند.

در مرحله‌ی بعد، افراد هر دو گروه جهت انجام آزمایش Anti-tTg IgA به آزمایشگاهی معتبر ارجاع شدند. محدوده‌ی طبیعی با توجه به استانداردهای آزمایشگاه تعریف شد و جواب‌ها در نهایت به صورت مثبت و منفی گزارش گردید. آزمایش مربوط به هر دو گروه به روش Enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA) با استفاده از کیت‌های تخصصی Binding site انگلستان اندازه‌گیری شد.

در نهایت، اطلاعات به دست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) ثبت شد و بر اساس آزمون‌های t، χ^2 و آزمون Fisher's exact مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین سنی گروه مورد ۷/۱۰ ± ۲۸/۱۱ سال و گروه شاهد ۷/۲۰ ± ۲۷/۶۰ سال بود که بر حسب آزمون t، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن مشاهده نشد (P = ۰/۶۲۱). همچنین، بر اساس بر حسب آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر جنس مشاهده نشد (P = ۰/۱۵۱) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سن گروه‌های شرکت کننده و فراوانی و درصد گروه‌های شرکت کننده بر حسب جنس

گروه‌ها	سن (میانگین ± انحراف معیار)	جنس	
		مذکر تعداد (درصد)	مؤنث تعداد (درصد)
مورد	۷/۱۰ ± ۲۸/۱۱	۲۰ (۵۸/۸)	۱۵ (۴۱/۷)
شاهد	۷/۲۰ ± ۲۷/۶۰	۱۴ (۴۱/۲)	۲۱ (۵۸/۳)
مقدار P	۰/۶۲۱	۰/۱۵۱	

در گروه مورد، فراوانی و درصد انواع AA مورد بررسی قرار گرفت که بر این اساس، بیشترین نوع AA فرم Patchy با فراوانی ۸۸/۶ درصد بود (جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی و درصد انواع آلوپسی آره‌آتا در نمونه‌های مورد

نوع آلوپسی آره‌آتا	فراوانی (درصد)
Patchy	۳۱ (۸۸/۶)
Totails	۳ (۸/۶)
Universalis	۱ (۲/۸)
کل	۳۵ (۱۰۰)

در گروه مورد، درگیری ناخن نیز بررسی شد که ۸۸/۵ درصد از افراد مبتلا به AA درگیری ناخن نداشتند، اما درگیری ناخن از نوع Pitting با ۵/۷ درصد دارای بیشترین فراوانی بود (جدول ۳).

جدول ۳. فراوانی و درصد انواع درگیری ناخن‌ها در نمونه‌های مورد

درگیری ناخن	فراوانی (درصد)
بدون درگیری ناخن	۳۱ (۸۸/۵)
Pitting	۲ (۵/۷)
Ridging	۱ (۲/۹)
Onycholysis	۱ (۲/۹)
کل	۳۵ (۱۰۰)

گروه مورد از نظر سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به AA مورد بررسی قرار گرفتند و ۱۷/۱ درصد افراد، سابقه‌ی خانوادگی مثبت در ابتلا به AA داشتند (جدول ۴).

جدول ۴. فراوانی و درصد بررسی سابقه‌ی خانوادگی آلوپسی آره‌آتا در نمونه‌های مورد بررسی در مطالعه

سابقه‌ی خانوادگی آلوپسی آره‌آتا	فراوانی (درصد)
دارد	۶ (۱۷/۱)
ندارد	۲۹ (۸۲/۹)
کل	۳۵ (۱۰۰)

از میان ۳۵ نفر بیمار انتخاب شده، یک نفر (۲/۸ درصد) دارای Anti-tTg IgA مثبت بود. در گروه شاهد، هیچ یک از افراد از نظر Anti-tTg IgA مثبت نبودند. بر این اساس، بر حسب آزمون χ^2، هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد و شاهد از نظر این آنتی‌بادی مشاهده نشد (P = ۰/۳۱۴) (جدول ۵).

بحث

در مطالعات اخیر، وجود رابطه میان ابتلا به بیماری سلیاک و AA مطرح شده است. Volta و همکاران، شیوع آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین در مبتلایان به AA را در حد ۱ به ۱۱۶ برآورد کرده است که در حدود ۲/۵ برابر شیوع آین آنتی‌بادی در افراد طبیعی است (۱۴).

جدول ۵. فراوانی و درصد گروه‌های شرکت کننده بر حسب مثبت یا منفی بودن Anti-tissue transglutaminase IgA

		گروه‌ها		کل	مقدار P
		مورد	شاهد		
Anti-tissue transglutaminase IgA	+	۱ (۲/۸)	۰	۱	۰/۳۱۴
	–	۳۴ (۹۷/۲)	۳۵ (۱۰۰)	۶۹	
کل		۳۵ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	۷۰	

حلاجی و همکاران بیان می‌کنند که از بین ۵۰ بیمار گروه مورد، ۹ نفر (۱۸ درصد) آنتی‌بادی گلیادین مثبت و ۴۱ بیمار (۸۲ درصد) آنتی‌بادی منفی بودند و این در حالی بود که در گروه شاهد، از بین ۵۰ نفر تنها ۱ نفر آنتی‌بادی مثبت داشت؛ از این رو، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی به دست آمد. حلاجی و همکاران، شیوع آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین را در بیماران مبتلا به AA در حدود ۱۸ به ۱۰۰ برآورد کرده‌اند (۱۵)، اما نتایج حاصل از این مطالعه، نشان داد که در جمعیت مورد نظر، تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر اتوآنتی‌بادی سلیاک (Anti-tTg IgA) وجود نداشت. این تفاوت، می‌تواند به این علت باشد که در مطالعات قبلی، آنتی‌گلیادین مورد بررسی قرار گرفته است، اما در مطالعه‌ی حاضر، آنتی‌بادی دیگری بررسی شده است.

در مطالعه‌ی حلاجی و همکاران، گزارش شده است که محدوده‌ی سنی بیماران مورد بررسی ۵۰-۲/۵ سال با میانگین ۲۴/۶ سال بود (۱۵)، که نسبت به مطالعه‌ی حاضر مشابهت‌هایی را نمایش می‌دهد. این بیماری در هر سنی ممکن است ایجاد شود، اما در سنین زیر ۳۰ سال، از شیوع بیشتری برخوردار است؛ به طوری که در یک مطالعه، بیش از ۶۶ درصد موارد AA زیر ۳۰ سال رخ داده و تنها ۲ درصد در سنین بالای ۴۰ سال بروز یافته است (۲-۱). در مطالعه‌ی صیرفی و همکاران نیز ۵۴ درصد نمونه‌های مورد بررسی در سنین کمتر از ۲۰ سال بودند (۴).

در مطالعات انجام شده (۱۶، ۴، ۱)، شیوع AA در زن و مرد به یک میزان است و تمایل جنسیتی ندارد. در مطالعه‌ی حاضر نیز تفاوت معنی‌داری از لحاظ جنس بین گروه‌ها مشاهده نشد.

در این مطالعه، شایع‌ترین فرم ابتلا به AA در نمونه‌های مورد، نوع Patchy بود. در مطالعه‌ی حلاجی و همکاران نیز بیشترین فراوانی مربوط به فرم Patchy بود که از این لحاظ هر دو مطالعه مطابقت دارند (۱۵).

میزان شیوع درگیری ناخن در AA در مطالعات مختلف بازه‌ی وسیعی داشته و بین ۶۶-۷ درصد برآورد شده است که شایع ترین فرم آن Pitting بوده است (۱۵). حلاجی و همکاران شیوع درگیری ناخن را ۸ درصد برآورد کرده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر نمونه‌های مورد بررسی در گروه مورد، درگیری ناخن نداشتند، اما فرم Pitting بیشترین فرم درگیری ناخن بوده است.

در مطالعه‌ی صیرفی و همکاران گزارش شد که ۷۲ درصد بیماران مورد بررسی، تغییرات ناخن داشتند که شایع ترین آن مشابه مطالعه‌ی حاضر نوع Pitting بود (۴).

برخی معتقد هستند که AA ممکن است به ارث برسد. در برخی از مطالعات، فراوانی سابقه‌ی خانوادگی مثبت ۲۷-۳ درصد گزارش شده است (۴). شیوع درگیری خانوادگی در مطالعه‌ای دیگر، بین ۲۲-۱۴ درصد تخمین زده شده است که با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که توزیع فراوانی Anti-tTg IgA، در بیماران مبتلا به AA نسبت به جمعیت طبیعی جامعه‌ی اصفهان بالاتر نیست. از این رو، پیشنهاد می‌گردد اتوآنتی‌بادی‌های دیگر سلیاک همچون آنتی‌گلیادین IgA و آنتی‌گلیادین IgG نیز در این بیماران بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی متعلق به طیبه پنجه‌پور است که به شماره‌ی ۳۹۳۲۳۲ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

1. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. N Engl J Med 2012; 366(16): 1515-25.
2. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. Mayo Clin Proc 1995; 70(7): 628-33.
3. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4): 549-66.
4. Seirafi H, Ehsani A, Hosseini MS, Samavati B, Gholamali F, Noormohammadpour P. Comparison of thyroid function tests in alopecia totalis and universalis with control group. Tehran Univ Med J 2013; 71(4): 238-43.
5. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. BMC Dermatol 2005; 5: 11.
6. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. Clin Exp Dermatol 2002; 27(5): 405-9.
7. Brenner W, Diem E, Gschnait F. Coincidence of vitiligo, alopecia areata, onychodystrophy, localized scleroderma and lichen planus. Dermatologica 1979; 159(4): 356-60.
8. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2010; 62(2): 177-88, quiz.
9. Chow S, Rizzo C, Ravitskiy L, Sinha AA. The role of

T cells in cutaneous autoimmune disease. Autoimmunity 2005; 38(4): 303-17.
10. El Gayyar MA, Helmy MI, Abdelhafez A, Omran NA, Amer ER. Evaluation of thyroid hormone abnormalities and thyroid autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and alopecia areata egyptian patients. Asian J Dermatol 2011; 3: 1-12.
11. Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. Gastroenterology 1995; 109(4): 1333-7.
12. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. Celiac disease. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2004; (104): 1-6.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 2004. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. [Online]. [cited 2011 Mar 11]; Available from: https://consensus.nih.gov/2004/2004celiacdisease118html.htm.
14. Volta U, Bardazzi F, Zauli D, de Franceschi L, Tosti A, Molinaro N, et al. Serological screening for coeliac disease in vitiligo and alopecia areata. Br J Dermatol 1997; 136(5): 801-2.
15. Hallaji Z, Akhyani M, Ehsani AH, Noormohammadpour P, Gholamali F, Bagheri M, et al. Prevalence of anti-gliadin antibody in patients with alopecia areata: a case-control study. Tehran Univ Med J 2011; 68(12): 738-42.
16. Olsen EA. Investigative guidelines for alopecia areata. Dermatol Ther 2011; 24(3): 311-9.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 34, No. 379, 3rd Week, June 2016

Received: 21.12.2015

Accepted: 21.04.2016

Evaluation of Anti-Tissue-Trans Glutamines IgA in Alopecia Areata

Fatemeh Mokhtari[1], Farahnaz Fatemi-Naeini[2], Tayebeh Panjehpour[3], Sayed Mohsen Hosseini[4], Mohammad Ali Nilforoushzadeh[5]

Original Article

Abstract

Background: Alopecia areata (AA) is a common and asymptomatic disease which is characterized by rapid loss of hair in an area. Etiology of the disease is not fully understood. Several studies declare relationship between AA and celiac disease. This study aimed at evaluating the frequency distribution of celiac autoantibodies in patients with AA comparing to the control group.

Methods: This study is a case-control study. 35 subjects entered in each group. Anti-tissue-trans-glutaminase IgA (Anti-tTg IgA) were tested in all subjects. And the result was reported as positive/negative. Finally the frequency distribution of these autoantibodies were compared between two groups.

Findings: There was no significant difference between two groups based on gender and sex (P = 0.151) and (P = 0.621) respectively, via chi-square test analysis. Anti-tTg IgA was positive in one person (2.8%) In the case group. No one was positive in the control group, and therefor there is no significant difference between two groups (P = 0.314) based on chi-square test. In the case group the most common form of AA was patchy, and the most common nail involvement was Pitting. 17/1% of patients had positive family history of AA.

Conclusion: The study shows the frequency distribution of one of the celiac autoantibodies in patients with alopecia areata is not higher than normal population of the community of Isfahan. Therefore screening other autoantibodies such as Anti-Gliadin IgA and Anti-Gliadin IgG in these patients are recommended.

Keywords: Frequency distribution, Autoantibodies, Alopecia areata, Celiac

Citation: Mokhtari F, Fatemi-Naeini F, Panjehpour T, Hosseini SM, Nilforoushzadeh MA. **Evaluation of Anti-Tissue-Trans Glutamines IgA in Alopecia Areata.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 381-6.

1- Assistant Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Student Of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Biostatics and Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5-Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Tayebeh Panjehpour, Email: tpp1989@gmail.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۷۹/هفته‌ی سوم خرداد ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۰

بررسی سطح خونی الکل در مصدومین ترافیکی مراجعه کننده به دو بیمارستان منطقه‌ای تهران

رامین پرویزراد[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: حوادث ترافیکی مرتبط با الکل، هر ساله موجب هزاران مورد مرگ و آسیب‌های شدید در سراسر دنیا می‌گردد. در جوامع غربی، حوادث ترافیکی قاتل شماره‌ی یک افراد ۳۴-۵ ساله می‌باشد و الکل، در ۴۵ درصد تصادفات مرگبار دخالت دارد. شناسایی الکلیسم یا صدمات مرتبط با الکل در مصدومین ترافیکی، به طور نظری می‌تواند به پیش‌گیری از مشکلات مرتبط با الکل کمک نماید. در این مطالعه، سطح خونی الکل در مصدومین ترافیکی مراجعه کننده به دو بیمارستان ارجاعی ترومای تهران اندازه‌گیری شد.

روش‌ها: در ۴ شیفت ۱۲ ساعته در هر هفته (که براساس جدول اعداد تصادفی معین گردید)، نمونه‌گیری تا سقف ۲۰۰ مصدوم بالغ مراجعه کننده طی ۴ ساعت بعد از وقوع حادثه انجام شد و نمونه‌ها در آزمایشگاه مرجع از نظر وجود و میزان سطح خونی الکل مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از مجموع ۲۰۰ مصدوم تحت مطالعه، ۱۷۴ نفر مرد و ۲۶ نفر زن بودند. سطح خونی الکل در ۱۹ نفر (۱۸ مرد و یک زن) مثبت بود. میانگین ± انحراف معیار سطح خونی الکل در این افراد، ۲۵/۳ ± ۲۹/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میانگین ± انحراف معیار فاصله‌ی زمانی بین تصادف تا اخذ نمونه ۵۱/۹ ± ۸۵/۵ دقیقه بود.

نتیجه‌گیری: در مقایسه با مطالعات مشابه خارجی، شیوع سطح خونی الکل مثبت در این مطالعه پایین‌تر بود که احتمال می‌رود به دلیل تقیدات مذهبی و محدودیت‌های شدیدتر قانونی باشد.

واژگان کلیدی: سطح خونی الکل، اتانول، تصادفات

ارجاع: پرویزراد رامین. **بررسی سطح خونی الکل در مصدومین ترافیکی مراجعه کننده به دو بیمارستان منطقه‌ای تهران.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۳۹۱-۳۸۷

مقدمه

حوادث ترافیکی مرتبط با الکل، هر ساله موجب هزاران مورد مرگ و آسیب‌های شدید می‌گردد (۱). حوادث ترافیکی، قاتل شماره‌ی ۱ افراد ۳۴-۵ ساله می‌باشد (۲) و الکل در ۴۵ درصد تصادفات مرگبار دخالت دارد (۳).

اگر چه خطرات رانندگی تحت تأثیر الکل به خوبی روشن شده و به آگاهی مردم رسانده شده است، رانندگی حین مستی، شایع‌ترین علت منجر به مرگ در بزرگراه‌های ایالات متحده محسوب می‌شود (۴، ۲).

در ایالات متحده، حدود یک سوم رانندگانی که سالانه به دلیل رانندگی حین مستی دستگیر می‌شوند، عمل خود را تکرار می‌نمایند (۵).

در سال ۲۰۱۳، ۳۱ درصد رانندگان دخیل در حوادث مرگبار داخلی دارای سطح خونی الکل بیشتر یا مساوی ۰/۰۸ گرم در دسی‌لیتر بودند (۷-۶).

حوادث ایجاد شده به دلیل مصرف الکل نسبت به حوادث بدون دخالت الکل، با احتمال بیشتری منجر به آسیب و مرگ می‌شود (۸). افرادی که بعد از نوشیدن الکل رانندگی می‌کنند یا مسافر چنین رانندگانی هستند، بیشتر در معرض حوادث ترافیکی هستند (۹).

الکل در حدود ۸۰ درصد حوادث ترافیکی مرگباری که در ساعات ۸ شب تا ۴ صبح رخ می‌دهد، نقش دارد (۱۰).

خوشبختانه، به دلیل تقیدات مذهبی در کشورمان، می‌توان ادعا نمود که دخالت عامل استفاده از الکل در تصادفات رانندگی به مراتب کمتر از جوامع غربی است؛ اما مطالعه‌ای که به طور خاص در این زمینه انجام شده باشد، یافت نگردید.

۱- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: رامین پرویزراد
Email: r.parvizrad@arakmu.ac.ir

شناسایی الکلیسم یا صدمات مرتبط با مصرف الکل در مصدومین ترافیکی، به طور تئوری می‌تواند به پیش‌گیری از مشکلات مرتبط با الکل کمک نماید. در این مطالعه، سطح خونی الکل در مصدومین ترافیکی ارجاعی به دو بیمارستان تهران اندازه‌گیری گردید.

روش‌ها

جامعه‌ی مورد پژوهش شامل مصدومین ترافیکی دارای معیارهای ورود (مصدوم ترافیکی (راننده یا عابر) ۶۰-۱۸ ساله، حداکثر فاصله‌ی زمانی ۴ ساعته تا حادثه، درخواست آزمایش خون توسط پزشک معالج به هر دلیل) مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان‌های رسول اکرم (ص) و شهدای هفتم تیر تهران بود. به این ترتیب، از ابتدای اردیبهشت تا ۱۵ تیرماه ۱۳۸۸ در ۴ شیفت ۱۲ ساعته در هر هفته (که بر اساس جدول اعداد تصادفی معین گردید)، نمونه‌گیری تا سقف ۲۰۰ نفر (با در نظر گرفتن P = ۰/۰۱۰ و d = ۰/۰۱۴)، مطابق دستور پزشک برای انجام آزمایش‌های لازم، انجام شد و نمونه‌ها طی نمونه گیری آماده در دسترس، از نظر وجود و میزان سطح خونی الکل مورد بررسی قرار گرفتند.

مشخصات مربوط به مصدومین ترافیکی مراجعه کننده، بر اساس شرح حال وارد فرم اطلاعاتی شد و سپس، نمونه بعد از کدگذاری به آزمایشگاه مرجع (آزمایشگاه سازمان پزشکی قانونی تهران) ارسال شد. جهت انجام آزمایش سطح خونی الکل، از دستگاه Agilent GC 6850 (5301 Stevens Creek Blvd, Santa Clara, CA 95051, USA) استفاده گردید. معیار مثبت بودن (با توجه به تولرانس دستگاه)، نتایج بیشتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (معادل ۰/۰۰۵ درصد) در نظر گرفته شد.

سطح خونی الکل (BAC یا BAL)، مقدار الکل موجود در خون فرد بر حسب گرم در دسی‌لیتر است (یعنی سطح خونی ۰/۱ درصد برابر ۰/۱ گرم الکل در ۱۰۰ میلی‌لیتر خون یا ۱۰۰ میلی‌گرم الکل در دسی‌لیتر خون می‌باشد). بعد از اخذ نتایج از طریق فرم اطلاعاتی، آمار توصیفی متغیرهای مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استخراج شد.

یافته‌ها

از ۲۰۰ مصدوم مورد مطالعه، ۱۷۴ نفر (۸۷ درصد) مرد و ۲۶ نفر (۱۳ درصد) زن بودند. ۱۳۷ نفر (۶۸/۵ درصد) از جمعیت مورد مطالعه در گروه سنی جوان (۳۵-۱۸ سال) و ۶۳ نفر (۲۱/۵ درصد) در گروه سنی میانسال (۶۰-۳۶ سال) قرار داشتند. ۱۶۳ نفر (۸۱/۵ درصد) از مصدومین مورد مطالعه راننده و ۳۷ نفر (۱۹/۵ درصد) عابر بودند. آسیب شدید (GCS بدو ورود کمتر از ۱۳، نیاز به انتوباسیون در ساعت اول، نیاز به Chest tube در ساعت اول، تصمیم انتقال به اتاق عمل در ۶ ساعت اول، تصمیم به لاپاراتومی اورژانس، تصمیم به کرانیوتومی اورژانس، وجود دو (یا بیشتر) شکستگی در استخوان‌های بلند، وجود شکستگی ناپایدار لگن استخوانی، وجود شکستگی ناپایدار مهره) در ۳۳ نفر (۱۶/۵ درصد) از جمعیت مورد مطالعه وجود داشت.

در این مطالعه، فراوانی مثبت بودن سطح خونی الکل در کل جمعیت مورد بررسی، ۱۹ نفر (۹/۵ درصد) بود. این میزان در جمعیت مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان رسول اکرم (ص)، ۶ نفر (۱۴/۲ درصد) و در مراجعین به اورژانس شهدای هفتم تیر ۱۳ نفر (۸/۲ درصد) بود. در این مطالعه، تمام مصدومین با سطح خونی مثبت، راننده بودند.

از مجموع ۱۹ نفر با آزمایش مثبت، ۱۴ نفر (۷۳/۶ درصد) در گروه سنی جوان و ۵ نفر (۲۶/۴ درصد) در گروه سنی میانسال قرار داشتند. فراوانی مردان در افراد با آزمایش مثبت، ۱۸ نفر (۹۴/۷ درصد) بود.

