

## مقاله های پژوهشی

مقایسه‌ی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی دزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی؛ یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی.....۶۷  
 محمدرضا صفوی، عظیم هنرمند، آناهیتا شهبانیان، سمیرا اسدی

تأثیر مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین؛ یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور.....۷۴  
 سپیده طالعی، مزگان کریمی‌فر، زهرا حدیری، حامد محمدی، غلامرضا عسکری

## مقاله مروری

نقش مولکول ساپونینی کریستینین A در کنترل التهاب خفیف مزمن در بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲.....۸۵  
 لادن احمد خسروی چقاخور، محسن صراف بیدآباد

## Original Articles

Comparison on the Preventive Effect of 100 mg and 200 mg Oral Celecoxib on Shivering during and after Orthopedic Lower Extremity Surgery under the Spinal Anesthesia; A Randomized Controlled Clinical Trial Study.....73  
 MohammadReza Safavi, Azim Honarmand, Anahita Shabaniyan, Samira Asadi

The Effects of Synbiotic Supplementation on Fatigue Management and Mental Health Status in Levothyroxine-Treated Patients with Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study.....84  
 Sepide Talebi, Mozghan Karimifar, Zahra Heidari, Hamed Mohammadi, Gholamreza Askari

## Review Article

The Role of Christine A Saponins Molecules in the Control of Mild Chronic Inflammation in Obesity Related with Type-II Diabetes Mellitus.....98  
 Ladan Ahmad-Khosravi-Choghakhor, Mohsen Sarafbidabad



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۵۶۴)، بهمن چهارم فروردین ماه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزادگان راندیش)  
Email: farapublications@gmail.com  
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

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 پرتودرمانی، 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، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، 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 و آلرژی 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 ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، 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 و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر گه‌ری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیا، شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، 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 کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) 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 منحصراً 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، حتماً 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 به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، 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 تأییدیه 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 می‌باشد. 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.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
  - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
  - دست‌نوشته‌های 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 می‌یابد.
  - 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- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
    - ج- مقالات مروری - 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 حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
    - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت 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 ۱۰۰۰ کلمه؛ 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 ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته 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 به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی 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.
  - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (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 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 دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
  - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان 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 مستقیماً 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 روسازی 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 دست‌نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری 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 دست‌نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول‌ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرای، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time 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 صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً 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 دست‌نوشته 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. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> 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. 6<sup>th</sup> 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](http://www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html)

- نمونه خوانی (**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 عبارات‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

- پس از انتشار، نسخه‌ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- 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.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

مقایسه‌ی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی دزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی؛ یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی.....۶۷  
محمد رضا صفوی، عظیم هنرمند، آناهیتا شبانیان، سمیرا اسدی

تأثیر مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور.....۷۴  
سپیده طالبی، مزگان کریمی‌فر، زهرا حیدری، حامد محمدی، غلامرضا عسکری

### مقاله مروری

نقش مولکول ساپونینی کریستینین A در کنترل التهاب خفیف مزمن در بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲.....۸۵  
لادن احمد خسروی چقاخور، محسن صراف بیدآباد

## مقایسه‌ی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی دزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی؛ یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی

محمد رضا صفوی<sup>۱</sup>، عظیم هنرمند<sup>۱</sup>، آناهیتا شبانیان<sup>۲</sup>، سمیرا اسدی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثرات ضد لرز دزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی در مقایسه با گروه شاهد در جراحی ارتوپدی اندام تحتانی تحت بی‌حسی نخاعی در بیماران جراحی بود.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی که در بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد، بیماران کاندیدای اعمال جراحی انتخابی ارتوپدی اندام تحتانی، تحت بی‌حسی نخاعی با درجه‌ی بیهوشی I بر اساس معیارهای بیهوشی American Society of Anesthesiologists (ASA) مورد مطالعه قرار گرفتند. ۳ ساعت قبل از بی‌حسی نخاعی، گروه شاهد، قرص دارونما دریافت کردند؛ در حالی که گروه دوم ۱۰۰ میلی‌گرم و گروه سوم ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی دریافت کردند. بروز و شدت لرز در سه گروه، در زمان‌های ۱۰ دقیقه بعد از بی‌حسی و هر ۱۵ دقیقه یک بار تا پایان عمل ارزیابی و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** بین سه گروه در تمام زمان‌ها (۱۰ دقیقه بعد از بی‌حسی و هر ۱۵ دقیقه یک بار تا پایان عمل)، تفاوت معنی‌داری در شدت لرز وجود داشت ( $P < 0.05$ )؛ به طوری که بیماران دریافت‌کننده‌ی دز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib، لرز کمتری را تجربه کردند.