میانگین سطح خونی الکل در افراد با آزمایش مثبت، برابر ۲۵/۳ ± ۲۹/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (بیشینه: ۱۰۲، کمینه: ۶ و میانه: ۲۲) بود. این میزان در جمعیت مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان رسول اکرم (ص)، ۲۴/۶ ± ۲۸/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در مراجعین به اورژانس شهدای هفتم تیر ۲۶/۶ ± ۲۹/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

در مصدومین با سطح مثبت الکل، میانگین سطح خونی الکل در مصدومین با آسیب خفیف برابر ۲۰/۳ ± ۲۵/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (بیشینه: ۷۶، کمینه: ۶ و میانه: ۱۴) و در مصدومین با آسیب شدید برابر ۴۶/۶ ± ۴۸/۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (بیشینه: ۱۰۲، کمینه: ۱۵ و میانه: ۲۳) بود.

بحث

در این مطالعه، میانگین سطح خونی الکل در افراد با آزمایش مثبت، ۲۹/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (برابر ۰/۰۲۹ درصد) و فراوانی مثبت بودن سطح خونی الکل در کل جمعیت مورد بررسی، ۹/۵ درصد بود.

فراوانی نسبی مثبت بودن سطح خونی الکل و میانگین سطح خونی الکل در مطالعه‌ی حاضر نسبت به مقادیر منتشر شده در جوامع دیگر (۲۱، ۲۰-۱۱، ۲) به طور قابل توجهی کمتر بود. فراوانی نسبی مثبت بودن سطح خونی الکل و میانگین سطح خونی الکل در مطالعات انجام شده در جوامع دیگر، به طور خلاصه در جدول ۱ آمده است.

در این مطالعه، ۱۷۴ نفر (۸۷ درصد) از افراد مورد مطالعه مرد و ۲۶ نفر (۱۳ درصد) زن بودند که با توجه به تعلق ۸۰ درصدی گواهینامه‌های رانندگی به مردان (۲۲)، فراوانی ۸۱/۵ درصدی رانندگان در جمعیت مورد مطالعه، فراوانی ۲۹ درصدی رانندگان

جدول ۱. فراوانی نسبی مثبت بودن سطح خونی الکل و میانگین سطح خونی الکل در مطالعات انجام شده در جوامع دیگر

نام نویسنده (گان)	جمعیت مورد مطالعه	نتایج
Cydulka و همکاران (۲)	۲۱۱ راننده با سن بیشتر از ۱۶ سال	۷۰ نفر (۳۳ درصد) دارای سطح خونی الکل ۰/۱ درصد یا بیشتر (میانگین ۰/۲۴)
Holubowycz و همکاران (۱۱)	۲۹۶۲ فرد بالغ مورد مطالعه (شامل رانندگان و مسافران)	سطح خونی الکل ≤ ۰/۰۸ درصد در ۳۸ درصد فوت شدگان، ۳۰ درصد رانندگان مجروح شده، ۳۲ درصد مسافران مجروح شده و ۲۸ درصد موتور سواران مرد مجروح شده وجود داشت.
Ahlm و Eriksson (۱۲)	۴۲۰ فرد متوفی در حوادث ترافیکی	۲۰ درصد رانندگان و ۲۰ درصد مسافران تحت تأثیر الکل بودند.
Walsh و همکاران (۱۳)	۳۲۲ مصدوم ترافیکی	۲۵/۷ درصد دارای سطح خونی الکل مثبت بودند.
Sun و همکاران (۱۴)	۴۰ موتور سوار و ۳۴۰ راننده‌ی سایر وسایل نقلیه موتوری	۱۳ نفر (۳۳ درصد) از موتور سواران و ۱۱۷ نفر (۳۴ درصد) از گروه دوم دارای سطح خونی الکل مثبت بودند که میانگین سطح الکل در گروه موتور سوار، ۰/۱۲ درصد و در گروه دوم، ۰/۱۸ درصد بود.
Shih و همکاران (۱۵)	۹۲۳ مصدوم ترافیکی مصرف کننده‌ی الکل	۴۲۱ نفر (۴۵ درصد) دارای سطح خونی الکل ≤ ۰/۵ درصد بودند.
McLellan و همکاران (۱۶)	۳۳۳ راننده	۱۲۸ مورد (۳۸/۴ درصد) دارای سطح خونی الکل مثبت (با میانگین ۰/۱۴ درصد) بودند.
Runge و همکاران (۱۷)	۱۸۷ راننده‌ی مصدوم	۵۳ نفر (۲۸ درصد) دارای سطح خونی الکل مثبت بودند.
Rehm و همکاران (۱۸)	۳۲۱ راننده‌ی مصدوم	۷۸ نفر (۲۴ درصد) دارای سطح خونی الکل بیش از ۰/۱ درصد و ۹ نفر (حدود ۳ درصد) دارای سطح خونی الکل بین ۰/۱–۰/۰۵ درصد بودند.
Mancino و همکاران (۱۹)	۱۵۰ مصدوم ترافیکی	۵۵ نفر (تقریبا ۳۷ درصد) دارای سطح خونی الکل ≤ ۰/۱ درصد بودند.
Biffl و همکاران (۲۰)	۳۸۷ راننده‌ی مصدوم	۱۳۷ نفر (۳۲ درصد) دارای سطح خونی الکل ≤ ۰/۱ درصد بودند.
Pelicao و همکاران (۲۱)	۳۹۱ فرد فوت شده در حادثه‌ی رانندگی	۱۴۱ نفر (۳۶ درصد) دارای سطح خونی الکل مثبت بودند.

موتور سیکلت در جمعیت مورد مطالعه، عدم رانندگی مستمر همه‌ی زنان دارای گواهینامه، فراوانی ۱۲/۵ درصدی زنان راننده در جمعیت رانندگان مورد مطالعه و رانندگی ایمن‌تر رانندگان زن (۲۲)، تعداد به مراتب کمتر زنان در مطالعه قابل توجیه است.

مصدومین سرنشین غیر راننده وارد این مطالعه نشدند؛ چرا که هدف پژوهشگر، برآوردی از امکان تأثیر گذاری مصرف الکل در تصادف بود و سرنشین غیر راننده، به لحاظ منطقی نمی‌تواند سهم قابل توجهی در ایجاد فرایند تصادف داشته باشد.

جمع‌آوری نمونه‌ها در این مطالعه، منحصر به دو بخش اورژانس بیمارستانی دانشگاهی در شهر تهران بوده است. با توجه به وجود تفاوت‌های احتمالی در جمعیت تحت پوشش این دو بیمارستان با جمعیت عمومی، نتایج به دست آمده به جمعیت مرجع قابل تعمیم نیست؛ انجام مطالعات مشابه در سایر شرایط و نیز در جمعیت‌های غیر شهری به برآورد دقیق‌تر کمک می‌نماید.

نمونه‌های خون مورد مطالعه پس از گذشت میانگین زمانی ۵۱/۹ ± ۸۰/۵ دقیقه از حادثه در بخش اورژانس از مصدومین گرفته شده است. بدیهی است در صورت مصرف الکل، سطح خونی آن از زمان حادثه تا زمان دریافت نمونه، رو به تقلیل بوده است؛ همچنین، احتمال مصرف بیشتر الکل در شب‌ها و تعطیلات آخر هفته، هنگام تعیین شیفت بالینی جهت نمونه‌گیری لحاظ نشده است؛ از این رو، می‌توان حدس زد که اعداد به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، یک تخمین کم (Underestimate) از سطح خونی الکل در زمان حادثه است.

در این مطالعه، بررسی و اندازه‌گیری در مورد سایر داروها و مواد ممنوعه به عمل نیامد. از آن جایی که احتمال مصرف این مواد در کسانی که الکل مصرف می‌کنند، بیشتر است، تعیین سهم مستقل مصرف الکل در بروز حوادث رانندگی در این مطالعه دشوار است. این احتمال وجود دارد که در ایران، مصرف همزمان سایر داروها یا مواد ممنوعه نسبت به الکل، نقش مهم‌تری در بروز حوادث و سوانح رانندگی داشته باشد. بررسی این موضوع نیاز به مطالعات بعدی دارد.

نتیجه‌گیری نهایی این که نرخ مصرف الکل و نیز سطح خونی الکل (که بیانگر میزان مصرف است)، در مصدومین ترافیکی مراجعه کننده به دو بیمارستان تحت مطالعه که بالقوه می‌توانستند عامل سانحه باشند نسبت به مطالعات انتشار یافته در جوامع دیگر، کمتر است. این امر، به احتمال زیاد به علت تقیدات و ارزش‌های مذهبی و محدودیت‌های قانونی جدی‌تر است.

نظر به آمار بالای تصادفات و سوانح رانندگی در کشور و اهمیت عامل انسانی در بروز سوانح رانندگی، مطالعات بیشتری لازم است تا ضمن بررسی دقیق‌تر موضوع، نقش حادثه‌آفرین سایر داروها و مواد

ممنوعه نیز مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسنده از جناب آقای دکتر علی بیداری (فوق تخصص روماتولوژی و دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران) در سمت استاد راهنما و نیز جناب آقای دکتر عباس سرخه‌ای (مسؤول فنی وقت آزمایشگاه اورژانس الکل و مواد مخدر سازمان پزشکی قانونی تهران) در سمت استاد مشاور جهت راهنمایی‌های ارزنده‌شان در اجرای مطالعه، کمال تشکر و قدردانی خود را اعلام می‌دارد.

این مطالعه، بر اساس پایان‌نامه‌ی تخصصی نویسنده و تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران (شماره ثبت ۱۰۱ مورخ ۱۳۸۷/۰۳/۰۸) و حمایت فنی سازمان پزشکی قانونی تهران اجرا شده است.

References

1. Smith PF, Remington PL. The epidemiology of drinking and driving: results from the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 1986. Behavioral Risk Factor Surveillance Group. Health Educ Q 1989; 16(3): 345-58.
2. Cydulka RK, Harmody MR, Barnoski A, Fallon W, Emerman CL. Injured intoxicated drivers: citation, conviction, referral, and recidivism rates. Ann Emerg Med 1998; 32(3 Pt 1): 349-52.
3. Berk WA, Henderson WV. Alcohols. In: Tintinalli J, Stapczynski J, John Ma O, Cline D , Cydulka R, Meckler G, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. New York, NY: McGrawHill; 2004. p. 1064-5.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: alcohol-related traffic crashes and fatalities among youth and young adults--United States, 1982-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44(47): 869-74.
5. United State Department of Transportation, National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA). Repeat DWI offenders in the United States. NHTSA Technology Transfer Series No. 85. Washington, DC: NHTSA; 1995.
6. NHTSA's National Center for Statistics and Analysis. Alcohol-Impaired Driving Traffic Safety Facts 2013 Data [Online]. [cited 2014 Dec]; Available from: UR: http://www-nrd.nhtsa.dot.gov/Pubs/812102.pdf
7. Jewett A, Shults RA, Banerjee T, Bergen G. alcohol-impaired driving among adults - United States, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64(30): 814-7.
8. Hingson R, Winter M. Epidemiology and consequences of drinking and driving. Alcohol Res Health 2003; 27(1): 63-78.
9. Dellinger AM, Bolen J, Sacks JJ. A comparison of driver- and passenger-based estimates of alcohol-impaired driving. Am J Prev Med 1999; 16(4): 283-8.
10. Fell JC, Nash CE. The nature of the alcohol problem in U.S. fatal crashes. Health Educ Q 1989; 16(3): 335-43.
11. Holubowycz OT, Kloeden CN, McLean AJ. Age, sex, and blood alcohol concentration of killed and injured drivers, riders, and passengers. Accid Anal Prev 1994; 26(4): 483-92.
12. Ahlm K, Eriksson A. Driver's alcohol and passenger's death in motor vehicle crashes. Traffic Inj Prev 2006; 7(3): 219-23.
13. Walsh JM, Flegel R, Cangianelli LA, Atkins R, Soderstrom CA, Kerns TJ. Epidemiology of alcohol and other drug use among motor vehicle crash victims admitted to a trauma center. Traffic Inj Prev 2004; 5(3): 254-60.
14. Sun SW, Kahn DM, Swan KG. Lowering the legal blood alcohol level for motorcyclists. Accid Anal Prev 1998; 30(1): 133-6.
15. Shih HC, Hu SC, Yang CC, Ko TJ, Wu JK, Lee CH. Alcohol intoxication increases morbidity in drivers involved in motor vehicle accidents. Am J Emerg Med 2003; 21(2): 91-4.
16. McLellan BA, Vingilis E, Liban CB, Stoduto G, McMurtry RY, Nelson WR. Blood alcohol testing of motor vehicle crash admissions at a regional trauma unit. J Trauma 1990; 30(4): 418-21.
17. Runge JW, Pulliam CL, Carter JM, Thomason MH. Enforcement of drunken driving laws in cases involving injured intoxicated drivers. Ann Emerg Med 1996; 27(1): 66-72.
18. Rehm CG, Nelson J, MacKenzie D, Ross SE. Failure of the legal system to enforce drunk driving legislation effectively. Ann Emerg Med 1993; 22(8): 1295-7.
19. Mancino M, Cunningham MR, Davidson P, Fulton RL. Identification of the motor vehicle accident victim who abuses alcohol: an opportunity to reduce trauma. J Stud Alcohol 1996; 57(6): 652-8.
20. Biffl WL, Schiffman JD, Harrington DT, Sullivan J, Tracy TF, Jr., Cioffi WG. Legal prosecution of alcohol-impaired drivers admitted to a level I trauma center in Rhode Island. J Trauma 2004; 56(1): 24-9.
21. Pelicao FS, Peres MD, Pissinate JF, de Paula DM, de Faria MD, Nakamura-Palacios EM, et al. Predominance of alcohol and illicit drugs among traffic accidents fatalities in an urban area of Brazil. Traffic Inj Prev 2016. [Epub ahead of print].
22. Samani M. Female drivers are law committed artists (No. 3399). Iran Newspaper 2006 Feb 20; 8. [In Persian]

Journal of Isfahan Medical School
Received: 28.12.2015
Vol. 34, No. 379, 3rd Week, June 2016
Accepted: 29.04.2016

Blood Alcohol Level in Victims of Motor Vehicle Accident Presented to Two Regional Hospitals in Tehran, Iran

Ramin Parvizrad[1]

Original Article

Abstract

Background: Alcohol related motor vehicle accidents results in thousands deaths and severe morbidity around the world annually. Motor vehicle accidents are the first killer of 5- to 34-years old population and alcohol has a role in 45% of fatal crashes in western societies. Theoretically, identification of alcoholism or alcohol related injuries may help to prevent alcohol related problems. This study conducted to determine the blood alcohol level (BAL) of victims of motor vehicle accidents presented to two Tehran trauma referral hospitals.

Methods: In four 12-hour clinical shifts per week, two hundred adult victims of motor vehicle accidents who presented within 4 hours of accidents were sampled. The samples have been tested for BAL at a reference laboratory.

Findings: Of 200 patients, 174 were male and 26 were female. Blood alcohol level was positive in 19 patients (18 males and 1 female). The mean ± SD blood alcohol level was 29.2 ± 25.3 mg/dL and the mean ± SD time of accident till sampling was 80.5 ± 51.9 minutes.

Conclusion: The prevalence of positive alcohol level in this study was lower than counterpart studies reported from western societies, possibly due to religious values and more strict legal limitations.

Keywords: Blood alcohol level, Ethanol, Accidents

Citation: Parvizrad R. **Blood Alcohol Level in Victims of Motor Vehicle Accident Presented to Two Regional Hospitals in Tehran, Iran.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 387-91.

1- Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Corresponding Author: Ramin Parvizrad, Email: r.parvizrad@arakmu.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۷۹/هفته‌ی سوم خرداد ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۵

تأثیر تمرین هوازی و مصرف امگا ۳ بر سطح عامل رشد عصبی هیپوکامپ موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین

راضیه نوروزی کاخکی[۱]، مرضیه ثاقب جو[۲]، علی ثقه الاسلامی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مغز، اندامی با سازش پذیری بالا در پاسخ‌های مورفولوژیک، متابولیک و عملکردی به ورزش و تغذیه است. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر مصرف امگا ۳ و تمرین هوازی بر سطح عامل رشد عصبی (NGF یا Nerve growth factor) هیپوکامپ در موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین بود.

روش‌ها: ۹۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar (با سن ۱۲ هفته و میانگین وزن ۱۲/۶۰ ± ۲۱۹/۹۹ گرم)، به ۹ گروه تقسیم شدند. برای القای بیماری آلزایمر، از تزریق هوموسیستئین با دز ۰/۶ مولار به درون بطن مغز موش‌ها استفاده شد. تمرین هوازی روی نوار گردان (۵ روز در هفته، با شدت ۵۵–۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و مکمل (روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته اعمال گردید. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی مداخله، موش‌ها بیهوش و جراحی شدند و بافت هیپوکامپ جدا شد. داده‌ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey تحلیل گردید ($P < ۰/۰۵۰$).

یافته‌ها: در آزمودنی‌های سالم، مصرف امگا ۳ باعث افزایش معنی‌دار سطح NGF شد ($P = ۰/۰۰۱$). انجام تمرین ($P = ۰/۹۹۰$) و همراه نمودن تمرین و امگا ۳ ($P = ۰/۲۱۰$)، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد. در آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار سطح NGF گردید ($P = ۰/۰۲۰$) و مصرف امگا ۳ ($P = ۰/۹۳۰$) و همراه نمودن آن با تمرین ($P = ۰/۲۲۰$)، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد انجام تمرین و مصرف امگا ۳ به عنوان مداخلات درمانی در راهبردهای پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر، به صورت‌های مختلفی تأثیر می‌گذارد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، امگا ۳، بیماری آلزایمر، عامل رشد عصبی

ارجاع: نوروزی کاخکی راضیه، ثاقب جو مرضیه، ثقه الاسلامی علی. **تأثیر تمرین هوازی و مصرف امگا ۳ بر سطح عامل رشد عصبی هیپوکامپ موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۴۰۰-۳۹۲

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD یا Alzheimer's disease) یک بیماری شایع، پیش رونده و غیر قابل درمان است و موجب انحطاط غیر قابل برگشت سلول‌های مغزی می شود که باعث مهار توانایی فکری و از دست دادن شناخت و تغییر در رفتار و توانایی انجام فعالیت‌های روزمره می‌گردد (۱). یکی از مشخصه‌های این بیماری، تجمع پپتید آمیلوئید بتا است (۲). در واقع، بیماری آلزایمر، یک بیماری عصبی مرتبط با آسیب‌شناسی آمیلوئید بتا در مغز است که منجر به از دست دادن سیناپس می‌شود (۳). میکروگلیال فعال و استروسیت‌ها، پلاک‌های آمیلوئید مجاور را شناسایی می‌کنند که منجر به افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و عامل نکروز تومور می‌شود (۴). پاسخ‌های التهابی در مغز، ممکن است عملکرد استروسیت را تغییر دهد و باعث اختلال عملکرد سیستم نوروترونفین شود (۵).

نوروترونفین‌ها از جمله عامل رشد عصبی (NGF یا Nerve growth factor)، مهم‌ترین عوامل تروفیکی شناخته شده در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران
۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران
۳- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مرضیه ثاقب جو
Email: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

سیستم عصبی هستند و بر تکثیر، بقا و مرگ سلول‌های عصبی و غیر عصبی تأثیر می‌گذارند (۶) و نقش مهمی در عملکرد و ترمیم نورونی ایفا می‌نمایند. آن‌ها رشد آکسونی در نورون‌های حسی، بازسازی عصب در پاسخ به آسیب و همچنین شاخه‌زایی جانبی پایانه‌های عصبی آسیب ندیده را تنظیم می‌کنند (۷). عامل رشد عصبی، دارای ساختاری پروتئینی و محصول یک ژن واقع در کروموزوم ۱ است (۶). عامل رشد عصبی، سبب افزایش ترمیم اعصاب محیطی، رگ‌زایی و تسریع بهبود عصب می‌شود (۸) و افزایش سطح آن، باعث مهار سلول‌های عصبی در شروع مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول می‌گردد و موجب ادامه‌ی حیات سلول عصبی می‌شود. علاوه بر این، به تمایز پذیری سلول‌های بنیادی عصبی به شکل سلول‌های عصبی بالغ منجر می‌گردد (۹).

تحقیقات نشان داده است که NGF رشد جوانه‌ی آکسونی را تقویت می‌کند و مکانیسم تولید نورون را تنظیم می‌نماید (۱۰). بیان NGF در مناطق خاصی از مغز اتفاق می‌افتد و بیشترین سطح آن در قاعده‌ی مغز و نورون‌های کولینرژیک سپتال (به عنوان مثال، نئوکورتکس، هیپوکامپ، آمیگدال و غده‌ی بویایی) یافت می‌شود (۶).

نتایج برخی مطالعات نشان داده است، ورزش هوازی از طریق افزایش جریان خون مغزی، باعث تسهیل رشد و عملکرد عصبی می‌شود که این تغییرات عروقی، سبب افزایش شکل پذیری قشری (بیشتر در ناحیه‌ی هیپوکامپ)، رشد و محافظت ساختار عصبی می‌گردد (۱۱). به نظر می‌رسد فعالیت بدنی در افراد سالم نیز موجب افزایش تکثیر سلول‌های عصبی در هیپوکامپ می‌گردد که این افزایش تکثیر سلولی، منجر به افزایش تقاضا برای مواد مغذی از طریق افزایش عروق عصبی می‌شود و در نهایت، این مکانیسم‌ها، موجب پیشرفت در یادگیری می‌گردد (۱۲). مطالعه بر روی سالمندان سالم نشان می‌دهد که می‌توان با افزایش فعالیت بدنی و فعالیت ذهنی، بهبود رژیم غذایی و تغییر در پاسخ به محرک‌های استرس‌زا، باعث حفظ سلامت مغز گردید و خطر ابتلا به زوال عقل را کاهش داد (۱۳).

بر اساس نتایج یک مطالعه، انجام تمرین هوازی به مدت ۱۶ هفته در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، باعث افزایش حجم هیپوکامپ نسبت به گروه شاهد شد (۱۴). همچنین، بر اساس گزارش برخی مطالعات، تمرینات با شدت پایین در مقایسه با تمرینات با شدت بالاتر، به دلیل وارد نمودن استرس کمتر می‌تواند باعث افزایش بیشتری در سطح نوروتروفین‌ها در ناحیه‌ی هیپوکامپ شود (۹). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، تمرین با شدت پایین مورد مطالعه قرار گرفت.