**نتیجه‌گیری:** دز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی بیماران در مقایسه با دز ۱۰۰ میلی‌گرم و گروه شاهد، مؤثرتر بود.

**واژگان کلیدی:** لرز؛ Celecoxib؛ جراحی؛ ارتوپدی؛ اندام تحتانی؛ بی‌حسی نخاعی

**ارجاع:** صفوی محمد رضا، هنرمند عظیم، شبانیان آناهیتا، اسدی سمیرا. مقایسه‌ی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی دزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی؛ یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۴): ۶۷-۷۳

#### مقدمه

درصد بیماران در حین ریکاوری بعد از بیهوشی عمومی یا بلافاصله بعد از بی‌حسی نخاعی اتفاق می‌افتد. این پاسخ فیزیولوژیکی ناخوشایند، ممکن است باعث اختلالات فیزیولوژیکی بسیاری از قبیل هیپوکسمی، اسیدوز لاکتیک، افزایش درد بعد از جراحی، افزایش مصرف اکسیژن، تولید کربن دی‌اکسید، بالا رفتن فشار داخل چشمی و فشار داخل جمجمه شود. از این رو، بهترین راه برای جلوگیری از این آثار ثانویه نامطلوب، پیش‌گیری از لرز در اولین مرحله است (۳).

بی‌حسی نخاعی و جراحی، اختلالات حرارتی قابل توجهی در بدن انسان ایجاد می‌کنند (۱). لرز، یک پاسخ فیزیولوژیک به کاهش درجه‌ی حرارت مرکزی به صورت فعالیت عضلانی غیر ارادی تونیک-کلونیک و با تناوب‌های متنوع با هدف افزایش تولید متابولیک گرما می‌باشد (۲). لرز، برای بیماران تجربه‌ای بسیار استرس‌زا و ناخوشایند است. لرز بعد از عمل جراحی، عارضه‌ی شایعی است که در ۶۰-۳۰

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: عظیم هنرمند؛ استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اندام تحتانی و تحت بی‌حسی نخاعی انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه، عبارت از بیماران بالغ با سن بین ۶۰-۱۸ سال و درجه‌ی بیهوشی I بر اساس معیارهای بیهوشی American Society of Anesthesiologists (ASA) کاندیدای اعمال جراحی انتخابی ارتوپدی اندام تحتانی بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل سابقه‌ی پرفشاری خون، ابتلا به اختلالات قلبی-عروقی شدید، حساسیت به Celecoxib، اختلالات روان‌شناختی بر اساس شرح حال، دمای بدن کمتر از ۳۶ یا بیشتر از ۳۸ درجه‌ی سانتی‌گراد، مصرف الکل و مواد مخدر، استفاده از وازودیلاتورها و آلرژی به اسپیرین بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل هر گونه تغییر در روش بیهوشی بود.

با توجه به توان آزمون ۸۰ درصد ( $\beta = 0.2$ ) و با احتساب خطای نوع اول ( $\alpha = 0.05$ ) و همچنین، قرار دادن  $\pi I = 0.05$  و  $\pi 2 = 0.20$  (۲۲) و با استفاده از فرمول حجم نمونه‌ی مربوط به مقایسه‌ی دو نسبت و برای تشخیص اندازه‌ی اثر  $\delta = 0.35$  تعداد ۲۹ نفر در هر گروه و با احتساب ۲۰ درصد ریزش ۳۵ نفر ( $\phi = 1$ ) در هر گروه بررسی شد.