اسیدهای چرب غیر اشباع امگا ۳ مانند دوکوزاهگزانوییک اسید (Docosahexaenoic acid یا DHA, C22:6, n-3) و ایکوزاپنتانوئیک اسید (Eicosapentaenoic acid یا EPA, C20:5, n-3) که اولین پیوند دوگانه‌ی آن‌ها بین سومین و چهارمین کربن در زنجیره‌ی کربنی آن‌ها قرار گرفته است (۱۵)، دارای اثرات مفیدی در مغز افراد می‌باشند و ممکن است باعث افزایش سطح استیل کولین و کاهش مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول در ناحیه‌ی هیپوکامپ شوند (۸). همچنین، دارای خاصیت ضد التهابی هستند و سبب افزایش عوامل نوروتروفین می‌شوند (۱۶). پژوهشگران در مطالعات ژنومی، اثر روغن ماهی (سرشار از امگا ۳) را در ژن مغز جوندگان بررسی کردند و مشخص شد که امگا ۳ با کانال‌های یونی، عملکرد عصبی، انتقال سیگنال‌ها، شکل پذیری سیناپسی، اسکلت سلولی و ارتباطات غشایی مرتبط است (۱۱). مصرف رژیم غذایی حاوی DHA برای رشد عصبی و سلامت مغز مؤثر است و در تنظیم بیان ژن‌های عصبی و تولید سلول‌های عصبی هیپوکامپ نقش حیاتی دارد (۱۷). استفاده‌ی طولانی مدت از اسیدهای چرب اشباع نشده، باعث بهبود حافظه‌ی بلند مدت در نمونه‌های انسانی و موش‌های صحرایی مسن و جوان شده است (۱۸)؛ در حالی که Leckie و همکاران به این نتیجه رسیدند که فعالیت بدنی همراه با مصرف امگا ۳، تأثیر افزایشی یا فزاینده‌ای بر عملکرد مغزی ندارد (۱۹).

درمان‌های دارویی مختلفی برای بهبود بیماری آلزایمر به کار می‌رود. بعضی از این راه‌های درمانی شامل جبران کمبود استیل کولین، درمان‌های محافظت کننده از نورون‌ها، ایجاد بافت عصبی و استفاده از داروهای ضد افسردگی، ضد روان‌پریشی، داروهای ضد تشنج و داروهای تقویت کننده‌ی شناختی است که مصرف اغلب این داروها با عوارض جدی همراه است (۲۰). در نتیجه، باید روش‌هایی مانند فعالیت‌های تحریک کننده‌ی فکری، مداخلات رژیم غذایی و فعالیت بدنی، برای پیش‌گیری و درمان این بیماری معرفی گردد (۱۲). با توجه به بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ای در خصوص مصرف هم‌زمان امگا ۳ و انجام تمرین هوازی بر سطح NGF به عنوان یک عامل مهم در محافظت نورونی در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر و سالم یافت نشد. به نظر می‌رسد انجام تحقیقات در این زمینه از ارزش خاصی در خصوص شناخت مکانیسم‌های درگیر در خصوص اثرات تمرین و دریافت مکمل در پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر برخوردار باشد و تغییرات حاصل را از بعد پیش‌گیری، کنترل و درمان بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار دهد.

روش‌ها

آزمودنی‌های مطالعه: تعداد ۹۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar با دامنه‌ی وزنی ۱۵۰-۱۰۰ گرم و سن ۸ هفته از پژوهشکده‌ی شمال انستیتو پاستور ایران (آمل) خریداری شد. بعد از منتقل کردن به محیط

پژوهش، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته در شرایط جدید نگهداری شدند و در محیطی با دمای ۲ ± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت هوای ۵ ± ۵۰ درصد، چرخه‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی کربنات (۵ موش در هر قفس) نگهداری شدند. تعداد ۵۰ سر از موش‌ها، جهت القای آزایمر به صورت تصادفی انتخاب و ۴۰ سر نیز برای گروه‌های سالم در نظر گرفته شدند. در نهایت، پس از القای بیماری آلزایمر و رسیدن وزن موش‌ها به دامنه‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (جهت اندازه‌گیری وزن موش‌ها، از ترازوی دیجیتال با حساسیت ۰/۰۱ گرم استفاده شد)، موش‌ها به صورت تصادفی در ۹ گروه ۱۰ تایی شامل ۱- سالم + تمرین، ۲- سالم + تمرین + امگا ۳، ۳- سالم + امگا ۳، ۴- مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین، ۵- مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳، ۶- مبتلا به بیماری آلزایمر + امگا ۳، ۷- شاهد سالم، ۸- شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و ۹- شم تقسیم شدند.

در تمامی مراحل تحقیق، موش‌ها به غذا و آب دسترسی آزاد داشتند. لازم به ذکر است که بعد از جراحی و مراحل تمرین، ۱۹ سر موش (مطابق تعداد مشخص شده در جدول ۱) به علت مرگ و یا ناتوانی در انجام تمرین، از مراحل تحقیق حذف شدند.

القای هوموسیستئین و کانول‌گذاری: گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین (به ترتیب با دزهای ۵۰ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس سر موش‌ها درون دستگاه استروتاکس (Stereotaxic) قرار داده شد و بر اساس اطلس Paxinos-Watson، ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ راست و چپ به مختصات AP = -۲/۸، L = ± ۱/۷ (بر حسب میلی‌متر) و H = ۲/۸ (بر حسب میلی‌متر)، توسط دستگاه استروتاکس و اطلس راهنما علامت‌گذاری شدند و کانول درون هیپوکامپ قرار داده شد و به کمک سیمان دندان‌پزشکی به جمجمه متصل گردید. سپس، یک هفته بعد از کانول‌گذاری، محلول هوموسیستئین (خریداری شده از شرکت Sigma ساخت کشور آمریکا، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) به حجم ۱ میکرولیتر، در مدت ۲ دقیقه به درون بطن مغز موش‌های گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر و شم تزریق شد. مقدار مؤثر هوموسیستئین برای تخریب نورونی و ایجاد بیماری آلزایمر، ۰/۶ مولار (۰/۸۶ میکروگرم برای هر موش) تعیین شده است (۲). از آزمون Shuttle box نیز برای بررسی تغییرات رفتاری و اطمینان از ایجاد بیماری آلزایمر ناشی از تزریق هوموسیستئین بر بافت هیپوکامپ استفاده گردید.

شیوه‌نامه‌ی تمرین هوازی: تمرین تداومی روی نوار گردان برای ۵ روز در هفته با شدت پایین اجرا شد که متشکل از سه مرحله‌ی آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار بود. در مرحله‌ی اول (هفته‌ی اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله‌ی دوم (هفته‌ی دوم تا چهارم)، موش‌ها ابتدا به مدت ۱۲ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند و به تدریج در طی ۳ هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد تا به میزان نهایی ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه رسید. در مرحله‌ی سوم (هفته‌ی پنجم تا هشتم)، موش‌ها با همین سرعت (شدت تمرین معادل ۵۵-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و مدت ادامه دادند و ۸ هفته را به پایان رساندند (۲۱). شیب نوار گردان در طول دوره‌ی مطالعه صفر درجه بود. برای جلوگیری از آثار احتمالی شوک الکتریکی، آموزش حیوانات از طریق تحریک صوتی انجام گرفت تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه اجتناب کنند.

میزان مصرف امگا ۳: گروه‌های دریافت کننده‌ی امگا ۳، در طول ۸ هفته، روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان، مکمل امگا ۳ (روغن ماهی منهادن، تهیه شده از شرکت Sigma آلمان با شماره‌ی محصول: F-۸۰۲۰) حاوی ۱۲ درصد دوکوزاهگزانوییک اسید و ۱۸ درصد ایکوزاپنتانوئیک اسید به صورت خوراکی به روش گاواژ (۲ ساعت قبل از تمرین) دریافت کردند (۲۲). همچنین، برای جلوگیری از اثر استرس ناشی از گاواژ در گروه‌های مکمل، هم‌زمان به گروه‌های غیر مکمل نیز آب خورانده شد. لازم به ذکر است، تمامی مراحل اجرایی پژوهش شامل کانول‌گذاری، القای بیماری آلزایمر، اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرین، کشتار و بافت‌برداری، بر اساس آیین‌نامه‌ی کمیته‌ی اخلاق در پژوهش زیستی دانشگاه مازندران انجام شد.

نمونه‌برداری و ارزیابی آزمایشگاهی: ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و مصرف امگا ۳، تمامی موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند و سپس سر آن‌ها جدا گردید. ابتدا با استفاده از تیغ جراحی، جمجمه شکافته شد و مغز خارج گردید. مغز سالم توسط تیغ جراحی به طور دقیق از وسط به دو نیم تقسیم شد و با توجه به مختصات هیپوکامپ، به کمک اطلس Paxinos-Watson، هیپوکامپ از سیستم لیمبیک جدا، شستشو و در نیتروژن مایع فرو برده شد و برای آنالیزهای بعدی در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید.

سطح NGF هیپوکامپ با استفاده از کیت NGF مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت Cusabio Biotech ووهان، چین، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت اندازه‌گیری، ۰/۱۹۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. طبق توصیه‌ی شرکت سازنده، ابتدا ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۱ میلی‌لیتر

جدول ۱. مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن موش‌های سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر قبل و بعد از ۸ هفته تمرین و مصرف امگا ۳

شاخص	گروه	وزن (گرم) میانگین ± انحراف معیار		گروه	وزن (گرم) میانگین ± انحراف معیار	
		پیش آزمون	پس آزمون		پیش آزمون	پس آزمون
وزن (گرم)	شاهد سالم (n = ۹)	۲۲۳/۱۱ ± ۱۱/۹۲	۳۰۱/۱۱ ± ۲۳/۲۸	سالم + تمرین + امگا ۳ (n = ۶)	۲۱۴/۳۸ ± ۷/۷۶	۳۳۲/۱۳ ± ۱۸/۴۵
	شاهد بیماری آلزایمر (n = ۸)	۲۱۸/۱۳ ± ۱۴/۶۲	۳۲۳/۸۸ ± ۴۱/۴۷	بیماری آلزایمر + تمرین (n = ۹)	۲۲۱/۳۳ ± ۱۱/۶۹	۳۲۷/۳۳ ± ۴۴/۹۹
	شم (n = ۶)	۲۲۰/۰۰ ± ۱۰/۹۵	۳۱۴/۱۷ ± ۳۲/۰۱	بیماری آلزایمر + امگا ۳ (n = ۸)	۲۲۵/۳۸ ± ۱۳/۴۵	۳۱۱/۲۵ ± ۲۷/۹۹
	سالم + تمرین (n = ۹)	۲۱۴/۴۴ ± ۵/۲۷	۳۳۲/۷۸ ± ۲۴/۷۳	بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳ (n = ۸)	۲۲۷/۶۲ ± ۱۱/۹۹	۳۰۷/۳۸ ± ۳۱/۷۳
	سالم + امگا ۳ (n = ۸)	۲۱۵/۶۳ ± ۱۹/۵۳	۳۳۴/۱۳ ± ۲۰/۲۸	–	–	–

بافر فسفات نمکی با اسیدیته‌ی ۷/۴ به کمک هوموژنایزر، یکنواخت شد. بعد از سانتریفیوژ ۵ دقیقه‌ای با شتاب ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه، محلول فوقانی جهت سنجش در روش ELISA (طبق بروشور کیت) استفاده شد. به طور خلاصه، ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه‌های مجهول و استانداردها در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت انکوبه شدند. سپس، ۱۰۰ میکرولیتر آنتی‌بادی بیوتین‌دار اضافه و بار دیگر، یک ساعت در همان دما انکوبه شدند. پس از شستشو و سپس افزودن ۱۰۰ میکرولیتر آویدین- آنزیم، یک ساعت انکوباسیون و سپس، شستشو، افزودن ۱۰۰ میکرولیتر سوبسترا کروموژن، ۱۰ دقیقه انکوباسیون و سپس توقف و خوانش نتایج صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: از آزمون Shapiro–Wilk برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد و آزمون Levene's برای بررسی همسانی واریانس‌ها مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض همسانی واریانس‌ها، برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵۰$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به وزن موش‌های سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در جدول ۱ آمده است.

مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط داده‌های حاصل از آزمون Shuttle box (زمان تأخیر در ورود به محفظه‌ی تاریک) در جدول ۲ آمده است.

بر اساس نتایج، بین زمان تأخیر در ورود به محفظه‌ی تاریک بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P = ۰/۰۰۱$). یافته‌های حاصل از مقایسه‌های جفتی در گروه‌های مختلف نشان داد که این شاخص، در گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر + امگا ۳، مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین، مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳ و شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر در مقایسه با گروه شاهد سالم (مقادیر P در تمام مقایسه ها برابر با ۰/۰۰۱) و گروه شم (مقادیر P در تمام مقایسه‌ها برابر با ۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری کمتر بود، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد سالم و شم مشاهده نشد ($P = ۰/۹۶۰$). این یافته‌ها، تأیید می‌کند که موش‌های گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، در اثر تزریق محلول هوموسیستئین دچار بیماری آلزایمر شدند.

جدول ۲. مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به داده‌های حاصل از آزمون شاتل باکس در ابتدای پژوهش

شاخص / گروه	شاهد سالم	شاهد بیماری آلزایمر	شم	بیماری آلزایمر + تمرین	بیماری آلزایمر + امگا ۳	بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳
زمان تأخیر در ورود به محفظه‌ی تاریک (ثانیه)	۱۸۳/۷۸ ± ۸۲/۲۹	۲۵/۵۰ ± ۲۱/۷۸ #*	۱۶۵/۵۰ ± ۴۵/۱۰	۲۳/۴۴ ± ۱۵/۹۶ #*	۲۳/۷۵ ± ۱۸/۲۰ #*	۲۵/۵۰ ± ۲۵/۵۲ #*

*: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر ($P < ۰/۰۵۰$)

#: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شم ($P < ۰/۰۵۰$)

جدول ۳. مقادیر میانگین و انحراف معیار سطح Nerve growth factor (NGF) هیپوکامپ آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش

شاخص	گروه	میانگین ± انحراف معیار	گروه	میانگین ± انحراف معیار
NGF (پیکوگرم در هر میلی‌گرم بافت)	شاهد سالم	۳۶/۹۵ ± ۱۱/۹۲	سالم + تمرین + امگا ۳	۲۴/۷۷ ± ۵/۵۸
	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر	۲۲/۱۵ ± ۵/۰۳	بیماری آلزایمر + تمرین	۳۵/۲۷ ± ۶/۹۷
	شم	۲۶/۸۱ ± ۴/۳۷	بیماری آلزایمر + امگا ۳	۲۶/۰۱ ± ۴/۷۷
	سالم + تمرین	۳۷/۹۸ ± ۱۲/۹۹	بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۳۱/۷۲ ± ۱۱/۸۷
	سالم + امگا ۳	۶۹/۵۵ ± ۱۷/۲۸	–	–

NGF: Nerve growth factor

در جدول ۳، مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به سطح NGF هیپوکامپ آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش آمده است. بر اساس یافته‌های حاصل از آزمون آماری، بین سطح NGF هیپوکامپ در گروه‌های سالم (P = ۰/۰۰۱) و گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر (P = ۰/۰۰۵) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد.

بر اساس نتایج ارایه شده در جدول ۴، سطح NGF هیپوکامپ در گروه سالم + امگا ۳ در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی‌داری بالاتر بود (P = ۰/۰۰۱) و بین سطح NGF هیپوکامپ گروه سالم + تمرین (P = ۰/۹۹۰) و سالم + تمرین + امگا ۳ (P = ۰/۲۱۰) در مقایسه با گروه شاهد سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. ذکر این نکته نیز ضروری است که سطح NGF در گروه سالم + امگا ۳ در مقایسه با گروه‌های سالم + تمرین و سالم + تمرین + امگا ۳ به طور معنی‌داری بالاتر بود (P = ۰/۰۰۱).

در بررسی‌های انجام شده در نتایج جدول ۳ و ۴ در زمینه‌ی داده‌های مربوط به گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، مشاهده شد که سطح NGF هیپوکامپ در گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P = ۰/۰۰۹). همچنین، سطح NGF در گروه مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر، به طور معنی‌داری بالاتر بود (P = ۰/۰۲۰). از طرفی، بین سطح NGF هیپوکامپ در گروه بیماری آلزایمر + امگا ۳ (P = ۰/۹۳۰) و گروه بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳ (P = ۰/۲۲۰) در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، به دنبال مصرف ۸ هفته مکمل امگا ۳، سطح NGF در موش‌های سالم نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌داری داشت. انجام تمرین و همراه نمودن تمرین و مصرف امگا ۳، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد. در آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار سطح NGF در مقایسه با شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر گردید و مصرف امگا ۳ و همراه نمودن مصرف امگا ۳ و تمرین، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد.

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی Tukey در مورد مقایسه‌های زوجی گروه‌ها در سطح Nerve growth factor (NGF) هیپوکامپ

گروه‌ها	مقدار P	گروه‌ها	مقدار P
شاهد سالم و شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر	۰/۰۰۹*	سالم + امگا ۳ و سالم + تمرین + امگا ۳	۰/۰۰۱*
شاهد سالم و شم	۰/۲۱۰	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و بیماری آلزایمر + تمرین	۰/۰۲۰*
شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و شم	۰/۹۰۰	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و بیماری آلزایمر + امگا ۳	۰/۹۳۰
شاهد سالم و سالم + تمرین	۰/۹۹۰	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۰/۲۲۰
شاهد سالم و سالم + امگا ۳	۰/۰۰۱*	بیماری آلزایمر + تمرین و بیماری آلزایمر + امگا ۳	۰/۲۲۰
شاهد سالم و سالم + تمرین + امگا ۳	۰/۲۱۰	بیماری آلزایمر + تمرین و بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۰/۹۵۰
سالم + تمرین و سالم + امگا ۳	۰/۰۰۱*	بیماری آلزایمر + امگا ۳ و بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۰/۷۴۰
سالم + تمرین و سالم + تمرین + امگا ۳	۰/۱۶۰	–	–

*: وجود تفاوت معنی‌دار (P < ۰/۰۵۰) بین دو گروه مورد مطالعه

تحقیقات نشان می‌دهد، فعالیت ورزشی در پیش‌گیری از کاهش عملکرد شناختی و بهبود عملکرد ذهنی و شناختی نقش دارد (۲۳). از طرفی، تغذیه نیز به عنوان یک روش سازگاری در توسعه‌ی مهارت‌های شناختی محسوب می‌شود و عوامل تغذیه‌ای می‌تواند بر پردازش مغز از طریق تنظیم گذرگاه‌های انتقال دهنده‌ی عصبی اثرگذار باشد (۹). مصرف رژیم غذایی حاوی DHA در رشد عصبی و سلامت مغز مؤثر است. حضور اسید چرب امگا ۳ به ویژه DHA به مقدار فراوان در بافت های عصبی، به خصوص در غشاهای عصبی و سیناپسی و همچنین در غلاف میلین و انتهای عصبی ضروری است (۱۷). با افزایش سن و در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، سطح DHA- مغز کاهش می یابد که به علت کاهش مصرف رژیم غذایی حاوی اسید چرب امگا ۳ و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع است (۱۷).

بر اساس نتایج مطالعات، تجویز NGF سبب افزایش تعداد آکسون‌های میلین‌دار، ضخامت میلین و بلوغ بیشتر لایه‌های اندوتلیال می‌شود. مقدار بالای NGF نه تنها ترمیم را تسریع می‌کند، بلکه سبب توقف استحاله‌ی عصب نیز می‌گردد (۱۰). فعالیت بدنی منظم، موجب بهبود عملکردهای مغزی می‌شود؛ افزایش نوروتروفین‌ها را ارتقا می‌بخشد و از مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند (۷). فعالیت بدنی ممکن است یک عامل محافظتی قوی در برابر تحلیل عصبی باشد که در اثر افزایش سن رخ می‌دهد و باعث بهبود عملکرد شناختی می‌شود (۲۳). نتایج یک مطالعه نشان داد که انجام تمرین هوازی متوسط تا شدید به مدت ۱۶ هفته (۵ روز در هفته) در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، باعث افزایش حجم هیپوکامپ نسبت به گروه شاهد شد (۱۴).

Arcoverde و همکاران، تعداد ۲۰ زن سالمند با زوال عقل خفیف را به طور تصادفی در دو گروه مورد (تمرین هوازی روی نوار گردان به صورت ۲ بار در هفته و هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و شاهد قرار دادند. آن‌ها دریافتند که راه رفتن روی نوار گردان، ممکن است به عنوان یک روش درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر توصیه شود (۲۴). همچنین، نشان داده شده است که فعالیت بدنی ممکن است یک عامل محافظتی قوی در برابر تحلیل عصبی ناشی از افزایش سن باشد (۲۳). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند سطح NGF را تنظیم کند. بنا بر این به نظر می‌رسد فعالیت بدنی می‌تواند در جلوگیری از مرگ سلول‌های عصبی، اختلالات رفتاری و مرگ نورونی مفید باشد (۲۵).

در مطالعه‌ی حاضر نیز، تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطح NGF در گروه مبتلا به بیماری آلزایمر گردید. بنا بر این، چنین استنباط می‌شود که تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، از طریق افزایش سطح NGF هیپوکامپ، تأثیر مثبتی در جهت کاهش علایم این بیماری ایجاد نماید، اما در موش‌های سالم، تغییر معنی‌داری در سطح NGF پس از تمرین مشاهده نشد؛ از این رو، احتمال این وجود دارد که شدت تمرین مورد استفاده در جهت کمک به کنترل بیماری آلزایمر مفید بوده است، اما این شدت در جهت افزایش سطح NGF به عنوان عاملی در جهت پیش‌گیری از بروز بیماری آلزایمر، مؤثر واقع نشده است (۲۶).

رژیم غذایی حاوی مقادیر زیاد امگا ۳، به طور مستقیم با افزایش حجم ماده‌ی خاکستری در ناحیه‌ی کورتیکولیمبیک مرتبط است که نشان دهنده‌ی نیروی مؤثر برای شکل‌گیری حافظه و تحریک قشر مغز است (۲۷). در مطالعه بر روی افراد مبتلا به بیماری آلزایمر متوسط که به مدت ۱۸ ماه امگا ۳ (۲ گرم DHA) دریافت می‌کردند، تفاوت معنی‌داری در کاهش عملکرد گروه مصرف کننده‌ی امگا ۳ و گروه دارونما دیده شد؛ در حالی که هیچ تأثیری در حجم کل مغز نداشت (۱۷).

Jose، شواهد مستقیمی برای تأثیر اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ روی زوال عقل یافت نکرد و بیان نمود که آزمایش‌های موجود، اثر مثبت معنی‌دار مصرف مکمل امگا ۳ را بر عملکرد شناختی سالمندان سالم نشان نمی‌دهد (۲۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز، مصرف امگا ۳ به مدت ۸ هفته، افزایش معنی‌داری در سطح NGF موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر نداشت؛ در حالی که سبب افزایش این عامل در موش‌های سالم گردید. بنا بر این، احتمال می‌رود چنانچه در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، دز بالاتری از امگا ۳ مصرف می‌شد، می‌توانست بهبود معنی‌داری بر سطح این عامل در جهت کنترل علایم بیماری آلزایمر ایجاد نماید.

Chiu و همکاران در مطالعه بر روی افراد مسن با اختلال شناختی خفیف و شدید (مبتلا به بیماری آلزایمر) که روزانه ۱۲۰ میلی‌گرم EPA + ۱۸۰ میلی‌گرم DHA به مدت ۶ ماه دریافت نمودند، نشان دادند که دز پایین امگا ۳ در افراد با اختلال شناختی شدید، هیچ تأثیری در عملکرد شناختی ندارد؛ در حالی که در افراد مسن با اختلال شناختی خفیف، بهبود در عملکرد شناختی مشاهد شد (۸).

Kotani و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به اختلال شناختی و بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر که به مدت سه ماه روزانه ۲۴۰ میلی‌گرم DHA و ۲۴۰ میلی‌گرم اسید چرب غیر اشباع آراشیدونیک مصرف کردند، در نهایت بهبود فوری عملکرد حافظه در گروه اختلال خفیف دیده شد، اما در آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر بهبودی یافت نشد (۲۹). بر اساس نتایج یک مطالعه، ترکیب فعالیت بدنی و مصرف مکمل DHA در جوندگان (افزایش

۱/۲۵ درصد DHA در غذای استاندارد موش)، اثرات افزایشی بر انعطاف پذیری سیناپس و ساختار غشا در ناحیه‌ی هیپوکامپ دارد؛ به طوری که آزمودنی‌های دریافت کننده‌ی هر دو مداخله، سطح پروتئین‌های سیناپسی بیشتری نسبت به همتایان خود داشتند که فعالیت بدنی انجام نمی‌دادند (۳۰)، اما در مطالعه‌ی حاضر، ترکیب تمرین و مصرف امگا ۳ در هر دو گروه آزمودنی‌های سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر، اثرات مستقل هر یک از ۲ مداخله روی سطح NGF هیپوکامپ را کاهش داد. در حقیقت، فعالیت بدنی و مصرف اسیدهای چرب امگا ۳، هر کدام به طور جداگانه سبب بهبود سطح NGF شد، اما به نظر می‌رسد اثرات زیستی فعالیت بدنی و اسیدهای چرب امگا ۳، با هم تداخل دارند؛ در نتیجه، ممکن است مصرف اسیدهای چرب موجب تغییر در اثرات فعالیت بدنی بر عملکرد عصبی شود (۱۹).

ذکر این نکته نیز ضروری است که مطالعه‌ی حاضر دارای محدودیت‌هایی مانند کم بودن حجم نمونه و عدم امکان بررسی هم‌زمان دزهای مختلف مکمل امگا ۳ و شدت‌های متفاوت تمرین بود. از این رو، پیشنهاد می‌شود که مطالعات بعدی با تعدیل این محدودیت‌ها انجام شود تا بتوان با اطمینان بیشتری، یافته‌های به دست آمده را تحلیل نمود.

در مجموع، با توجه به بهبود سطح NGF آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر با تمرین ورزشی با شدت ۵۵-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و بهبود سطح NGF در آزمودنی‌های سالم با مصرف امگا ۳، این احتمال مطرح است که انجام تمرین و مصرف امگا ۳ در راهبردهای پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر، می‌تواند به صورت‌های متفاوتی تأثیرگذار باشد. به منظور نتیجه‌گیری دقیق‌تر، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی فیزیولوژی ورزش دانشگاه بیرجند می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان، مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای دکتر مهدی هدایتی، رئیس مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی به جهت همکاری صمیمانه در انجام آزمایش‌ها، اعلام می‌دارند.

References

1. Beckett MW, Ardern CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. BMC Geriatr 2015; 15: 9.
2. Leyhe T, Andreasen N, Simeoni M, Reich A, von Arnim CA, Tong X, et al. Modulation of beta-amyloid by a single dose of GSK933776 in patients with mild Alzheimer's disease: a phase I study. Alzheimers Res Ther 2014; 6(2): 19.
3. Platenik J, Fisar Z, Buchal R, Jirak R, Kitzlerova E, Zverova M, et al. GSK3beta, CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 50: 83-93.
4. Faria MC, Goncalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. J Psychiatr Res 2014; 53: 166-72.
5. Taepavarapruk P, Song C. Reductions of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1beta administrations: effects of omega-3 fatty acid EPA treatment. J Neurochem 2010; 112(4): 1054-64.
6. Iulita MF, Cuello AC. Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome. Trends Pharmacol Sci 2014; 35(7): 338-48.
7. Dakhili A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Khazani A, Keshavarz M. The effect of 6 weeks endurance training on gene expression of nerve growth factor in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. Iran J Diabetes Lipid Disord 2014; 13 (3): 263-71. [In Persian].
8. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32(6): 1538-44.
9. Vosadi E, Ravasi A A, Choobine S, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of endurance training and omega-3 supplementation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in male adult rat hippocampus. Razi J Med Sci 2013; 20 (111):50-7. [In Persian].
10. Farjah GH, Ahi M, Atlasi MA, Naeimi MS. An ultra structure study on the effects of nerve growth factor and insulin-like growth factor on rat peripheralnerve regeneration. J Ilam Univ Med Sci 2007; 15(3): 33-40. [In Persian].
11. Hosseinzadeh S, Dabidi R, V, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. Iran J Psychiatry Behav Sci 2013; 7(1): 37-44.
12. Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. Dialogues Clin Neurosci 2013; 15(1): 99-108.
13. Shah T, Verdile G, Sohrabi H, Campbell A, Putland E, Cheetham C, et al. A combination of physical activity and computerized brain training improves verbal memory and increases cerebral glucose metabolism in the elderly. Transl Psychiatry 2014; 4: e487.
14. Paillard T, Rolland Y, de Souto BP. Protective effects

of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: A Narrative Review. J Clin Neurol 2015; 11(3): 212-9.
15. Wiktorowska-Owczarek A, Berezinska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. Adv Clin Exp Med 2015; 24(6): 931-41.
16. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. J Nutr Biochem 2010; 21(5): 364-73.
17. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: a focus on Alzheimer's disease. Biomed Res Int 2015; 2015: 172801.
18. Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, Shahdat HM, Hata N, Misawa Y, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. Neuroscience 1999; 93(1): 237-41.
19. Leckie RL, Manuck SB, Bhattacharjee N, Muldoon MF, Flory JM, Erickson KI. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. Neuropsychologia 2014; 59: 103-11.
20. Mowla A. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. Iran South Med J 2010; 13(4): 287-92. [In Persian].
21. Ghanbari-Niaki A, Hosseinpour F, Fathi R, Daneshpouri M, Akhavan Niaki H, Zarkesh M et al. Effect of 8 weeks endurance training with two different durations on plasma HDL and ghrelin in male rats. Iran J Endocrinol Metab 2011; 2(13): 202-208. [In Persian].
22. Gama CS, Canever L, Panizzutti B, Gubert C, Stertz L, Massuda R, et al. Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: a study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. Schizophr Res 2012; 141(2-3): 162-7.
23. Shayan A, Bagherzadeh F, Shahbazi M, Chobineh S. The effect of two types of exercise (endurance and resistance) on attention and brain derived neurotropic factor levels in sedentary students. Journal of Development and Motor Learning 2014; 6(4): 433-52. [In Persian].
24. Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo NB, Vasques PE, et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. Arq Neuropsiquiatr 2014; 72(3): 190-6.
25. Ang ET, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Res 2006; 1113(1): 186-93.
26. Yu F, Bronas UG, Konety S, Nelson NW, Dysken M, Jack C, Jr., et al. Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease: study protocol of a randomized controlled trial (The FIT-AD trial). Trials 2014; 15: 394.
27. Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. Clin Interv Aging 2010; 5: 45-61.
28. Jose GR. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. Sao Paulo Med J 2012; 130(6): 419.
29. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. Neurosci Res 2006; 56(2): 159-64.
30. Chytrova G, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise contributes to the effects of DHA dietary supplementation by acting on membrane-related synaptic systems. Brain Res 2010; 1341: 32-40.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 34, No. 379, 3rd Week, June 2016

Received: 13.01.2016

Accepted: 04.05.2016

Effect of Aerobic Training and Omega-3 Intake on Nerve Growth Factor in the Hippocampus of Healthy Male Rats and Rats with Homocysteine Induced Alzheimer's Model

Raziyeh Norouzi-Kakhki[1], Marziyeh Saghebjoo[2], Ali Seghatoleslami[3]

Original Article

Abstract

Background: The brain is organ that has high adaptability in response to morphological, metabolic and functional to exercise and nutrition. The aim of this study was to examine the effect of omega-3 intake and aerobic training on nerve growth factor (NGF) in the hippocampus of healthy male rats and rats with homocysteine induced Alzheimer's model.

Methods: Ninety male Wistar rats (12 weeks old and mean weight 219.99 ± 12.60 g), were divided into 9 groups. To induce Alzheimer's disease, homocysteine was infused into the rats cerebroventricule at a dose of 0.6M were used. Aerobic training on a treadmill (5 days per week, with 50 to 55% of maximal oxygen consumption) were carried out and supplemented groups during the 8 weeks, daily 800 mg per kg body weight were administered omega-3 supplements. 72 hours after the last intervention session, the rats anesthetized, and surgically removed the hippocampus tissue. Data analysis using one way ANOVA and Tukey tests were performed ($P < 0.05$).

Findings: In healthy subjects, intake of omega-3 caused a significant increase in NGF level ($P = 0.001$). Exercise training and absence of omega-3 along with exercise training, had no significant effect on NGF levels ($P = 0.990$ and $P = 0.210$ respectively). In subjects with Alzheimer's disease, aerobic training caused a significant increase in NGF levels ($P = 0.020$), and omega-3 intake with its combination with exercise training, had no significant change in the level of NGF ($P = 0.930$ and $P = 0.220$ respectively).

Conclusion: It seems that exercise training and omega-3 intake in the strategy of prevention and treatment of Alzheimer's disease can affect in many different forms.

Keywords: Aerobic training, Omega 3, Alzheimer, Nerve growth factor

Citation: Norouzi-Kakhki R, Saghebjoo M, Seghatoleslami A. **Effect of Aerobic Training and Omega-3 Intake on Nerve Growth Factor in the Hippocampus of Healthy Male Rats and Rats with Homocysteine Induced Alzheimer's Model.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 392-400.

1- MSc Student, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

2- Associate Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

Corresponding Author: Marziyeh Saghebjoo, Email: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۷۹/هفته‌ی سوم خرداد ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۶

اثر عصاره‌ی هیدرو الکلی بادرنجبویه‌ی دنایی بر روی آنزیم‌های کبدی و عملکرد کلیوی خون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت

حمداله دلاویز[۱]، مجید اسکندری[۲]، نسرین محمدی[۳]، بهرام محمدی[۴]، جمشید محمدی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت ملیتوس، شایع‌ترین بیماری اندوکرین است که سبب اختلال در عملکرد بسیاری از سیستم‌های بدن می‌شود. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی بر روی برخی از شاخص‌های بیوشیمیایی خون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی نر Wistar در محدوده‌ی وزنی ۳۵ ± ۲۱۵ گرم مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۶ گروه ۸تایی شامل شاهد سالم و مبتلا به دیابت دریافت کننده‌ی آب مقطر، شاهد تحت درمان دریافت کننده‌ی ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی، مبتلا به دیابت تحت درمان دریافت کننده‌ی ۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی تقسیم شدند. مدت درمان با عصاره‌ی گیاه، ۲۰ روز بود و موش‌ها عصاره را به روش خوراکی دریافت کردند. در پایان دوره‌ی آزمایش، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST یا Aspartate transaminase)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا Alanine transaminase)، آلکالین فسفاتاز (ALP یا Alkaline phosphatase)، نیتروژن اوره‌ی خون (BUN یا Blood urea nitrogen)، آلبومین (Albumin) و کراتینین (Creatinine) اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: عصاره‌ی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی در گروه‌های تحت درمان به طور وابسته به دز در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به دیابت، موجب کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های AST، ALT، ALP و گلوکز خون گردید ($P < ۰/۰۵$)، اما بر روی گروه شاهد سالم تأثیر معنی‌داری نداشت. همچنین، در گروه‌های تحت درمان با ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی، کاهش آلبومین و نیتروژن اوره‌ی خون مشاهده گردید ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: عصاره‌ی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی با دزهای ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم در بهبود فعالیت آنزیم‌های کبدی و عملکرد کلیوی مؤثر بوده است.

واژگان کلیدی: دیابت ملیتوس، بادرنجبویه‌ی دنایی، آنزیم‌های کبدی، کلیه، موش صحرایی

ارجاع: دلاویز حمداله، اسکندری مجید، محمدی نسرین، محمدی بهرام، محمدی جمشید. **اثر عصاره‌ی هیدرو الکلی بادرنجبویه‌ی دنایی بر روی آنزیم‌های کبدی و عملکرد کلیوی خون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۴۰۷-۴۰۱

مقدمه

دیابت ملیتوس، یکی از بیماری‌های متابولیک مزمن با عوارض تهدید کننده‌ی زندگی می‌باشد که با تغییر روش زندگی از سنتی به صنعتی شیوع آن افزایش یافته و تهدیدی جدی برای سلامت انسان است (۱). بر اساس گزارش فدراسیون جهانی دیابت، در سال ۲۰۱۰، تعداد ۲۸۵ میلیون نفر (۶/۴ درصد مردم جهان) مبتلا به دیابت بودند و شیوع این بیماری در سال ۲۰۳۰ به ۴۳۹ میلیون نفر (۷/۷ درصد مردم جهان) افزایش خواهد یافت (۲). دیابت ملیتوس، با افزایش گلوکز خون مشخص می‌شود و در اثر نقص در ترشح انسولین، مقاومت به عملکرد انسولین و یا هر دو بروز می‌یابد (۳). بیماری دیابت با عوارض طولانی مدت شامل رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی- عروقی نمایان می‌شود (۴). افزایش دراز مدت گلوکز در بیماری دیابت، علت اصلی اختلالات و بیماری‌های قلبی- عروقی، اختلال در متابولیسم لیپیدها و آنزیم‌های خونی می‌باشد (۵).

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران
۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، فارس، ایران
۳- استادیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران
۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران
۵- دانشیار، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: جمشید محمدی
Email: j_mohammadi2005@yahoo.com

کبد، یکی از اندام‌های حیاتی بدن به شمار می‌آید که در تنظیم بسیاری از اعمال بدن دارای اهمیت است و اختلال در عملکرد آن، سبب مجموعه‌ای از اختلالات فیزیولوژیک، آناتومیک و بیماری‌های مختلف می‌شود. این بیماری، با تغییرات مشخصی در متابولیسم درون سلولی در بسیاری از بافت‌ها از جمله کبد، کلیه و عروق خونی همراه است (۶).

امروزه، با توجه به اثرات جانبی و هزینه‌ی زیاد داروهای شیمیایی، مطالعه بر روی گیاهان دارویی مورد استفاده در طب سنتی با هدف رسیدن به پیشرفت بیشتر در علم پزشکی و درمان بیماری‌ها، در اولویت قرار گرفته است. بسیاری از این گیاهان دارای منابع غنی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند که می‌توانند اثرات ناشی از اکسیدان‌ها یا برخی از بیماری‌ها را کاهش دهند. استفاده از گیاهان دارویی از گذشته جهت درمان دیابت معمول بوده است و اثرات ضد دیابتی گونه‌های گیاهی مختلفی اثبات گردیده است (۷).

با توجه به پاتوبیولوژی پیچیده‌ی دیابت، امروزه تحقیقات زیادی بر روی گیاهانی انجام می‌شود که دارای عوارض کمتری هستند و ممکن است در کنترل قند خون و پایین آوردن خطر ابتلا به عوارض ناشی از دیابت مؤثر واقع شوند. امروزه، مشخص شده است که بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی خاصیت ضد دیابتی دارند. تاکنون پژوهشگران بیش از ۴۰۰ گیاه و ترکیبات دارای فعالیت‌های ضد دیابتی در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی را بررسی نموده‌اند (۸).

گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی یا زرین گیاه (Dracocephalum kotschyi) جزء تیره‌ی نعنائیان (Labiateae) و از گونه‌های انحصاری جنس Dracocephalum در ایران می‌باشد (۹). این گیاه، دارای ارتفاع ۲۰-۱۰ سانتی‌متر است و در مناطق کوهستانی اصفهان، یاسوج، مازندران و تبریز رویش دارد (۱۰). در طب سنتی جهت درمان سرطان، تب، التهاب، درد مفاصل و روماتیسم استفاده شده است (۱۲-۱۱). بررسی‌ها نشان داده است که بعضی از گونه‌های بادرنجبویه، دارای خواص ضد باکتریایی، ضد نفخ، ضد اسهال و تسکین دهنده می‌باشند (۱۳). گلشنی و همکاران در تحقیقی گزارش نموده است که بادرنجبویه‌ی دنایی، دارای اثرات درمانی مشابه با هیوسین و اندومتاسین در برخی از بیماری‌ها نظیر ضد حساسیت و ضد درد می‌باشد که ممکن است به دلیل وجود ترکیبات مؤثره نظیر لیمونن و ترپینول در این گیاه باشد (۹). از اندام‌های این گیاه، ترکیبات فلاونوئیدی، مونوترپن گلیکوزید، ترپنوئیدی و فیتواسترول استخراج شده است (۱۴). با توجه به ترکیبات شیمیایی موجود در بادرنجبویه‌ی دنایی، در این تحقیق اثر عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی بر روی برخی از شاخص‌های بیوشیمیایی خون در موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت بررسی گردید.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، از ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۳۵ ± ۲۱۵ گرم استفاده شد. تمامی آزمایش‌های انجام گرفته بر روی حیوانات، بر اساس قوانین بین‌المللی و شیوه‌نامه‌ی استفاده از حیوانات (مورد تصویب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج به شماره‌ی yums.REC.1392.54)، انجام گردید. حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند و در دمای ۲۶-۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی قرار داده شدند.

به منظور انجام آزمایش‌ها، حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه ۸تایی تقسیم شدند. گروه‌های اول و سوم شامل شاهد سالم و شاهد مبتلا به دیابت، فقط آب مقطر دریافت نمودند. گروه دوم، گروه شاهد تحت درمان عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی، دز ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن را دریافت نمودند. گروه‌های چهارم، پنجم و ششم مبتلا به دیابت، تحت درمان عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی به ترتیب دزهای ۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن را دریافت نمودند.

۱۲ ساعت قبل از تزریق استرپتوزوتوسین، حیوانات با دسترسی آزاد به آب در گرسنگی قرار گرفتند. برای مبتلا نمودن حیوانات به دیابت، از داروی استرپتوزوتوسین (Sigma، آلمان) به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دز و داخل صفاقی (حل شده در بافر سیترات pH = ۴/۵) استفاده شد. برای اطمینان از القای دیابت و پس از ۳ روز، غلظت گلوگز خون حیوانات اندازه‌گیری شد. گلوگز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، شاخص ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد (۱۵).

گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی از کوه‌های اطراف شهرستان یاسوج جمع‌آوری و توسط بخش گیاه‌شناسی دانشکده‌ی علوم دانشگاه یاسوج شناسایی و با نام علمی Dracocephalum kotschyi تشخیص داده شد. ابتدا، بوته‌های گیاه در سایه قرار گرفت تا خشک شوند. سپس، توسط آسیاب الکتریکی به پودر تبدیل گردید. به میزان ۸۰۰ گرم پودر گیاه، با آب مقطر مخلوط و به مدت ۲۴ ساعت با استفاده از شیکر مخلوط گردید و سپس به وسیله‌ی کاغذ صافی فیلتر شد. بار دیگر این مراحل، برای تفاله‌ی باقی‌مانده دو بار تکرار گردید. تمام محلول‌های به دست آمده، با استفاده از دستگاه روتاری (ساخت شرکت هیدولف آلمان) در شرایط خلأ تغلیظ شدند. سپس، عصاره‌ی تهیه شده، تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد در فریزر نگهداری گردید. وزن ماده‌ی نهایی حاصل از عصاره‌گیری ۱۲۴ گرم بود. این عصاره در آب مقطر با دزهای مورد نظر جهت تجویز به حیوانات تهیه گردید.

گروه‌های دوم، چهارم، پنجم و ششم پس از ابتلا به دیابت، به

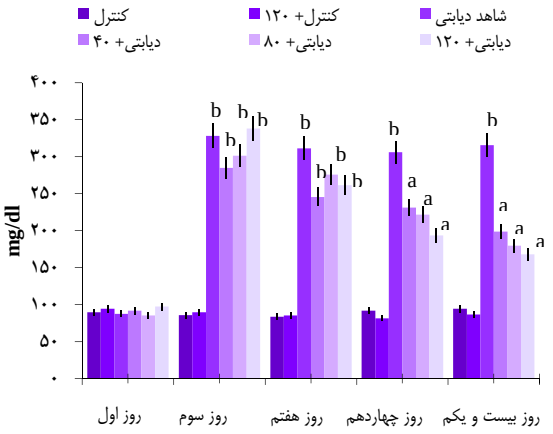
مدت ۲۱ روز، روزانه به ترتیب دزهای ۱۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه را به روش گاواژ دریافت نمودند. تمام گروه‌ها، شب قبل از خون‌گیری، با دسترسی آزاد به آب در گرسنگی قرار گرفتند. در پایان هر هفته، میزان گلوکز خون حیوانات با استفاده از گلوکومتر (ACCU -Check، آلمان) اندازه‌گیری شد.