به ۱۰۵ نفر از بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی داده شد و سپس، هر یک از آن‌ها به صورت تصادفی وارد یکی از سه گروه مورد مطالعه شدند. نمونه‌گیری بیماران کاندیدای اعمال جراحی انتخابی در اتاق عمل بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان، به صورت تصادفی ساده و با استفاده از نرم‌افزار Random allocation انجام گرفت. ۳ ساعت قبل از بی‌حسی نخاعی، گروه شاهد قرص دارونما، گروه دوم ۱۰۰ میلی‌گرم و گروه سوم ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی دریافت کردند.

قبل از بی‌حسی نخاعی، ۱۰ سی‌سی/کیلوگرم نرمال‌سالین ظرف نیم ساعت تزریق شد و سپس، بیمار بعد از انتقال به اتاق عمل تحت مراقبت و پایش‌های استاندارد الکتروکاردیوگرافی (Electrocardiography یا ECG)، پالس‌اکسی‌متری، فشار خون و حرارت بدن قرار می‌گرفت و پس از آن، بیماران به طور یکسان با ماركائین ۰/۵ درصد ۱۵ میلی‌گرم، اینتراتکال نخاعی می‌گرفتند.

قبل از عمل جراحی بیماران پیش‌دارو دریافت نکردند. هنگام ورود، همه‌ی بیماران کاتتر داخل وریدی جهت تزریق داشتند. ۳۰ دقیقه قبل از بی‌حسی نخاعی، بیماران ۱۰ سی‌سی/کیلوگرم نرمال‌سالین با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد دریافت کردند. سپس، با ۱۵ میلی‌گرم ماركائین ۰/۵ درصد اینتراتکال نخاعی می‌گرفتند و بی‌حسی نخاعی انجام می‌شد.

قبل از تزریق داخل نخاعی و با فواصل ۱۵ دقیقه بعد از بی‌حسی، دمای بدن (تیمپانیک و آگزیلاری) با استفاده از

مکانیسم ایجاد لرز، به طور دقیق مشخص نیست، اما هیپوترمی حین و بعد از عمل، ثانویه به مهار مکانیسم‌های تنظیم‌کننده‌ی دما به دنبال بی‌حسی محور عصبی را علت اولیه می‌دانند. بی‌حسی نخاعی، باعث اتساع عروق در اندام‌های تحتانی می‌شود و در نتیجه، توزیع گرما از اندام‌های مرکزی به محیطی ایجاد می‌شود. محیط‌های سرد اتاق عمل، تزریق مایعات سرد و واکنش‌های دارویی، از علل دیگر لرز حین و بعد از عمل جراحی هستند. در بیماران مبتلا به لرز، افزایش مصرف اکسیژن و افزایش تولید دی‌اکسید کربن اتفاق می‌افتد (۴).

تاکنون داروهای متنوعی نظیر پتیدین، کتامین، منیزیم سولفات، کلونیدین، میدازولام و ترامادول، آلفانتانیل، مپریدین، سوفتانیل، دکسمتومیدین و آمی‌تریپتیلین برای پیش‌گیری از لرز مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برای پتیدین و ترامادول، عوارضی نظیر تهوع و استفراغ و دپرفشن تنفسی، برای کلونیدین، کم‌فشاری خون و برای کتامین پرفشاری خون و تاکی‌کاردی گزارش شده است (۱۲-۵). از جمله عوارض سولفات منیزیم نیز می‌توان به احساس گر گرفتگی، تهوع، استفراغ و کاهش رفلکس تاندونی عمقی اشاره کرد (۱۳).

به همین دلیل، در سال‌های اخیر از داروهای با مهار اختصاصی سیکلو‌اکسیژناز II (COX-II) استفاده شده است که عوارض جانبی داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی را ندارند. از این دسته داروها، Celecoxib را می‌توان نام برد که در مطالعات انجام شده بر روی این دارو و اثرات آن در کنترل درد ثابت شده است که میزان نیاز به مخدرها را پس از عمل کاهش می‌دهد؛ هر چند که این دارو نیز همانند هر داروی دیگری در کنار آثار درمانی، عوارض جانبی مانند ایجاد خونریزی در بیماران با سابقه‌ی زخم یا خونریزی گوارشی و غیره را نیز به همراه دارد (۱۴). در ضمن، عوارض مخدرها مانند تضعیف تنفسی و وابستگی را نیز نخواهد داشت. در این مطالعات، در مورد زمان تجویز دارو و میزان دز تجویزی، بررسی‌های محدودی صورت گرفته است و هنوز مشخص نیست که تجویز داروهای مهار سیکلو‌اکسیژناز II، در چه زمانی و با چه دزی اثر مطلوب‌تری خواهد داشت.