همچنین، در شروع آزمایش و پایان هر هفته، وزن آن‌ها ثبت گردید. در پایان دوره‌ی آزمایش، حیوانات با اتر بیهوش شدند و نمونه‌های خون از قلب آن‌ها جمع‌آوری گردید. نمونه‌های خون به مدت یک ساعت در محیط آزمایشگاه جهت لخته شدن نگهداری شدند و پس از عمل سانتریفیوژ، سرم نمونه‌ها جدا گردید. سپس، نمونه‌ها جهت اندازه‌گیری برخی شاخص‌های بیوشیمیایی خون، به آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر عزیزی منتقل گردید. جهت اندازه‌گیری گلوکز خون، آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز (AST یا Aspartate transaminase)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا Alanine transaminase)، آلکالین فسفاتاز (ALP یا Alkaline phosphatase)، نیتروژن اوره‌ی خون (BUN یا Blood urea nitrogen)، آلبومین (Albumin) و کراتینین (Creatinine)، از کیت‌های ساخت شرکت پارس آزمون ایران و دستگاه اتوآنالایزر BT-3000 استفاده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون One way-ANOVA و نیز آزمون Tukey تجزیه و تحلیل گردید و میانگین و انحراف معیار آن‌ها ثبت شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها ($P < ۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۳ روز بعد از دریافت استرپتوزوتوسین توسط گروه‌های مبتلا به دیابت شده، میزان گلوکز خون به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد سالم افزایش یافت ($P < ۰/۰۵$). نتایج نشان داد، میزان گلوکز خون در گروه‌های شاهد سالم و شاهد تحت درمان با دز ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی، تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین، پس از ۲۱ روز تجویز عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی در گروه‌های چهارم، پنجم و ششم، میزان گلوکز خون به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت کاهش یافت ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی تأثیر عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی بر میزان گلوکز در گروه‌های مورد مطالعه ($P < ۰/۰۵$). مقادیر نشان دهنده‌ی میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.

میزان ALT در گروه شاهد مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد سالم، دارای افزایش معنی‌داری بود ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۱). همچنین، میزان ALT در گروه‌های پنجم و ششم به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت کاهش یافت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۱). میزان AST در گروه شاهد مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد سالم تفاوت معنی‌داری داشت (جدول ۱)، اما میزان AST در گروه‌های چهارم، پنجم و ششم به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت کاهش یافت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۱).

میزان ALP در گروه شاهد مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۱). همچنین، میزان ALP در گروه ششم نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۱).

جدول ۱. اثر تجویز عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی بر میزان آنزیم‌های Aspartate transaminase (AST)، Alanine transaminase (ALT) و Alkaline phosphatase (ALT) در گروه‌های مورد مطالعه (U/l)

گروه شاخص	شاهد سالم	شاهد + بادرنجبویه (۱۲۰ mg/dl)	شاهد مبتلا به دیابت	مبتلا به دیابت + بادرنجبویه (۴۰ mg/dl)	مبتلا به دیابت + بادرنجبویه (۸۰ mg/dl)	مبتلا به دیابت + بادرنجبویه (۱۲۰ mg/dl)
ALT	۱۱۱/۹۵ ± ۸/۲۲	۱۰۷/۳۵ ± ۶/۱۹	۱۹۳/۸۰ ± ۲۳/۴۸^{b}	۱۶۱/۱۲ ± ۶/۳۲^{b}	۱۳۶/۴۰ ± ۹/۶۰^{a}	۱۳۲/۵۰ ± ۷/۱۹^{a}
AST	۲۹۳/۵۷ ± ۱۵۷/۱۷	۲۸۶/۰۲ ± ۶۷/۹۴	۳۴۳/۳۰ ± ۲۳۷/۹۸^{b}	۳۱۸/۶۵ ± ۱۴۷/۲۵^{b}	۲۸۶/۲۱ ± ۱۹۷/۷۸^{a}	۲۸۲/۲۱ ± ۱۴۷/۷۱^{a}
ALP	۲۵۰/۶۵ ± ۷/۶۱	۲۴۷/۵۰ ± ۲۶۷/۴۵	۳۹۸/۷۵ ± ۲۵۷/۷۰^{b}	۳۶۲/۲۳ ± ۲۱۷/۰۷^{b}	۳۵۲/۲۵ ± ۱۹/۱۴^{b}	۲۸۵/۸۳ ± ۲۲۷/۵۳^{a}

AST: Aspartate transaminase; ALT: Alanine transaminase; ALT: Alkaline phosphatase

داده‌ها نشان دهنده‌ی میانگین ± انحراف معیار می‌باشد. b افزایش معنی‌دار نسبت به گروه شاهد سالم؛ a کاهش معنی‌دار نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت ($P < ۰/۰۵$)

جدول ۲. اثر تجویز عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی بر آلبومین، نیتروژن اوره‌ی خون و کراتینین در گروه‌های مورد مطالعه

شاخص / گروه	شاهد سالم	شاهد + بادرنجبویه (۱۲۰ mg/dl)	شاهد مبتلا به دیابت	مبتلا به دیابت + بادرنجبویه (۴۰ mg/dl)	مبتلا به دیابت + بادرنجبویه (۸۰ mg/dl)	مبتلا به دیابت + بادرنجبویه (۱۲۰ mg/dl)
آلبومین	۴/۳۵ ± ۰/۲۱	۴/۳۵ ± ۰/۲۲	۳/۷۶ ± ۰/۲۱[b]	۳/۸۸ ± ۰/۲۵[b]	۴/۱۲ ± ۰/۱۴[a]	۴/۱۶ ± ۰/۱۲[a]
نیتروژن اوره	۲۳/۲۲ ± ۳/۴۳	۲۲/۵۷ ± ۴/۵۱	۳۶/۴۰ ± ۴/۲۳[b]	۲۶/۳۵ ± ۳/۸۱[a]	۲۴/۱۹ ± ۱/۰۶[a]	۲۱/۳۹ ± ۶/۳۲[a]
کراتینین	۰/۵۷ ± ۰/۰۴	۰/۵۸ ± ۰/۰۵	۰/۴۲ ± ۰/۰۲[b]	۰/۴۷ ± ۰/۰۶[b]	۰/۴۸ ± ۰/۰۴[b]	۰/۵۴ ± ۰/۰۲[a]

داده‌ها نشان دهنده‌ی میانگین ± انحراف معیار می‌باشد. b افزایش معنی‌دار نسبت به گروه شاهد سالم؛ a کاهش معنی‌دار نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت ($P < ۰/۰۵$)

میزان آلبومین در گروه شاهد مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد سالم، کاهش معنی‌داری دارد ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲). همچنین، میزان آلبومین در گروه‌های مبتلا به دیابت تحت درمان با ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت، افزایش معنی‌داری یافته است ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲).

میزان نیتروژن اوره‌ی خون در گروه شاهد مبتلا به دیابت، نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲). همچنین، میزان نیتروژن اوره‌ی خون در گروه‌های مبتلا به دیابت تحت درمان با عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت کاهش معنی‌داری یافت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲). میزان کراتینین در گروه شاهد مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد سالم کاهش معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲). همچنین، میزان کراتینین در گروه ششم نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲).

بحث

دیابت به احتمال زیاد، سریع‌ترین بیماری متابولیک در حال گسترش در دنیا می‌باشد که در آن، متابولیسم مواد آلی مختل می‌شود (۱۶). یافته‌های تحقیق حاضر، نشان داد که تجویز طولانی مدت عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی قادر است گلوکز افزایش یافته به دنبال تزریق استرپتوزوتوسین را در موش‌های مبتلا به دیابت کاهش دهد. استرپتوزوتوسین، از طریق انتقال دهنده‌های گلوکز وارد سلول می‌شود و سبب تخریب زنجیره‌ی DNA می‌گردد. استرپتوزوتوسین، سبب تخریب اکسیداسیون گلوکز، تخریب سلول‌های β و کاهش بیوسنتز و ترشح انسولین می‌شود. با این همه عمل هماهنگ و افزاینده‌ی نیتریک اکسید و رادیکال‌های آزاد (ROS یا Reactive oxygen species) رها شده از استرپتوزوتوسین، ممکن است در تخریب DNA و دیگر تغییرات آسیب رسان نقش داشته باشد (۱۷).

دیابت ملیتوس، از جمله بیماری‌های همراه با استرس اکسیداتیو می‌باشد که آثار مخربی بر کبد می‌گذارد. زارع و همکاران، طی تحقیقی گزارش کردند که میزان گلوکز خون، آسپارتات آمینو ترانسفراز، آلانین آمینو ترانسفراز و کراتینین در گروه های درمان شده با عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه جاشیر نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت کاهش معنی‌داری داشته است (۱۸). Akash و همکاران گزارش نمودند که مصرف پیاز، موجب کاهش گلوکز خون می‌شود و ترکیباتی نظیر آلیل پروپیل دی‌سولفید و آلیسین در پیاز نقش اصلی در کاهش گلوکز خون ایفا می‌کنند؛ اگر چه فلاونوئیدها و دیگر ترکیبات موجود در آن‌ها نیز ممکن است، مؤثر باشند (۱۹).

تحقیقات نشان داده است که آلیل پروپیل دی‌سولفید موجود در پیاز، با انسولین در پیوند با گیرنده‌ی انسولین در کبد رقابت می‌کند و موجب افزایش غلظت انسولین آزاد در خون و کاهش گلوکز می‌شود (۲۰). احتمال دارد بهبود وضعیت ابتلا به دیابت ایجاد شده در اثر مصرف عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت، سبب کاهش آزادسازی گلوکز از منابع ذخیره‌ای و یا افزایش مصرف گلوکز در سلول‌ها شده باشد. اثر کاهش دهنده‌ی گلوکز خون، می‌تواند از طریق تحریک تولید و یا از طریق آزادسازی انسولین از سلول‌های β جزایر لانگرهانس اعمال شود.

نتایج این تحقیق، نشان داد که تجویز عصاره‌ی هیدروالکلی بادرنجبویه‌ی دنایی سبب کاهش معنی‌داری در میزان فعالیت آنزیم‌های AST، ALT و ALP گردید. کبد، یکی از اندام‌هایی است که در بیماری دیابت دچار آسیب شدید می‌گردد. آنزیم‌های ALT و AST در کبد وجود دارند و با آسیب سلول‌های کبدی، میزان این آنزیم‌ها در خون افزایش می‌یابد. این آنزیم‌ها در ارزیابی اختلالات کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اختلالات التهابی سلول‌های کبدی، منجر به افزایش حاد در میزان ترانس‌آمینازها می‌گردد (۲۱).

بافت کبد، در حیوانات مبتلا به دیابت نکروزه می‌گردد و احتمال می‌رود افزایش فعالیت آنزیم‌ها در نتیجه‌ی نشت آن‌ها از سیتوزول کبدی به داخل جریان خون باشد. گزارش شده است که درمان

موش‌های مبتلا به دیابت با سیر، باعث برگشت فعالیت بالای آنزیم‌های پلاسما به سطح طبیعی می‌گردد و این به دلیل وجود ترکیبات S-آلکنیل سیستئین‌ها و آلیئین می‌باشد (۲۲). احتمال می‌رود عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی، با کاهش آسیب در سلول‌های کبدی و همچنین با کاهش سطح لیپیدهای کبدی و جلوگیری از تشکیل کبد چرب، باعث کاهش سطح آنزیم‌های ALT و AST در پلاسما می‌گردد.

El-Demerdash و همکاران، در مطالعه‌ای گزارش دادند که افزایش در فعالیت AST، ALP و ALT ناشی از آسیب‌های کبدی در اثر القای دیابت در موش‌های صحرایی و خروج این آنزیم‌ها از سیتوزول کبد به جریان خون می‌باشد (۲۲). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که القای دیابت به وسیله استرپتوزوتوسین باعث افزایش سطح سرمی آنزیم‌های AST، ALP و ALT می‌شود (۲۴-۲۳، ۱۸). از طرف دیگر، ایجاد دیابت سبب نقص در گیرنده‌ی انسولینی می‌گردد و تولید ALT افزایش می‌یابد (۲۱). با توجه به وجود ترکیبات فلاونوئیدی موجود در گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی، می‌توان احتمال کاهش آنزیم‌های AST، ALT و ALP در گروه‌های مبتلا به دیابت تحت درمان چهارم، پنجم و ششم را ناشی از وجود این ترکیبات دانست (۲۵).

استرپتوزوتوسین، علاوه بر اثرات مخرب و سمی بر سلول‌های بتای لوزالمعده بر سایر اندام‌ها مانند کبد اثر تخریبی دارد. بنا بر این، کاهش میزان آلبومین تولید شده توسط کبد در گروه‌های مبتلا به دیابت شده با استرپتوزوتوسین قابل توجیه است (۲۷-۲۶). کاهش آلبومین، ممکن است به دلیل نشت آلبومین در ادرار که از نشانه‌های مهم نفروپاتی دیابتی است و یا ممکن است به دلیل افزایش متابولیسم پروتئین ایجاد شود (۲۸، ۱۸). در مطالعه‌ی حاضر، کاهش سطح آلبومین به دست آمده در گروه شاهد مبتلا به دیابت، با تحقیقات انجام شده‌ی قبلی مطابقت دارد (۳۰-۲۹، ۱۸).

در مطالعه‌ای، افزایش معنی‌داری در بیوستنز آلبومین در گروه‌های مبتلا به دیابت تحت درمان با عصاره‌ی استریچینوس هنین حسی، در مقایسه با گروه طبیعی وجود دارد که این نشان دهنده‌ی غشای پلاسمایی و محافظت از سلول‌های کبدی است (۲۷). این نتایج، نشان می‌دهد که عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی به صوت وابسته به دز، باعث کاهش آلبومین در گروه‌های مبتلا به دیابت تحت درمان نسبت به سایر گروه‌ها می‌شود و از آسیب‌های کلیوی ناشی از استرس اکسیداتیو در این موش‌ها جلوگیری می‌کند که امکان دارد به دلیل وجود ترکیبات فلاونوئیدی باشد.

یکی از عوارض مهم دیابت، آسیب کلیوی است. در مطالعه‌های متعددی گزارش گردیده است که القای دیابت در موش‌های صحرایی، باعث افزایش نیتروژن اوره‌ی خون می‌شود (۲۸، ۱۸). تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های مزانشیال در وضعیت هیپرگلیسمیک، هیدروژن پراکسیداز و پروتئین کیناز بیشتری تولید می‌کنند و احتمال می‌رود از طریق افزایش استرس اکسیداتیو در کلیه، زمینه‌ساز آسیب به کلیه می‌شوند (۲۸). کاهش پالایش گلومرولی و کاهش پرفوژیون کلیه‌ها در موش‌های مبتلا به دیابت باعث افزایش ازت اوره و کراتینین سرم می‌شود (۲۴). تحقیقات نشان داده‌اند که مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت موجب کاهش آسیب کلیوی می‌گردد (۳۲-۳۱). El-Demerdash و همکاران، طی مطالعه‌ای گزارش کردند که درمان موش‌های مبتلا به دیابت شده با عصاره‌های سیر و پیاز باعث کاهش سطح اوره‌ی پلاسما می‌شوند (۲۲). نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی، باعث کاهش سطح BUN تا محدوده‌ی طبیعی شده است. احتمال دارد آنتی‌اکسیدان‌های موجود در عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی، باعث کاهش و یا جلوگیری از عوارض استرس اکسیداتیو در موش‌های مبتلا به دیابت گردند. بر اساس نتایج حاصل، می‌توان نتیجه گرفت که عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه بادرنجبویه‌ی دنایی، به دلیل دارا بودن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و فلاونوئیدی، سبب کاهش شاخص‌های کبدی و کلیوی می‌شود. از این رو، احتمال می‌رود عصاره‌ی این گیاه، در درمان بیماری‌های کبدی نقش دارد. پیشنهاد می‌شود اثر عصاره‌ی بادرنجبویه‌ی دنایی بر تغییرات بافتی کبد و کلیه بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد است که در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شده است. نویسندگان لازم می‌دانند مراتب تشکر خود را از مسؤولان و کارکنان این مرکز اعلام دارند.

References

1. Awah PK, Unwin N, Phillimore P. Cure or control: complying with biomedical regime of diabetes in Cameroon. BMC Health Serv Res 2008; 8: 43.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87(1): 4-14.
3. Amaral S, Moreno AJ, Santos MS, Seica R, Ramalho-Santos J. Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated rat models for diabetes.

Theriogenology 2006; 66(9): 2056-67.
4. Gilbert RE, Connelly K, Kelly DJ, Pollock CA, Krum H. Heart failure and nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(2): 193-208.
5. Bathaie SZ, Mokarizade N, Shirali S. An overview of the mechanisms of plant ingredients in the treatment of diabetes mellitus. Journal of Medicinal Plants 2012; 11(44): 1-25. [In Persian].
6. Saliba F, Samuel D. Acute liver failure: current trends. J Hepatol 2013; 59(1): 6-8.
7. Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update. J Diabetes Metab Disord 2013; 12(1): 28.
8. Chang CL, Lin Y, Bartolome AP, Chen YC, Chiu SC, Yang WC. Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 378657.
9. Golshani S, Karamkhani F, Monsef-Esfehani HR, Abdollahi M. Antinociceptive effects of the essential oil of Dracocephalum kotschyi in the mouse writhing test. J Pharm Pharm Sci 2004; 7(1): 76-9.
10. Fattahi M, Nazeri V, Sefidkon F, Zamani Z. Autecology of Dracocephalum kotschyi Bioss. in Iran. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants 2013; 29(2): 325-42. [In Persian].
11. Ebrahim Sajjadi S, Movahedian Atar A, Yektaian A. Antihyperlipidemic effect of hydroalcoholic extract, and polyphenolic fraction from Dracocephalum kotschyi Boiss. Pharmaceutica Acta Helvetiae 1998; 73(3): 167-70.
12. Najafpour Navaei M, Mirza M. Comparative survay on the essential oil composition of cultivated and wild Dracocephalum kotschyi. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants 2007; 23(1): 128-33. [In Persian].
13. Amin GR. Popular medicinal plants of Iran. 1st ed.Tehran, Iran: Tehran University of Medical Sciences Press 1991; p. 54-5. [In Persian].
14. Saeidnia S, Gohari AR, Uchiyama N, Ito M, Honda G, Kiuchi F. Two new monoterpene glycosides and trypanocidal terpenoids from Dracocephalum kotschyi. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2004; 52(10): 1249-50.
15. Mohammadi J, Naik PR. The histopathologic effects of Morus alba leaf extract on pancreas of diabetic rat. Turk J Biol 2012; 36: 211-6.
16. Mohammadi J, Chatrroz B, Delaviz H. The effect of hydroalcoholic extract of Capparis spinosa on quality of sperm and rate of testosterone following induction of diabetes in rats. J Isfahan Med Sch 2014; 31(264): 2042-52. [In Persian].
17. Mohammadi J, Delaviz H, Malekzadeh JM, Roozbehi A. The effect of hydro alcoholic extract of Juglans regia leaves in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Pak J Pharm Sci 2012; 25(2): 407-11.
18. Zare T, Mokhtari M, Mohammadi J. The effect of hydroalcoholic extracts of prangos ferulacea on blood factors of kidney and liver functions in diabetic male wistar rats. J Fasa Univ Med Sci 2012; 23(3): 174-80. [In Persian].
19. Akash MS, Rehman K, Chen S. Spice plant Allium cepa: dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. Nutrition 2014; 30(10): 1128-37.
20. Masjedi F, Gol A, Dabiri S. Preventive effect of garlic (Allium sativum L.) on serum biochemical factors and histopathology of pancreas and liver in streptozotocin- induced diabetic rats. Iran J Pharm Res 2013; 12(3): 325-38.
21. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. Scand J Gastroenterol 1986; 21(1): 109-13.
22. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. Food Chem Toxicol 2005; 43(1): 57-63.
23. Study of the effects of hyperglycemia and Launaea acanthodes extract administration on disorders of liver function in rats. Physiol-Pharmacol 2012; 15(4): 562-71.
24. Fathi A, Hosseini SE, Sayyadi L. The effects of nicotine on the serum level of insulin, glucose, lipid profile, Liver Enzymes (ALT, ALP, AST) in streptozotocin-induced diabetic adult male rats. J Sabzevar Univ Med Sci 2014; 21(2): 263-70. [In Persian].
25. Kamali M, Khosroyar S, Jalilvand MR. Evaluation of phenolic, flavonoids, anthocyanin contents and antioxidant capacities of different extracts of aerial parts of Dracocephalum kotschyi. J North Khorasan Univ Med Sci 2014; 6(3): 627-34. [In Persian].
26. Vakilian F, Rafighdoost AA, Rafighdoost AH, Amin A, Salehi M. Liver enzymes and uric acid in acute heart failure. Res Cardiovasc Med 2015; 4(4): e22988.
27. Oyedemi SO, Bradley G, Afolayan AJ. Beneficial effect of aqueous stem bark extracts of strychnos henningsii gilg in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic wistar rats. Int J Pharm 2011; 7(7): 773-81.
28. Jelodar GA, Maleki M, Motadayen MH, Sirus S. Effect of fenugreek, onion and garlic on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan-induced diabetic rats. Indian J Med Sci 2005; 59(2): 64-9.
29. Mohammadi A, Saadipour K, Delaviz H, Mohammadi J. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of Juglans regia in an animal model. Turk J Med Sci 2011; 41(4): 685-91.
30. Rahman S, Ansari RA, Rehman H, Parvez S, Raisuddin S. Nordihydroguaiaretic acid from creosote bush (Larrea tridentata) mitigates 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammatory and oxidative stress responses of tumor promotion cascade in mouse skin. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011: 734785.
31. Mariee AD, Abd-Allah GM, El-Yamany MF. Renal oxidative stress and nitric oxide production in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: the possible modulatory effects of garlic (Allium sativum L.). Biotechnol Appl Biochem 2009; 52(Pt 3): 227-32.
32. Mansour MH, Al-Qattan K, Thomson M, Ali M. Garlic (allium sativum) modulates the expression of angiotensin II AT2 receptor in adrenal and renal tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. Adv Biol Chem 2011; 1(3): 93-102.

Journal of Isfahan Medical School Received: 18.01.2016

Vol. 34, No. 379, 3rd Week, June 2016 Accepted: 05.05.2016

The Effects of Hydroalcoholic Extract of Dracocephalum Kotschyi on Biochemical Blood Parameters in Diabetic Male Rats

Hamdollah Delaviz[1], Majid Eskandari[2], Nasrin Mohammadi[3], Bahram Mohammadi[4], Jamshid Mohammadi[5]

Original Article

Abstract

Background: Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases that impair the function of other body systems. This study conducted to determine the effect of hydro-alcoholic extract of Dracocephalum kotschyi on biochemical blood parameters of diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 48 male Wistar rats (215 ± 35 g) randomly were divided into 6 equal groups. Normal control and diabetic control groups received distilled water, and the control group receivedhydroalcoholic extract of Dracocephalum kotschyi (120 mg/Kg). Three treatment diabetic groups received 40, 80 and 120 mg/Kg of a hydroalcoholic extract of Dracocephalum kotschyi respectively. All groups were treated orally by gavage which continued for 21 days. The level of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, creatinine and urea nitrogen in blood was measured at the end of the study in different groups.

Findings: The Mean blood glucose in the treatment groups with extract of Dracocephalum kotschyi decreased significantly compared to the diabetic control ($P < 0.05$). The mean of AST, ALT and ALP was significantly reduced in treating diabetic groups in comparison to the diabetic control ($P < 0.05$). The mean of albumin and urea nitrogen in the treatment groups with 80 and 120 mg/Kg of the extract were reduced significantly compared to the diabetic control ($P < 0.05$).

Conclusion: The dosage of 80 and 120 mg/Kg extract of Dracocephalum kotschyi improve liver and kidney function in diabetic rat.

Keywords: Diabetes mellitus, Dracocephalum kotschyi, Liver enzymes, Kidney, Rat

Citation: Delaviz H, Eskandari M, Mohammadi N, Mohammadi B, Mohammadi J. **The Effects of Hydroalcoholic Extract of Dracocephalum Kotschyi on Biochemical Blood Parameters in Diabetic Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 401-7.

1- Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
2- Department of Physiology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Fars Science and Research Branch, Shiraz, Iran
3- Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
4- Student of Medicine, School of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
5- Associate Professor, Medicinal Plants Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
Corresponding Author: Jamshid Mohammadi, Email: j_mohammadi2005@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۷۹/هفته‌ی سوم خرداد ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱

التهاب مزمن خفیف: علل و اثرات آن

فرشته اصغرزاده[۱]، رضا روزبهانی[۲]، مجید خزاعی[۳]

مقاله مروری

چکیده

التهاب مزمن خفیف (Chronic low-grade inflammation) یافته‌ای پاراکلینیک است که امروزه در بسیاری از بیماری‌های شایع و مهم جوامع بشری مثل چاقی، دیابت، بیماری‌های عصبی و ... مشاهده می‌شود. به همین دلیل، مطالعات مختلفی بر روی علل و اثرات آن بر بدن در شرایط مختلف پاتولوژیک انجام و پیشنهاد شده است که التهاب مزمن خفیف در پاتوژنز ایجاد این بیماری‌ها یا عوارض آن‌ها نقش زیادی دارد. التهاب مزمن خفیف، با افزایش سطح لیپوپلی ساکارید باکتریایی گرم منفی در گردش خون مشخص می‌شود که به دنبال آن، عوامل التهابی نیز افزایش می‌یابد. عوامل مختلفی ممکن است در ایجاد این التهاب نقش داشته باشند و به دنبال آن، التهاب نیز می‌تواند عوارض و عواقبی بر عملکرد قسمت‌های مختلف بدن داشته باشد. در این مقاله‌ی مروری به بررسی این علل و عوارض خواهیم پرداخت.

واژگان کلیدی: التهاب، عوامل التهابی، لیپوپلی ساکارید

ارجاع: اصغرزاده فرشته، روزبهانی رضا، خزاعی مجید. **التهاب مزمن خفیف: علل و اثرات آن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۴۲۱-۴۰۸

مقدمه

مشاهدات بالینی متعددی نشان داده است که التهاب مزمن خفیف پایدار، در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت، چاقی، آترواسکلروزیس، بیماری‌های عصبی و ... در ارتباط است. التهاب مزمن خفیف، با افزایش ۳-۲ برابری در واسطه‌های التهابی در گردش خون همراه است (۱). این فرایند، بر خلاف فرایندهای پاتولوژیک التهابی مثل سپسیس، بسیار به آهستگی اتفاق می‌افتد و بر خلاف بسیاری از بیماری‌های مزمن (مثل آرتریت روماتوئید یا بیماری‌های التهابی روده) که با علایم و شواهد موضعی التهاب همراه هستند، منشأ مشخصی ندارد. این مسأله، سبب پیچیده کردن راهبردهای پیش‌گیری و درمان در این شرایط شده است.

التهاب مزمن خفیف، یک مشخصه‌ی آزمایشگاهی در برخی بیماری‌ها از جمله چاقی است و ممکن است با سایر اجزای سندرم متابولیک همراه باشد. این التهاب، با افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو همراه است (۲) و به عنوان یک مکانیسم برای ایجاد مقاومت به انسولین در چاقی و سندرم متابولیک مطرح است (۳).

در این مقاله، ابتدا علل ایجاد التهاب مزمن خفیف بررسی می‌شوند و در ادامه، عوارض و عواقب ناشی از آن مطرح می‌گردد.

علل ایجاد التهاب مزمن خفیف

میکروب‌های روده‌ای

میکروب‌های روده‌ای در انسان بین ۱۰۰-۱۰ تریلیون یعنی بیش از ۱۰ برابر کل سلول‌های بدن هستند (۴). Bacteroidetes و Firmicutes بیش از ۹۰ درصد کل میکروب‌های روده‌ای را تشکیل می‌دهند (۵). این میکروارگانیسم‌ها، می‌توانند با تغییر در تعادل انرژی بر متابولیسم کل بدن (۷-۶)، متابولیسم گلوکز (۸-۷) و التهاب مزمن خفیفی که در چاقی و سایر بیماری‌های متابولیک مشاهده می‌شود (۹-۸) اثرگذار باشند. نشان داده شده است که لیپوپلی ساکارید مشتق از میکروب‌ها (جزء دیواره‌ی سلولی باکتری‌های گرم منفی) نقش مهمی در ایجاد التهاب و پیشرفت بیماری‌های مرتبط با چاقی دارد (۹-۷). مصرف غذاهای پرچرب، می‌تواند سبب افزایش سطح لیپوپلی ساکارید پلاسما و اندوتوکسمی متابولیک شود (۱۰، ۷) و این موضوع، می‌تواند در ایجاد التهاب مزمن خفیف در انسان نقش زیادی داشته باشد (۱۲-۱۱). این موضوع در بخش‌های بعدی بیشتر توضیح داده خواهد شد.

نقش لیپوپلی ساکارید در ایجاد چاقی یا عوارض آن در مطالعات مختلفی تأیید گردیده است. در یک مطالعه، تجویز زیرجلدی لیپوپلی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استاد، مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مجید خزاعی
Email: khazaeim@mums.ac.ir

ساکارید در موش‌های طبیعی به مدت ۴ هفته سبب ایجاد تغییراتی در وزن بدن، توده‌ی چربی، افزایش شاخص‌های التهابی پلاسما مثل عامل نکروز دهنده‌ی تومور (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF-α)، اینترلوکین ۶ (IL-6 یا Interleukin-6)و اینترلوکین ۱ (IL-1)، هیپرگلیسمی و انسولینمی گردید. این تغییرات، مشابه وقایعی است که پس از مصرف غذای پرچرب ایجاد می‌شود (۷). باکتری‌ها و اجزای دیواره‌ی سلولی آن‌ها می‌توانند توسط سلول‌های ایمنی بدن شناسایی شوند و سیستم ایمنی ذاتی را از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژن باکتریایی فعال نماید. یکی از این گیرنده‌ها، گیرنده‌ی لیپوپلی ساکارید Toll-like receptor (TLR) یا CD14 است که به طور قطع، می‌تواند در جلوگیری یا افزایش ورود باکتری‌ها به بافت‌های میزبان مؤثر باشد (۵). گیرنده‌های Toll-like که نقش مهمی در سیستم ایمنی دارند، می‌توانند لیپوپلی ساکارید را در سیستم گردش خون تشخیص دهند (۱۳).

علاوه بر نقش میکروب‌های روده‌ای، نفوذپذیری (Permeability) روده‌ای نیز نقش مهمی در ایجاد التهاب و عوارض آن مثل مقاومت به انسولین دارد (۱۵-۱۴، ۷). مطالعات نشان داده است که رژیم غذایی پرچرب، می‌تواند سبب اختلال در اتصالات محکم سلول‌های روده‌ای و در نتیجه افزایش نفوذپذیری آن شود و این اثر، وابسته به میکروب‌های روده‌ای است؛ چرا که تجویز آنتی‌بیوتیک، می‌تواند از آن جلوگیری کند (۱۴، ۸).

عبور لیپوپلی ساکارید از روده به گردش خون، می‌تواند از طریق انتشار از فضاهای پاراسلولار سلول‌های روده‌ای و یا از طریق جذب توسط سلول‌ای روده‌ای در حین فرایند ترشح شیلومیکرونی باشد (۱۶، ۵). به این پدیده، اندوتوکسمی متابولیک (Metabolic endotoxemia) می‌گویند.

رژیم غذایی پرچرب

نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که مصرف مزمن غذاهای پرچرب، سبب افزایش جذب اندوتوکسین از روده‌ها در حین فرایند جذب چربی‌ها می‌شود و موجب افزایش خطر مقاومت به انسولین و آترواسکلروزیس می‌شود. این اندوتوکسمی، اندوتوکسمی متابولیک نامیده می‌شود که در مقایسه با سایر انواع اندوتوکسمی است که از عفونت‌های خارجی باکتریایی یا سپسیس ایجاد می‌گردد.

همان‌طور که اشاره شد، Bacteroidetes و Firmicutes بیش از ۹۰ درصد کل میکروب‌های روده‌ای را تشکیل می‌دهند (۵). برای اولین بار در ۲۰۰۷ Cani و همکاران نشان دادند که رژیم غذایی پرچرب، ترکیب میکروبی روده را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷). در واقع، مصرف رژیم غذایی پرچرب، سبب کاهش برخی میکروب‌ها مثل Bifidobacterium spp و باکتری‌های Bacteroid می‌شود (۱۷).

سایر مطالعات، کاهش برخی باکتری‌های روده‌ای مثل Lactobacillus spp و Roseburia spp را نیز گزارش نمودند (۱۸). این نتایج در حیوانات آزمایشگاهی نیز به اثبات رسیده است؛ به طوری که نشان داده شده است که تعداد باکتری‌های Bacteriodet روده‌ای در موش‌های تحت رژیم غذایی پرچرب، کاهش و Firmicutesهای روده‌ای در آنان افزایش می‌یابد (۲۰-۱۹).

همچنین، در موش‌های چاق Ob/Ob تعداد Bacteroidetes کاهش و به طور متناسب باکتری‌های Firmicutes نسبت به گروه طبیعی افزایش می‌یابد (۲۲-۲۱). هر چند که در مطالعات دیگر این تفاوت مشاهده نشد (۲۳-۲۲). این تغییرات در میکروب‌های روده‌ای در چاقی، می‌تواند سبب افزایش بازجذب لیپوپلی ساکاریدها شود و جالب این است که درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها که میکروب‌های روده‌ای را تغییر می‌دهد، می‌تواند سبب کاهش اندوتوکسمی متابولیک در موش‌های چاق گردد (۸).

اثبات شده است که التهاب مزمن خفیف پس از مصرف رژیم غذایی پرچرب، یک مکانیسم وابسته به لیپوپلی ساکارید است؛ به طوری که مصرف غذاهای پرچرب، با افزایش سطح لیپوپلی ساکارید خون همراه است (۲۶-۲۴). افزایش مصرف غذاهای پرچرب، می‌تواند نفوذپذیری روده‌ای را افزایش و سبب افزایش سطح پلاسمایی لیپوپلی ساکارید به میزان ۳-۲ برابر گردد (۲۷، ۱۲، ۷).

مطالعات انجام شده در حیوانات و انسان نشان داده است که در مقایسه با رژیم با انرژی بالا و کربوهیدرات بالا، رژیم غذایی با انرژی بالا و چربی زیاد در انتقال لیپوپلی ساکارید از روده به گردش خون سیستمیک نقش بیشتری دارد (۱۲-۱۱).

موش‌های فاقد ژن TLR4 (گیرنده‌ی لیپوپلی ساکارید) نسبت به ایجاد چاقی با رژیم غذایی پرچرب و مقاومت به انسولین مقاوم‌تر هستند (۷). تجویز لیپوپلی ساکارید به حیوانات آزمایشگاهی به عنوان یک مدل اندوتوکسمی متابولیک، سبب التهاب سیستمیک و مقاومت به انسولین مشابه آن چیزی که در تغذیه با رژیم غذایی پرچرب می‌گردد، شده است (۱۴). تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به حیواناتی که تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفته‌اند و یا به طور ژنتیک چاق هستند (Ob/Ob)، موجب کاهش التهاب سیستمیک، مقاومت به انسولین و توده‌ی چربی می‌شود (۲۸، ۸).

به تازگی، مطالعه‌ی دیگری بر روی موش‌های فاقد میکروب (Germ-free) انجام شده است و نقش میکروب‌های روده‌ای در ایجاد التهاب و عوارض آن نشان داده شده است؛ همچنین، بر اساس یافته‌های این مطالعه، التهاب پس از مصرف غذای پرچرب در این حیوانات ایجاد نمی‌شود (۲۹).

علاوه بر اجزای باکتری‌ها، باکتری‌های زنده نیز می‌توانند وارد

بافت‌های میزبان شوند که به آن باکتریمی متابولیک (Metabolic Bacteriemia) می‌گویند. تنها پس از یک هفته از مصرف غذای پرچرب در حیوانات آزمایشگاهی، حتی قبل از این که هیپرگلیسمی ایجاد گردد، نشان داده شده است که مقدار کل باکتری‌ها و باکتری‌های گرم منفی مثل Escherichia coli (E.Coli) به میزان زیادی در روده، مخاط ایلئوم، خون و بافت چربی مزانتریک افزایش می‌یابد (۳۰). پس از مصرف غذای پرچرب، گلبول‌های سفید در گردش خون، فرم فعال Nuclear Factor Kappa B (NFkB) را بیشتر بیان می‌کنند و بیان برخی نشانگرهای اتصال گلبول سفید مثل CD11A و CD11B نیز افزایش می‌یابد. سطح اینترلوکین ۸ و تعداد نوتروفیل‌ها نیز پس از مصرف غذای پرچرب بر خلاف غذاهای کم چرب افزایش می‌یابد (۳۲-۳۱).

مطالعات بالینی نیز نشان داده‌اند که سطح لیپوپلی ساکارید در گردش خون پس از مصرف غذاهای پرانرژی به طور موقت افزایش می‌یابد (۳۵-۳۳، ۱۱). این سطح بالای لیپوپلی ساکارید با چاقی، دیابت، بیماری‌های کلیوی و قلبی- عروقی همراه است (۳۵). در انسان‌های سالم، تجویز ماستهای پروبیوتیک ممکن است با بهبود عملکرد نفوذپذیری روده‌ای، سبب کاهش آزادسازی اندوتوکسین و کاهش التهاب مزمن سیستمیک شود (۳۶).

عوامل محیطی، آلودگی هوا

شواهد زیادی وجود دارد که ذرات معلق هوا با اندازه‌ی ۱۰-۲/۵ میکرون و به خصوص ذرات کمتر از ۲/۵ میکرون، یک تهدید جدی برای ایجاد بیماری‌های قلبی- عروقی در انسان هستند (۳۸-۳۷).

از آن جایی که التهاب در عروق به عنوان یک مکانیسم در ایجاد بیماری‌های قلبی- عروقی مورد توجه قرار گرفته است، توجه به این مسأله که آلاینده‌های هوا نیز می‌توانند سبب التهاب موضعی و سیستمیک شوند، به تدریج افزایش یافت. این اثر با افزایش میزان برخورد و نیز افزایش طول مدت مواجهه با این آلاینده‌ها افزایش می‌یابد. مطالعه در شهرهای پرجمعیت و آلوده مثل مکزیکوسیتی نشان داده است که سطح عوامل التهابی در گردش خون ساکنین این شهرها، بیشتر از افرادی است که در شهرهای با آلودگی کمتر زندگی می‌کنند (۳۹). اعتقاد بر این است که پس از استنشاق ذرات ریز معلق در هوا، این ذرات وارد گردش خون می‌شوند و با ایجاد اثرات سیستمیک، سبب افزایش استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی می‌گردند (۴۰)؛ این در حالی است که ذرات معلق با اندازه‌ی بزرگ‌تر، آسیب‌ها و التهاب‌های موضعی بیشتری ایجاد می‌کنند.

سن بالا

پدیده‌ی افزایش سن، یک پدیده‌ی بیولوژیک است که با پسرفت پیش‌رونده‌ی عملکردی بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک در سطوح مختلف سلولی، ملکولی و بافتی همراه است. مشاهده شده است که در افراد پیر، سطح عوامل التهابی در گردش خون افزایش می‌یابد و پیشرفت آهسته‌ی این شرایط یعنی التهاب سیستمیک مزمن با درجه‌ی خفیف با افزایش سن به عنوان یک اصطلاح جدید به نام Inflammaging شناخته می‌شود (۴۳-۴۱).

بسیاری از این عوامل التهابی در پاتوژنز بیماری‌های مشاهده شده با افزایش سن مثل آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی، دیابت و سرطان نقش دارند (۴۴). شاخص‌ترین این عوامل التهابی، اینترلوکین ۱ و ۶، پروتئین واکنشی مرحله‌ی حاد (C-reactive protein یا CRP) و TNF-α هستند. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که در افراد مسن، سطح اندوتوکسین در گردش خون نیز به میزان زیادی افزایش یافته است (۴۵).

به عنوان یک عامل داخل سلولی مهم که در بسیاری از فرایندهای التهابی نقش دارد، به نظر می‌رسد NFkB و مسیر سیگنالینگ آن، نقش مهمی در ایجاد التهاب در پیری نیز داشته باشد (۴۷-۴۶). این سیستم از یک سری پروتئین تشکیل شده است که پاسخ‌های التهابی به محرک‌های مختلف مثل لیپوپلی ساکارید و سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۱ و TNF-α را تنظیم می‌کند (۴۸). فعال شدن این سیستم، منجر به القای بیش از ۱۵۰ ژن هدف می‌شود که سبب تولید عوامل التهابی مثل سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و عوامل اتصال سلولی می‌شود. این فعال شدن، توسط ایزوفرم‌های سه گانه‌ی IkB (آلفا، بتا و سیگما) کنترل می‌گردد که به طور عادی به NFkB متصل می‌شوند و از ارتباط آن با ژن‌های هدف جلوگیری می‌کنند. فعال شدن این سیگنال‌ها، سبب می‌شود کمپلکس IkB کیناز (IKK یا IκB kinase) به ایزوفرم‌های IkB تجزیه شود. تجزیه‌ی سریع IkB موجب می‌شود NFkB به DNA هسته متصل شود.

باید توجه داشت که تغییرات دیگری که در بدن با افزایش سن اتفاق می‌افتد، مثل تجمع غیر طبیعی بافت چربی و نیز تغییر در ترکیب میکروب‌های روده‌ای (۴۳) نیز می‌توانند در فرایند التهاب در پیری نقش داشته باشد.

بیماری‌های پریودنتال

بیماری پریودنتال، نه تنها به عنوان بیماری در افراد سالمند، بلکه به عنوان بیماری که خود باعث پیشرفت پیری می شود، شناخته شده است (۴۹). بیماری‌های پریودنتال به خصوص پریودنتیت با خطر ابتلا به بیماری‌هایی مثل دیابت و آترواسکلروزیس همراه است. در این بیماری، تجمع باکتری‌ها در اطراف لثه یا دندان‌ها، سبب تحلیل استخوان و در نهایت از بین رفتن دندان می‌شود. بسیاری از این باکتری‌ها از نوع گرم منفی هستند که می‌توانند به راحتی در هنگام

مسواک زدن یا جویدن غذا به گردش خون سیستمیک راه پیدا کنند. نشان داده شده است که در افراد مبتلا به پریودنتیت شدید، سطح پلاسمایی لیپوپلی ساکارید افزایش یافته است (۵۱-۵۰).

در بیماری پریودنتال، به نظر می‌رسد که میزبان به محرک‌های التهابی با افزایش ترشح مقداری از سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱، TNF-α و بافت مخرب واسطه، مانند واسطه‌ی اکسیژن و ماتریکس متالوپروتئینازها پاسخ می‌دهد (۵۲). التهاب پریودنتال شدید، به نوبه‌ی خود باعث بروز مقاومت به انسولین و شتاب بخشیدن به تغییرات آترواسکلروتیک می‌شود. از این رو، این بیماری ممکن است باعث افزایش سرعت فرسودگی سلول‌های β پانکراس و همچنین تسریع التهاب عروقی شود (۵۴-۵۳، ۴۹). همچنین، بیماری پریودنتال شدید، به شدت با مرگ قلبی- کلیوی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در ارتباط است (۵۵).

مصرف الکل

مصرف الکل در انسان با عوارض زیادی از جمله بیماری‌های قلبی- عروقی، کبدی یا مغزی همراه است. یکی از مکانیسم‌های مطرح شده جهت توجیه علت ایجاد این عوارض، افزایش سطح لیپوپلی ساکارید در گردش خون این افراد پس از مصرف الکل است (۵۶). مصرف الکل، نه تنها سبب ایجاد تغییراتی در ترکیب میکروبی روده‌ها می‌شود (۵۷)، بلکه مصرف درازمدت آن می‌تواند نفوذپذیری روده‌ها را به ملکول‌های با وزن بالا از جمله اندوتوکسین‌ها افزایش دهد (۵۸-۵۷). میزان مصرف الکل، رابطه‌ی مستقیمی با میزان سطح اندوتوکسین‌های در گردش خون دارد و قطع مصرف الکل سبب کاهش سطح اندوتوکسین می‌گردد (۴۵).