در این مطالعه، اثربخشی ده‌های مختلف تجویز Celecoxib خوراکی به صورت پیش‌دارو بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی در بیماران بررسی شد.

## روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی بود که با مجوز انجام کارآزمایی بالینی به شماره‌ی IRCT20101211005362N23، در اتاق عمل بیمارستان مرکز پزشکی آیت‌اله کاشانی اصفهان در طی ۲ سال بر روی بیماران کاندیدای اعمال جراحی انتخابی ارتوپدی

همچنین، درجه‌ی هوشیاری بر اساس Grady coma scale (۱۶)، در یک مقیاس پنج دسته‌ای شامل ۱ (به طور کامل بیدار و هوشیار)، ۲ (خواب‌آلوده)، ۳ (چشمان بسته و پاسخگو به دستور)، ۴ (چشمان بسته و واکنش به تحریک فیزیکی ملایم) و ۵ (چشمان بسته و بدون واکنش به تحریک فیزیکی ملایم) ارزیابی شد. عوارض جانبی نظیر سردرد، ادم، دیس‌پسی، اسهال و تهوع احتمالی در مدت زمان انجام مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. افت فشار خون در حالت کاهش بیشتر از ۲۰ درصد MAP نسبت به پایه تعریف شد (پایه‌ی MAP از ۳ اندازه‌گیری که قبل از جراحی در بخش گرفته شده بود، محاسبه می‌شد) و با تزریق Crystalloid در صورت لزوم، ۵ میلی‌گرم آفدرین داخل وریدی درمان می‌شد. مقدار آفدرین که به هر گروهی داده می‌شد، ثبت گردید. برادری‌کاری به عنوان کاهش ضربان قلب زیر ۵۰ ضربان در دقیقه محسوب و برای درمان ۰/۵ میلی‌گرم آتروپین داده می‌شد. اگر بیماران دچار تهوع و استفراغ می‌شدند، ۱۰ میلی‌گرم متوکلوپرامید تزریق می‌شد. جهت واکسای آماری، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) و با استفاده از آزمون‌های ANOVA، Kruskal-Wallis، ANOVA، جداول فراوانی و آزمون  $\chi^2$  اهداف پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، بیماران به سه گروه ۳۵ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی دارونما (شاهد)، دز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی و دز ۱۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی تقسیم شدند. بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس سن، جنس، وزن و قد وجود نداشت ( $P > 0/05$ ) و همچنین، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس طول مدت عمل وجود نداشت ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱).

Ear thermometer از نوع OMRON و Axillary thermometer ثبت شد. دمای محیط با دماسنج دیواری اندازه‌گیری شد و در دمای ۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت ثابت نگهداری و پس از بی‌حسی نخاعی اکسیژن مکمل با سرعت ۵ لیتر/دقیقه از طریق Face mask در طی جراحی داده می‌شد.

بی‌حسی نخاعی در فضای L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> با مارکائین ۰/۵ درصد با سوزن 22G Quincke spinal انجام گرفت. کپسول‌های Celecoxib با کد خاص ۳ ساعت قبل از بی‌حسی نخاعی به بیمار داده شد. این کار توسط متخصص بیهوشی اول انجام و داده‌ها توسط متخصص بیهوشی دوم از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری و بدین طریق کورسازی صورت می‌گرفت.

قبل از شروع جراحی بلوک حسی با روش Pinprick ارزیابی شد؛ به این صورت که در روش Pin Prick Test جهت تعیین موضع بی‌حس شده از نوک سنجاق یا سوند استفاده می‌شود. تعداد ضربان قلب (Heart rate یا HR) و فشار متوسط شریانی (Mean arterial pressure یا MAP) و درصد اشباع اکسیژن خون (SPO<sub>2</sub>) با مراقبت‌های استاندارد غیر تهاجمی قبل از تزریق داخل نخاعی و در دقایق ۱۰، ۲۰ و ۳۰ بعد از تزریق ثبت می‌شدند.