مصرف سیگار

مصرف سیگار، با بسیاری از بیماری‌ها به خصوص بیماری‌های تنفسی، قلبی- عروقی و سرطان‌ها همراه است. یک سیگار، ۱۲۰-۷۵ نانوگرم لیپوپلی ساکارید فعال بیولوژیک دارد. نشان داده شده است که در افراد مصرف کننده‌ی سیگار، سطح اندوتوکسین در گردش خون به میزان بسیار زیادی افزایش می‌یابد. مصرف سیگار سبب فعال شدن NFkB نیز می‌شود که یک عامل مهم و شناخته شده در ایجاد التهاب توسط لیپوپلی ساکارید است (۵۹).

دود سیگار، حاوی چند القاگر التهابی به ویژه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS یا Reactive oxygen species) می‌باشد. سیگار کشیدن مزمن، به طور هم‌زمان، سبب افزایش تولید چندین سیتوکین پیش التهابی (TNF-α، اینترلوکین‌های ۸، ۶ و ۱- بتا) و کاهش تولید ملکول‌های ضد التهاب می‌شود (۶۰). سیگار کشیدن، خطر ابتلا به بیماری‌های پریودنتال را به عنوان یک عامل خطر مستقل برای افزایش التهاب سیستمیک نیز افزایش می‌دهد (۵۹).

عواقب التهاب مزمن خفیف

چاقی

چاقی، در حقیقت نتیجه‌ی عدم تعادل بین میزان دریافت و مصرف کالری می‌باشد، اما تغییرات متابولیک مشاهده شده در چاقی را تنها نمی‌توان با عوامل ژنتیک به تنهایی توجیه کرد. در چاقی، یک سری تغییرات متابولیک ایجاد می‌شود که می‌تواند در نهایت به دیابت نوع ۲ یا مقاومت به انسولین منجر شود. این تغییرات متابولیک، با التهاب مزمن خفیف همراه است که می‌تواند در شروع این تغییرات نقش داشته باشد (۶۱).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که در چاقی، یک التهاب مزمن خفیف وجود دارد که همان «التهاب متابولیک» است. التهاب مزمن خفیف، اگر چه از نظر بالینی و بر خلاف التهاب حاد (شوک سپتیک) علایمی ندارد، اما می تواند در پاتوفیزیولوژی عوارض چاقی همچون اختلالات متابولیک یا مقاومت به انسولین نقش داشته باشد (۶۱). اگر چه در ابتدا تصور بر این بود که سلول‌های بافت چربی تنها نقش ذخیره‌ی چربی دارند، اما به مرور مشخص گردید که این سلول‌ها، مواد بسیار زیادی ترشح می‌کنند که هر کدام از آن‌ها اثرات مختلفی بر سیستم‌های بدن دارند. این مواد، به عنوان آدیپوکین (Adipokines) نامیده می‌شوند (۶۲) و نقش‌های متابولیک مختلفی به صورت اتوکرین، پاراکرین یا سیستمیک دارند (۶۵-۶۳) و به همین دلیل، امروزه بافت چربی به عنوان یک بافت اندوکرین در نظر گرفته می‌شود.

التهاب مزمن خفیف، یک یافته‌ی شایع در چاقی و دیابت نوع ۲ است (۶۷-۶۶). این التهاب، موجب افزایش خطر مقاومت به انسولین و آترواسکلروزیس می‌گردد (۶۱، ۲۲). پاسخ التهابی با افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی در پلاسما مثل اینترلوکین ۶ و TNF-α همراه است (۶۸، ۲۲) و با ورزش می‌تواند کاهش یابد (۶۹).

Nappo و همکاران، گزارش کردند که رژیم غذایی پرچرب در مقایسه با رژیم غذایی پرکربوهیدرات، سبب افزایش بیشتری در سیتوکین‌های پیش التهابی می‌شوند (۷۰).

علل ایجاد التهاب مزمن خفیف در چاقی، در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از علل پیشنهادی در ایجاد التهاب در چاقی، تغییر در ترکیب میکروب‌های روده‌ای است. مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبی روده‌ای انسان‌های چاق و موش‌های چاق Ob/Ob که به صورت ژنتیکی چاق هستند، نسبت به گروه‌های با وزن طبیعی متفاوت است؛ به طوری که نسبت رده‌ی میکروبی Firmicutes (F) در مقایسه با Bacteroidetes (B) یعنی نسبت F/B در افراد چاق افزایش بارزی دارد (۷۲-۷۱)؛ ضمن این که تنوع باکتریایی در افراد چاق کمتر از افراد طبیعی است (۷۳-۷۲). این نتایج، در خانم‌های باردار چاق و کودکان چاق نیز مشاهده شده است (۵). جالب این که کاهش

وزن در افراد چاق چه در اثر کاهش مصرف غذاهای پرچرب و چه استفاده از رژیم‌های غذایی کم کربوهیدرات، نسبت F/B را کاهش می‌دهد و این کاهش، ارتباط زیادی با درصد کاهش وزن بدن دارد (۷۴)؛ البته در برخی مطالعات، تغییرات نسبت F/B در چاقی و اثرات کاهش وزن بر آن مورد تأیید قرار نگرفته است (۵).

اگر چه چاقی تغییراتی در ترکیب میکروبی روده‌ها ایجاد می‌کند و به نظر می‌رسد این تغییرات میکروبی نقش اتیولوژیک در ایجاد چاقی و مقاومت به انسولین دارند، اما این که چه ترکیب خاص باکتریایی در این فرایند نقش دارد، هنوز مورد بررسی است. مطالعات بالینی و پیش بالینی بیشتری برای فهم بهتر نقش باکتری‌ها و گونه‌های آن در ایجاد چاقی و مقاومت به انسولین لازم است.

نکته‌ی قابل توجه دیگر، تغییر در نفوذپذیری روده‌ای در چاقی است. اولین شواهدی که نشان داد چاقی با افزایش نفوذپذیری روده‌ای و در واقع اختلال در سد روده‌ای همراه است، از مطالعات حیوانی به دست آمد (۷۵، ۲۷، ۸). این اختلال، با افزایش ورود توکسین‌ها و لیپوپلی ساکاریدها به گردش خون و افزایش سطح آن همراه می‌باشد (۷۵، ۸) که خود می‌تواند سبب ایجاد التهاب سیستمیک و آزاد شدن سیتوکین‌ها شود (۷۶، ۸). در حیوانات چاق، اختلال در پروتئین‌های اتصالات محکم (Tight junction) در روده‌ی باریک و التهاب بیشتری که در اثر میکروب‌ها ایجاد می‌شود، به عنوان یک مکانیسم احتمالی برای این فرضیه است که نفوذپذیری پاراسلولار در روده‌ی افراد چاق افزایش یافته است (۲۷). از سوی دیگر، نشان داده شده است که تغییر در ترکیب میکروبی روده‌ای با تغییر در جذب لیپوپلی ساکاریدها و افزایش نفوذپذیری روده‌ای همراه است (۷۵). از این رو، به نظر می‌رسد یک ارتباط بین میکروب‌های روده‌ای، افزایش نفوذپذیری روده‌ای، اندوتوکسمی و چاقی وجود دارد.

لیپوپلی ساکارید پس از ورود به گردش خون، توسط یک پروتئین ناقل و لیپوپروتئین‌ها به سمت کبد می‌رود (۷۷). هپاتوسیت‌ها مسؤول پاک‌سازی (کلیرنس) لیپوپلی ساکاریدها و دفع آن‌ها در صفرا هستند. لیپوپلی ساکارید، با مکانیسم‌های مختلف می‌تواند سبب ایجاد هیپرتری گلیسرید شود. در پایین لیپوپلی ساکارید، سنتز لیپوپروتئین‌های کبدی را افزایش می‌دهد؛ در حالی که در بالای آن کاتابولیسم آن را تشدید می‌کند (۷۸).

اسیدهای چرب موجود در رژیم غذایی، می‌توانند مسیر سیگنالی Toll-like receptor4 (TLR4) را در آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژها فعال نمایند و سبب تولید و القای عوامل التهابی شوند؛ روندی که در غیاب TLR4 روی نمی‌دهد (۷). نشان داده شده است که High-density lipoprotein (HDL) می‌تواند اثر محافظتی در برابر التهاب ناشی از لیپوپلی ساکارید داشته باشد؛ به طوری که تجویز HDL به حیوانات آزمایشگاهی قبل از تجویز لیپوپلی ساکارید به طور بارزی آزاد شدن TNF-α و اینترلوکین ۶ و ۸ را کاهش می‌دهد (۸۰-۷۹). در انسان نیز تجویز لیپوپلی ساکارید با دزی که در حد اندوتوکسمی متابولیک باشد، سبب افزایش آنزیم لیپاز اندوتلیالی و کاهش HDL می‌شود (۸۱) و این موضوع، شاید دلیل کاهش HDL در اندوتوکسمی متابولیک یا هر بیماری التهابی مثل چاقی یا سندرم متابولیک باشد.

تجمع تری گلیسیرید داخل کبدی در اندوتوکسمی متابولیک، می‌تواند در دراز مدت سبب ایجاد و پیشرفت کبد چرب شود. افزایش اسیدهای چرب در سلول‌های کبدی، بیان ژن TLR4 کبدی را افزایش می‌دهد (۸۲). این مسأله، سبب ایجاد التهاب در کبد و تبدیل کبد چرب به هپاتیت (Steatohepatitis) می‌شود (۸۳). تجویز پروبیوتیک‌ها در مدل‌های مختلف بیماری‌های کبدی مثل کبد چرب غیر الکلی، منجر به مهار فعالیت التهابی و بهبود این بیماری‌ها و جلوگیری از آسیب بیشتر کبدی می‌شود (۸۴، ۸۰).

آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی- عروقی

بیماری‌های قلبی- عروقی، علت اصلی مرگ در جوامع پیشرفته است و با وجود پیشرفت در درمان و کنترل آن، آمار مرگ ناشی از این بیماری به طور قابل توجهی کاهش نیافته است. چاقی، یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی است (۸۰). عوامل مختلفی در ایجاد بیماری‌های قلبی- عروقی در این افراد مطرح شده است که یکی از آن‌ها، افزایش نفوذپذیری روده‌ها به توکسین‌ها مثل لیپوپلی ساکارید است که سبب اندوتوکسمی متابولیک می‌شود. مطالعات نشان داده است که لیپوپلی ساکاریدها سبب تشدید فرایند آترواسکلروزیس و در نتیجه بیماری‌های قلبی- عروقی می‌گردند (۸۰). اثر لیپوپلی ساکارید بر سیستم قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه نیز اثبات شده است که با آسیب قلبی و افزایش مرگ و میر در این افراد همراه است (۸۵). مطالعات پیشنهاد نموده‌اند که به دلیل استرسی که بر سیستم گردش خون ناشی از همودیالیز وارد می‌شود و ایسکمی‌های موضعی مکرر، لیپوپلی ساکارید می‌تواند به میزان بیشتری از طریق سد روده‌ای عبور کند و وارد گردش خون شود.

در خصوص نقش لیپوپلی ساکارید در ایجاد آترواسکلروزیس، مطالعات حیوانی در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرکلسترول نشان داده است که حیوانات تحت تزریق لیپوپلی ساکارید، آترواسکلروزیس پیشرفته‌تری نسبت به گروه طبیعی دارند (۸۶). در انسان، برای اولین بار Kiechl و همکاران نشان دادند که اندوتوکسمی ساب کلینیکال با آترواسکلروزیس کاروتید همراه است (۸۷). آن‌ها مشاهده نمودند که سطح پلاسمایی عوامل التهابی در بیماران دچار عفونت‌های مزمن

افزایش یافته است و این عوامل، به میزان زیادی پیش‌بینی کننده‌ی خطر ابتلا به آترواسکلروز هستند. مکانیسم ملکولی نقش لیپوساکاریدها در ایجاد آترواسکلروزیس مورد بررسی قرار گرفته است. در شرایط اندوتوکسمی، سلول‌های اندوتلیال مواد کموتاکسیک و عوامل پیش التهابی آزاد می‌کنند که سبب می‌شوند لنفوسیت‌های T لایه‌ی فیبری ضایعه‌ی آترواسکلروزیس را تشکیل دهند و سبب مهاجرت منوسیت‌ها، تبدیل آن‌ها به ماکروفاژ و تشکیل پلاک گردند. همچنین، اندوتوکسین‌ها می‌توانند سبب فعال شدن و القای سایر ملکول‌ها که در تداخل سلول-سلول نقش دارند، مثل ملکول‌های اتصالی (Adhesion molecules) گردند (۸۰).

لیپوپلی ساکاریدها، همچنین می‌توانند از طریق گیرنده‌ی TLR4 نیز سبب ایجاد التهاب، آترواسکلروزیس و پیشرفت آن گردند. موش‌های فاقد ژن TLR4، آترواسکلروزیس آئورتی، سطح عوامل التهابی و محتوای لیپیدی پلاکی کمتری دارند (۸۸). در یک مطالعه‌ی دیگر بر روی مدل مشابه، نشان داده شد که فقدان TLR4 سبب کاهش چشمگیر در محتوای لیپیدی ماکروفاژهای موجود در ضایعات عروقی می‌شود (۸۹). در انسان نیز موتاسیون در TLR4، با کاهش پاسخ به لیپوپلی ساکارید همراه است (۹۰).

اندوتوکسین در پلاسمای افراد سالم با غلظت کم (۲۰۰-۱ پیکوگرم در میلی‌لیتر) وجود دارد (۱۱). افزایش سطح لیپوپلی ساکارید خون، ارتباط مستقیمی با خطر آترواسکلروزیس دارد (۹۱). مطالعات In vitro نشان داده است که لیپوپلی ساکارید، بیان ژن‌های آتروژنیک (۹۲)، احتباس کلسترول و تشکیل سلول‌های کف‌آلود (Foam cell) را افزایش می‌دهد (۱۱). همچنین، تشکیل پلاک در موش‌ها و خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرچرب پس از تزریق لیپوپلی ساکارید افزایش می‌یابد (۹۳). در موش‌های فاقد ژن Apo-E که به طور مادرزادی دچار افزایش چربی خون هستند، حذف گیرنده‌ی لیپوپلی ساکارید TLR4 به میزان بارزی تشکیل پلاک را در آن‌ها کاهش می‌دهد (۸۸).

مقاومت به انسولین

مطالعات مختلفی ارتباط التهاب با مقاومت به انسولین و در نهایت دیابت را نشان داده‌اند. مطالعات In vitro نشان داده‌اند که اندوتوکسمی، تولید عوامل التهابی را از طریق مسیرهای سیگنالینگ NFkB و Mitogen-activated protein kinase (MAPK) افزایش می‌دهد و بر عکس، فعالیت گیرنده‌های Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) و پاسخ به انسولین را در سلول‌های آدیپوسیت کاهش می‌دهد (۹۴). در یک مطالعه‌ی حیوانی که جهت بررسی ارتباط التهاب و مقاومت به انسولین انجام شد، لیپوپلی ساکارید به طور مداوم توسط مینی پمپ به موش‌های طبیعی تزریق گردید. در این موش‌ها، همان تغییرات متابولیک (مثل هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی) ایجاد شد که پس از مصرف غذای پرچرب ایجاد می‌شود (۷).

تغییرات پیش‌گفته در حیواناتی که فاقد گیرنده‌ی TLR4 هستند، بسیار دیرتر در مقایسه با حیوانات طبیعی ایجاد می‌شود و تجمع چربی داخل کبدی نیز در آن‌ها بسیار کم است؛ ضمن این که پاسخ این حیوانات به انسولین (حساسیت به انسولین) افزایش یافته است (۷). این مطالعه، نقش Cluster of differentiation 14 (CD14) را در تنظیم حساسیت به انسولین نشان می‌دهد.

مطالعات انسانی نیز نتایج مشابهی نشان داده‌اند. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، سطح لیپوپلی ساکارید در گردش بیشتری نسبت به افراد سالم دارند (۲۵). تزریق دزهای کم لیپوپلی ساکارید سبب کاهش بازجذب گلوکز می‌شود و بعد از چند ساعت، هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی اتفاق می‌افتد (۹۶-۹۵). این اثر، ممکن است ناشی از آزاد شدن هورمون رشد، گلوکاگون و کورتیزول در اثر تجویز لیپوپلی ساکارید باشد که سبب مهار بازجذب محیطی و کبدی گلوکز می‌شود (۹۷).

التهاب مزمن سیستمیک، می‌تواند موجب اختلال در عملکرد سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و پیشرفت دیابت نوع ۲ گردد (۹۸). افزایش قند خون (هیپرگلیسمی)، می‌تواند سبب تولید اینترلوکین ۱ بتا توسط سلول‌های بتا شود و این سیتوکین التهابی، می‌تواند سبب تخریب یا اختلال در عملکرد سلول‌های بتا شود. اینترلوکین ۱ بتا، در ابتدا سبب ایجاد پرولیفراسیون در سلول‌های بتا می‌شود، اما در هیپرگلیسمی درازمدت، آپوپتوز را در سلول‌های بتا افزایش می‌دهد. اینترلوکین ۱ بتا، علاوه بر اثرات مستقیم بر سلول‌های بتا، می‌تواند در مسیر سیگنالینگ انسولین نیز تداخل ایجاد کند (۹۸).

عوامل روانی- اجتماعی (Psychosocial factors)

تحقیقات انجام شده در خصوص فهم مکانیسم بیماری‌های روانی، اغلب متمرکز بر سیستم‌های شناخته شده‌ی درگیر در استرس مثل محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- فوق کلیه است، اما امروزه، توجه بیشتری به سایر مکانیسم‌ها از جمله التهاب مزمن سیستمیک شده است (۹۹). امروزه، تغییر در سبک زندگی سبب تغییر در عوامل روانی- اجتماعی شده است. یکی از این عوامل، کم خوابی است. کم خوابی، به عنوان یک عامل خطر در ایجاد بیماری دیابت و مقاومت به انسولین است (۱۰۰) و مطالعات بر روی داوطلبین انسانی نشان داده است که کم خوابی، سبب کاهش حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز می‌شود (۱۰۱). این مسأله با افزایش عوامل التهابی مثل CRP و سیتوکین‌های پیش التهابی همراه است (۱۰۲). تغییرات پیش التهابی در سلول‌های تک هسته‌ای گردش خون نیز به صورت فعال شدن NFkB مشاهده می‌شود (۱۰۰).

عامل روانی- اجتماعی دیگر، افسردگی است. اثبات شده است که علایم افسردگی، با دیابت نوع ۲ همراه است. یک متاآنالیز نشان داده است که احتمال ابتلا به دیابت در بالغین دچار افسردگی، ۳۷ درصد بیشتر از افراد سالم است (۱۰۳). از طرفی، افراد مبتلا به دیابت و بچه‌های مبتلا به سندرم متابولیک نیز در معرض خطر بیشتر افسردگی قرار دارند (۱۰۴). افسردگی با افزایش سطح عوامل پیش التهابی مثل اینترلوکین‌های ۱ و ۶ و نیز CRP همراه است (۱۰۵). افزایش این سیتوکین‌ها، با اختلال در انعطاف پذیری سیناپسی، نوروژنز و تعدیل نرونی می‌تواند بر عملکرد شناختی اثر داشته باشد (۱۰۶). استفاده از داروهای ضد افسردگی مثل داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای یا مهار کننده‌های جذب سروتونین سطح TNF-α و CRP را کاهش می‌دهند (۱۰۷).

آلزایمر

آلزایمر، شایع‌ترین شکل دمانس است و یکی از جدی‌ترین مشکلات جوامع در سنین بالا می‌باشد. نشان داده شده است که تغییر در پاسخ التهابی محیطی و مرکزی، یکی از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دژنراسیون نرونی در بیماری آلزایمر است (۱۰۸). مطالعات نوروپاتولوژیک نیز بیانگر افزایش بیان واسطه‌گرهای التهابی و فعال شدن میکروگلیاها در بیماری آلزایمر است (۱۰۹).

با توجه به اختلالات شناختی که در سندرم متابولیک مشاهده می‌شود و از آن جایی که التهاب مزمن خفیف در پاتوفیزیولوژی تعدادی از علایم و عوارض سندرم متابولیک مثل مقاومت به انسولین نقش دارد، به نظر می‌رسد پاسخ‌های التهابی محیطی و مرکزی ممکن است در ایجاد دژنراسیون نرونی اهمیت داشته باشد (۱۱۰). از آن جایی که بافت چربی، سیتوکین‌ها و آدیپوکین‌های متعددی ترشح می‌کند که در فرایند التهاب نقش دارند، شاید این مواد سبب التهاب مزمن مرکزی شده و در شروع فرایند دژنراسیون نرونی و ایجاد التهاب به خصوص در افراد چاق نقش داشته باشند (۱۱۹).

پارکینسون

پارکینسون، از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو است که با رسوب آمیلوئید و تجمع و فعالیت میکروگلیال همراه است. به همین دلیل، بیماران، علایم بالینی سیستم عصبی مثل لرزش، آهستگی در حرکات و ... را بروز می‌دهند. مطالعات مختلفی تلاش نموده‌اند تا ارتباط بین التهاب و علایم بالینی را در این بیماری نشان دهند، اما هنوز مکانیسم دقیقی برای آن مشخص نشده است. تجویز دز بالای لیپوپلی ساکارید به داخل مغز، سبب آسیب نرونی و افزایش فعالیت میکروگلیال می‌شود (۱۱۲-۱۱۱).

همچنین، در حیواناتی که لیپوپلی ساکارید به صورت داخل صفاقی تزریق گردید، مشاهده شد که اگر چه سطح عوامل التهابی در گردش خون این حیوانات افزایش می‌یابد، اما پس از حدود ۱۰ ساعت به سطح کنترل بر می‌گردد؛ در حالی که در مغز، سطح پروتئین آن‌ها تا ۱۰ ماه بالا باقی می‌ماند (۱۱۳). TNF-α می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کند و سبب ایجاد پاسخ‌های التهابی و القای عواملی مثل اینترلوکین ۱ بتا گردد (۱۱۴). از سوی دیگر، ناحیه‌ی ماده‌ی سیاه (Substantia nigra) در مغز که محل آسیب در بیماری پارکینسون است، بسیار به التهاب و آسیب حساس است و این موضوع پس از تجویز لیپوپلی ساکارید نشان داده شده است (۱۱۶-۱۱۵). از این رو، در شرایطی که التهاب مزمن خفیف سیستمیک وجود دارد، این التهاب، می‌تواند در سلول‌های میکروگلیال نیز وجود داشته باشد و این مسأله در نواحی از مغز که تعداد این سلول‌ها زیاد است، می‌تواند از نظر بالینی قابل توجه باشد (۱۱۶). پاسخ به این سؤال که «التهاب سلول‌های میکروگلیال مغز، چقدر می‌تواند مکانیسم احتمالی آسیب نرونی در بیماری پارکینسون را توجیه نماید؟» نیاز به مطالعه‌ی بیشتری دارد.

تخمدان پلی‌کیستیک

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بیماری است که در خانم‌ها در سن باروری ایجاد و با اختلال عملکرد تخمک گذاری و افزایش آندروژن‌ها مشخص می‌شود. در این خانم‌ها، شیوع بیشتر چاقی، دیس‌لیپیدمی و دیابت نوع ۲ نسبت به خانم‌های طبیعی وجود دارد (۱۱۷). اختلالات متابولیک نیز اغلب به دلیل ایجاد مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود.

همان‌طور که اشاره شد، بافت چربی یک بافت اندوکرین است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم مواد، عملکرد قلبی- عروقی و التهاب دارد. در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، اختلال در عملکرد بافت چربی وجود دارد. در این بیماران، افزایش توده‌ی بافت چربی و نیز افزایش آندروژن‌ها، ارتباط مستقیمی با مقاومت به انسولین دارد (۱۱۹-۱۱۸). مواد و عوامل مترشحه از بافت چربی که آدیپوکین نیز نامیده می‌شوند، در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دچار اختلال شده‌اند، به عنوان مثال، آدیپونکتین که سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود، در این بیماران کاهش می‌یابد و یا لپتین که در سیگنال انسولین و تنظیم اشتها نقش دارد، در این بیماران افزایش می‌یابد (۱۱۹).

در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، شواهدی از التهاب مزمن خفیف وجود دارد که اگر چه با تغییرات کم عوامل التهابی در گردش همراه است، اما از نظر متابولیک بسیار با اهمیت است. این عوامل، سبب ایجاد مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی- عروقی، هیپرآندروژنیسم و اختلال در تخمک‌گذاری می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، یک ارتباط مثبت بین سطح CRP و مقاومت به انسولین، وزن بدن و توده‌ی

چربی بدن وجود دارد (۱۲۲–۱۲۰). سایر عوامل التهابی در خون مثل اینترلوکین ۱۸ و TNF-α نیز در این بیماران افزایش یافته است (۱۲۳–۱۲۲). همچنین، افزایش لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها و بیان سایر شاخص‌های التهابی مثل اینترلوکین ۶ و ماتریکس متالوپروتئاز ۲ نیز در سندرم تخمدان پلی کیستیک وجود دارد (۱۲۲). شاخص‌های آسیب اندوتلیالی مثل ملکول‌های اتصالی VCAM،(ICAM) Intercellular adhesion molecule (Vascular cell adhesion molecule) و E-selectin نیز در تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد و ارتباط مستقیمی با مقاومت به انسولین دارد (۱۲۲).

یکی از مکانیسم‌های ایجاد التهاب در این بیماری، هیپرتروفی سلول‌های بافت چربی و کمبود اکسیژن (هیپوکسی) بافتی است. این امر، سبب فعال شدن NFkB می‌شود که بیان بسیاری از ژن‌های عوامل التهابی مثل اینترلوکین‌ها و TNF-α را واسطه‌گری می‌کند. این عوامل، سبب بازخوانی ماکروفاژها به بافت چربی و تداوم التهاب، اختلال در عملکرد سلول‌های بافت چربی و در نهایت، نکروز سلولی می‌شود (۱۲۴، ۱۱۹). اینترلوکین ۶ سنتز CRP از کبد را نیز افزایش می‌دهد.

در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک حتی در افراد با وزن طبیعی، افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو مشاهده شده است. این یافته، مشابه یافته‌ای است که در افراد چاق مشاهده می‌شود. استرس اکسیداتیو نیز یک عامل مهم در فعال کردن NFkB است که واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کند (۱۱۹).

مقاومت به انسولینی که در تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده می‌شود، ممکن است به دلیل یک اختلال در مسیر سیگنالی انسولین باشد که با افزایش فسفریلاسیون سرین و کاهش فعالیت پروتئین کیناز همراه است و این می‌تواند مسؤول ایجاد هیپرانسولینمی در این بیماران باشد (۱۲۵). ضمن این که افزایش فسفریلاسیون سرین در سوبسترای گیرنده‌ی انسولین (IRS یا Insulin receptor substrate) سبب کاهش بیان ناقل گلوکز GLUT-4 (Glucose transporter type 4) و حساسیت به انسولین می‌شود (۱۲۶).

آسیب نخاعی

آسیب نخاعی (Spinal cord injury یا SCI)، یک فرایند التهابی کلاسیک است؛ چرا که پاتوفیزیولوژی آسیب نخاعی با اختلال در آکسون‌ها و غشای سلولی، مرگ سلولی، مهاجرت لکوسیت‌ها و تخریب غلاف میلین مشخص می‌شود (۱۲۷). آسیب نخاعی، می‌تواند با ترومما، ویروس‌ها، تومورها و شیستوزومیازیس (Schistosomiasis) ایجاد شود. این آسیب، یکی از ناتوان کننده‌ترین آسیب‌ها می‌باشد؛ چرا که با محدودیت‌های عصبی مشخص می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که سطح سرولوژیک عوامل التهابی مانند CRP و اینترلوکین ۶ به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی بالا می‌باشد (۱۲۹–۱۲۸). با گذشت زمان، افراد دچار آسیب نخاعی، فرایند التهاب مزمن خفیف را نشان می‌دهند.

Wang و همکاران، برای اولین بار نشان دادند که در مردان مبتلا به آسیب نخاعی مزمن (مدت زمان آسیب بیش از یک سال) و بدون شواهد بالینی یا سرولوژی عفونت فعال، سطح سرمی CRP، اینترلوکین ۶، اندوتلین- ۱ و sVCAM-1 به میزان قابل توجهی بدون در نظر گرفتن مدت زمان و سطوح آسیب در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته است (۱۳۰). این یافته‌ها، نشان داد که آسیب نخاعی به تنهایی با مراحل التهاب مزمن خفیف و فعالیت اندوتلیال در ارتباط است، که ممکن است تا حدودی افزایش خطر آتروژنیک در بیماران دچار آسیب نخاعی طولانی مدت را توجیه کند. افزایش فعالیت‌های پیش التهابی سلول های ایمنی و متابولیت های سمی آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده، می‌تواند آسیب بافتی را تشدید نماید. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تغییرات در سیستم ایمنی بدن در افراد مبتلا به آسیب نخاعی بیشتر ممکن است به فرایند التهاب مزمن خفیف کمک کند (۱۳۲–۱۳۱).

آسیب نخاعی، باعث کاهش فعالیت سمپاتیک و همچنین تغییرات قابل توجهی در متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپیدها، از جمله کاهش کلسترول HDL و افزایش مقاومت به انسولین می شود. این کاهش در فعالیت سمپاتیک، به سرکوب سیستم ایمنی به علت کاهش فعالیت سلول‌های ایمنی خون کمک می‌کند. از سوی دیگر، افراد مبتلا به ضایعات نخاعی در معرض خطر بالاتری برای چاقی و در نتیجه، التهاب مزمن خفیف به علت تجمع چربی احشایی و افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی توسط بافت چربی خواهند بود. علاوه بر این، کاهش در فعالیت سمپاتیک مشاهده شده در این جمعیت، منجر به تجزیه و تحلیل چربی، دیس لیپیدمی و افزایش نفوذ ماکروفاژها در بافت چربی می‌شود که به التهاب مزمن کمک می‌کند (۱۳۳).

نتیجه‌گیری

امروزه توجه و اهمیت زیادی به نقش التهاب مزمن خفیف در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها معطوف شده است. از این رو، شناخت هر چه بیشتر علل ایجاد کننده و عواقب آن، می‌تواند در راهبردهای تصمیم‌گیری در بهبود یا درمان این بیماری‌ها یا عوارض آن بسیار مفید باشد.

References

1. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. Brain Behav Immun 2005; 19(5): 453-60.
2. Helmersson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. Circulation 2004; 109(14): 1729-34.
3. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004; 114(12): 1752-61.
4. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annu Rev Microbiol 1977; 31: 107-33.
5. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. Mol Aspects Med 2013; 34(1): 39-58.
6. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(44): 15718-23.
7. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56(7): 1761-72.
8. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 2008; 57(6): 1470-81.
9. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. Diabetes 2011; 60(11): 2775-86.
10. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10(6): 729-34.
11. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. Am J Clin Nutr 2007; 86(5): 1286-92.
12. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr 2008; 87(5): 1219-23.
13. Backhed F, Normark S, Schweda EK, Oscarson S, Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. Microbes Infect 2003; 5(12): 1057-63.
14. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes 2012; 3(4): 279-88.
15. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. Mol Syst Biol 2010; 6: 392.
16. Boroni Moreira AP, Fiche Salles TT, do CGP, de Cassia Goncalves AR. Gut microbiota and the development of obesity. Nutr Hosp 2012; 27(5): 1408-14.
17. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. Diabetologia 2007; 50(11): 2374-83.
18. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARgamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. J Nutr Biochem 2011; 22(8): 712-22.
19. Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. Obesity (Silver Spring) 2012; 20(4): 738-47.
20. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. Gastroenterology 2009; 137(5): 1716-24.
21. Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? Front Biosci (Landmark Ed) 2009; 14: 5107-17.
22. Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. Biochimie 2011; 93(1): 39-45.
23. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. Int J Obes (Lond) 2008; 32(11): 1720-4.
24. Sun L, Yu Z, Ye X, Zou S, Li H, Yu D, et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. Diabetes Care 2010; 33(9): 1925-32.
25. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher f, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292(3): E740-E747.
26. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. Diabetologia 2011; 54(12): 3055-61.
27. Teixeira TF, Collado MC, Ferreira CL, Bressan J, Peluzio MC. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. Nutr Res 2012; 32(9): 637-47.
28. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. FASEB J 2008; 22(7): 2416-26.
29. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gerard P, Harach T, Moser M, et al. Germ-free C57BL/6J mice are

resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. FASEB J 2010; 24(12): 4948-59.
30. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. EMBO Mol Med 2011; 3(9): 559-72.
31. van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, de Koning EJ, Rabelink TJ, et al. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. J Lipid Res 2003; 44(3): 576-83.
32. Coll B, van Wijk JP, Parra S, Castro CM, Hoepelman IM, Alonso-Villaverde C, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on postprandial paraoxonase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. Eur J Pharmacol 2006; 544(1-3): 104-10.
33. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. Diabetes Care 2009; 32(12): 2281-7.
34. Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. Diabetes Care 2010; 33(5): 991-7.
35. Kelly CJ, Colgan SP, Frank DN. Of microbes and meals: the health consequences of dietary endotoxemia. Nutr Clin Pract 2012; 27(2): 215-25.
36. Schiffrin EJ, Parlesak A, Bode C, Bode JC, van't Hof MA, Grathwohl D, et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions. Br J Nutr 2009; 101(7): 961-6.
37. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. Clin Sci (Lond) 2008; 115(6): 175-87.
38. Bai N, Khazaei M, van Eeden SF, Laher I. The pharmacology of particulate matter air pollution-induced cardiovascular dysfunction. Pharmacol Ther 2007; 113(1): 16-29.
39. Panasevich S, Leander K, Rosenlund M, Ljungman P, Bellander T, de Faire U, et al. Associations of long- and short-term air pollution exposure with markers of inflammation and coagulation in a population sample. Occup Environ Med 2009; 66(11): 747-53.
40. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Nemery B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. Toxicol Lett 2004; 149(1-3): 243-53.
41. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, de Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci 2000; 908: 244-54.
42. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev 2007; 128(1): 92-105.
43. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-ageing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16(1): 14-20.
44. Calcada D, Vianello D, Giampieri E, Sala C, Castellani G, de Graaf A, et al. The role of low-grade inflammation and metabolic flexibility in aging and nutritional modulation thereof: a systems biology approach. Mech Ageing Dev 2014; 136-137: 138-47.
45. Glaros TG, Chang S, Gilliam EA, Maitra U, Deng H, Li L. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases. Front Biosci (Schol Ed) 2013; 5: 754-65.
46. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB. J Appl Physiol (1985) 2008; 105(4): 1333-41.
47. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. Aging (Albany NY) 2012; 4(3): 166-75.
48. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. Oncogene 1999; 18(49): 6853-66.
49. Nishimura F, Soga Y, Yamashita A. Periodontal disease: Chronic low-grade inflammation accelerating aging. Inflamm Regen 2009; 29(3): 186-9.
50. Gevirtz Nr, Tendler D, Lurinsky G, Wasserman LR. Clinical studies of storage iron with desferrioxamine. N Engl J Med 1965; 273: 95-7.
51. Smith E, Kochwa S, Wasserman LR. Aggregation of IgG globulin in vivo. I. The hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. Am J Med 1965; 39: 35-48.
52. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. Annu Rev Microbiol 2000; 54: 413-37.
53. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, et al. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. J Intern Med 2008; 263(6): 644-52.
54. Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, et al. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 2003; 52(2): 142-5.
55. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(1): 27-32.
56. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. Hepatology 2009; 50(2): 638-44.
57. Yan AW, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. World J Hepatol 2012; 4(4): 110-8.
58. Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordonez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and

biochemical biomarkers. Am J Clin Nutr 2012; 95(6): 1323-34.
59. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. J Dent Res 2012; 91(2): 142-9.
60. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. J Autoimmun 2010; 34(3): J258-J265.
61. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest 2006; 116(7): 1793-801.
62. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011; 11(2): 85-97.
63. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol 2010; 316(2): 129-39.
64. Tahergorabi Z, Khazaei M. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. Adv Biomed Res 2015; 4: 79.
65. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. J Exp Clin Cancer Res 2011; 30: 21.
66. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. Am J Clin Nutr 2006; 83(2): 461S-5S.
67. Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. ARYA Atheroscler 2013; 9(4): 247-53.
68. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? Br J Nutr 2005; 93(1): 3-9.
69. Sallam N, Khazaei M, Laher I. Effect of moderate-intensity exercise on plasma C-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice. Mediators Inflamm 2010; 2010: 149678.
70. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. J Am Coll Cardiol 2002; 39(7): 1145-50.
71. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(7): 2365-70.
72. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature 2009; 457(7228): 480-4.
73. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell Host Microbe 2008; 3(4): 213-23.
74. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444(7122): 1022-3.
75. Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 2009; 58(8): 1091-103.
76. Brun P, Castagliuolo I, Di L, V, Buda A, Pinzani M, Palu G, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292(2): G518-G525.
77. Netea MG, Hijmans A, van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, Kullberg BJ, et al. Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia. Eur J Clin Invest 2004; 34(2): 94-9.
78. Sanz Y, Santacruz A, de Palma G. Insights into the roles of gut microbes in obesity. Interdiscip Perspect Infect Dis 2008; 2008: 829101.
79. Barcia AM, Harris HW. Triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 7): S498-S503.
80. Neves AL, Coelho J, Couto L, Leite-Moreira A, Roncon-Albuquerque R, Jr. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. J Mol Endocrinol 2013; 51(2): R51-R64.
81. Stoll LL, Denning GM, Weintraub NL. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(12): 2227-36.
82. Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2008; 48(2): 670-8.
83. Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. Gut 2009; 58(5): 704-20.
84. Ewaschuk J, Endersby R, Thiel D, Diaz H, Backer J, Ma M, et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. Hepatology 2007; 46(3): 841-50.
85. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(1): 133-41.
86. Lehr HA, Sagban TA, Ihling C, Zahringer U, Hungerer KD, Blumrich M, et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. Circulation 2001; 104(8): 914-20.
87. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. Circulation 2001; 103(8): 1064-70.
88. Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, Zhang W, Yano J, Doherty TM, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(29): 10679-84.
89. Miller YI, Choi SH, Fang L, Harkewicz R. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages. Trends Cardiovasc Med 2009; 19(7): 227-32.
90. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated

with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat Genet 2000; 25(2): 187-91.
91. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. J Am Coll Cardiol 1999; 34(7): 1975-81.
92. Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. Trends Immunol 2002; 23(11): 535-41.
93. Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott-Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. FEBS Lett 2002; 519(1-3): 23-9.
94. Chung S, Lapoint K, Martinez K, Kennedy A, Boysen SM, McIntosh MK. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. Endocrinology 2006; 147(11): 5340-51.
95. Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, Hinkle CC, Pruscino L, Comiskey LL, et al. Innate immunity modulates adipokines in humans. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6): 2272-9.
96. van der Crabben SN, Blumer RM, Stegenga ME, Ackermans MT, Endert E, Tanck MW, et al. Early endotoxemia increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy humans. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 463-8.
97. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(10): 3770-8.
98. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. Neth J Med 2013; 71(4): 174-87.
99. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. Psychosom Med 2014; 76(3): 181-9.
100. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. Diabetologia 2010; 53(1): 10-20.
101. Tasali E, Leproult R, Spiegel K. Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. Prog Cardiovasc Dis 2009; 51(5): 381-91.
102. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2004; 43(4): 678-83.
103. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia 2006; 49(5): 837-45.
104. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimaki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. Health Psychol 2009; 28(1): 108-16.
105. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009; 71(2): 171-86.
106. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. Neurosci Biobehav Rev 2009; 33(3): 355-66.
107. Tousoulis D, Drolias A, Antoniades C, Vasiliadou C, Marinou K, Latsios G, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. Int J Cardiol 2009; 134(2): 238-43.
108. Jatczak B, Leszek J, Siemieniec I, Sochocka M, Wisniewska A, Tarkowski R, et al. Age- and disease-related innate immunity of human leukocytes ex vivo. Exp Gerontol 2012; 47(1): 8-13.
109. Blach-Olszewska Z, Leszek J. Mechanisms of over-activated innate immune system regulation in autoimmune and neurodegenerative disorders. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3(3): 365-72.
110. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease--the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. Brain Res Bull 2012; 89(3-4): 144-9.
111. Dutta G, Zhang P, Liu B. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. Fundam Clin Pharmacol 2008; 22(5): 453-64.
112. Liu M, Bing G. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease. Parkinsons Dis 2011; 2011: 327089.
113. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. Glia 2007; 55(5): 453-62.
114. Pan W, Kastin AJ. TNFalpha transport across the blood-brain barrier is abolished in receptor knockout mice. Exp Neurol 2002; 174(2): 193-200.
115. Gao HM, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong JS, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. J Neurochem 2002; 81(6): 1285-97.
116. Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. J Neuroinflammation 2008; 5: 10.
117. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012; 18(6): 618-37.
118. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. Mol Cell Endocrinol 2013; 373(1-2): 68-76.
119. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. Reproduction 2015; 149(5): R219-R227.
120. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary

syndrome. Brain Behav Immun 2008; 22(2): 177-84.
121. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(6): 2453-5.
122. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. Mol Cell Endocrinol 2011; 335(1): 30-41.
123. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1999; 48(4): 437-41.
124. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol 2012; 28(12): 974-8.
125. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281(2): E392-E399.
126. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. Steroids 2012; 77(4): 300-5.
127. Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, Higashi H, Shimoji K, Yoshimura M. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. J Physiol 2001; 532(Pt 1): 241-50.
128. Frost F, Roach MJ, Kushner I, Schreiber P. Inflammatory C-reactive protein and cytokine levels in asymptomatic people with chronic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(2): 312-7.
129. Manns PJ, McCubbin JA, Williams DP. Fitness, inflammation, and the metabolic syndrome in men with paraplegia. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(6): 1176-81.
130. Wang TD, Wang YH, Huang TS, Su TC, Pan SL, Chen SY. Circulating levels of markers of inflammation and endothelial activation are increased in men with chronic spinal cord injury. J Formos Med Assoc 2007; 106(11): 919-28.
131. Beattie MS. Inflammation and apoptosis: linked therapeutic targets in spinal cord injury. Trends Mol Med 2004; 10(12): 580-3.
132. Trivedi A, Olivas AD, Noble-Haeusslein LJ. Inflammation and Spinal Cord Injury: Infiltrating Leukocytes as Determinants of Injury and Repair Processes. Clin Neurosci Res 2006; 6(5): 283-92.
133. da Silva AE, de Aquino L, V, Ruiz da SF, Lira FS, Dos Santos RV, Rosa JP, et al. Low-grade inflammation and spinal cord injury: exercise as therapy? Mediators Inflamm 2013; 2013: 971841.

Journal of Isfahan Medical School Received: 16.01.2016

Vol. 34, No. 379, 3rd Week, June 2016 Accepted: 20.04.2016

Chronic Low-Grade Inflammation: Etiology and its Effects

Fereshteh Asgharzadeh[1], Reza Rouzbahani[2], Majid Khazaei[3]

Review Article

Abstract

Chronic low-grade inflammation is a Para-clinical finding in several diseases including obesity, diabetes, nervous diseases and etc. Numerous studies have been done to determine the causes and effects of low-grade inflammation on the body. Today, chronic low-grade inflammation is considered in pathogenesis of these diseases. Chronic inflammation is reflected by increased circulating levels of gram-negative bacterial endotoxin lipopolysaccharide (LPS) which is associated by high level of inflammatory markers. Numerous factors can be involved in induction and progression of low-grade inflammation which lead to some consequences on different parts of body. In this review, we aimed to discuss about the causes and consequences of low-grade inflammation.

Keywords: Inflammation, Inflammatory markers, Lipopolysaccharide

Citation: Asgharzadeh F, Rouzbahani R, Khazaei M. **Chronic Low-Grade Inflammation: Etiology and its Effects.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 408-21.

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2- Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Professor, Neurogenic Inflammation Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Barekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** PhD, Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, French Institute of Health and Medical Research, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmaeilbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmaeilzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
29. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
30. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
31. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
32. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Masoud Soheilian.** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 379, 3rd Week June 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman**: Mansour Sholehvar MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief**: Majid Barekatain MD**

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:
Isfahan University of Medical Sciences
E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 31 37922291
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://www.journals.mui.ac.ir/jims
Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Proof Reading, Design, Print and Online Support:

Farzanegan Radandish Publications

E-mail: f.radandish@gmail.com
http://www.farapub.com

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

The online version is available in; IUMS website (www.journals.mui.ac.ir/jims), Iran Publications database (www.magiran.com), Scientific Information Database website (www.sid.ir) and in Health Researchers website (www.iranmedex.com).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.