در طی جراحی، لرز به وسیله‌ی یک مشاهده‌گر که نسبت به داروهای تزریقی در مطالعه Blind بود، با فواصل ۱۵ دقیقه‌ی پی‌گیری و ثبت شد. شدت لرز با استفاده از مقیاس Crossley و Mahajan شامل درجات صفر (بدون لرز)، ۱ (انقباض عضلات محیطی بدون وجود لرز قابل مشاهده)، ۲ (لرز تنها در یک دسته از عضلات)، ۳ (لرز در بیش از یک دسته از عضلات که هنوز کل بدن را درگیر نکرده است) و ۴ (لرز در تمام بدن) (۱۵) درجه‌بندی شد.

اگر بعد از بی‌حسی نخاعی و تزریق دزهای پروپیل‌کتیک یکی از داروهای مطالعه، درجات ۳ و ۴ لرز ثبت و پروپیل‌کتی نامناسب تلقی می‌شد، ۲۵ میلی‌گرم پتیدین به صورت داخل وریدی تزریق می‌گردید.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران در گروه‌های مورد مطالعه (n = ۳۵)

نام متغیر	گروه	دز ۱۰۰ میلی‌گرم تعداد (درصد)	دز ۲۰۰ میلی‌گرم تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	مقدار P
جنس	مرد	۲۱ (۶۵/۰)	۲۲ (۶۸/۳)	۱۶ (۶۸/۳)	۰/۶۹
	زن	۱۴ (۳۵/۰)	۱۳ (۳۱/۷)	۱۹ (۳۱/۷)	
		میانگین ± انحراف معیار		میانگین ± انحراف معیار	
سن (سال)		۳۷/۸۳ ± ۱۰/۷۱	۳۹/۰۶ ± ۱۲/۴۷	۳۸/۰۶ ± ۱۴/۹۷	۰/۴۱
وزن (کیلوگرم)		۶۵/۴۵ ± ۹/۹۱	۶۶/۰۸ ± ۱۲/۳۴	۶۷/۵۶ ± ۱۲/۵۱	۰/۴۲
قد (سانتی‌متر)		۱۶۹/۰۲ ± ۷/۱۱	۱۷۰/۰۲ ± ۵/۷۱	۱۶۷/۹۴ ± ۸/۹۰	۰/۱۳
طول مدت عمل (ساعت)		۱/۲۳ ± ۰/۳۹	۱/۱۳ ± ۰/۴۵	۱/۲۱ ± ۰/۴۲	۰/۵۳

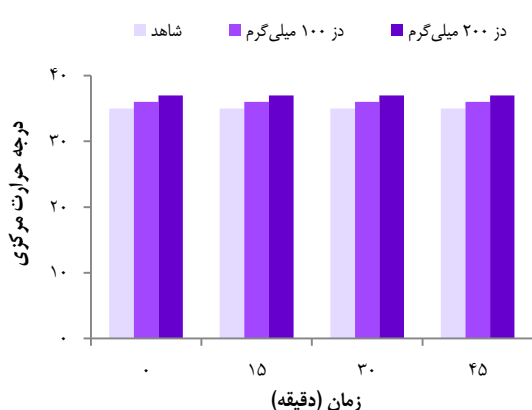
با استفاده از آزمون‌های ANOVA، Kruskal-Wallis و  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت ( $P < 0/05$ ).

جدول ۲. مقایسه‌ی فراوانی بروز لرز در بیماران در سه گروه در ریکاور (n = ۳۵)

نام متغیر	گروه		شاهد	آماره‌ی $\chi^2$	مقدار P
	دوز ۲۰۰ میلی‌گرم	دوز ۱۰۰ میلی‌گرم			
زمان ورود به ریکاور	۸ (۲۳/۰۰)	۳۱ (۸۸/۰۰)	۰ (۰)	۶۳/۳۹	< ۰.۰۱
۱۵ دقیقه‌ی اول	۷ (۲۰/۰۰)	۲۲ (۶۲/۵۷)	۰ (۰)	۶۵/۴۱	< ۰.۰۱
۱۵ دقیقه‌ی دوم	۶ (۱۷/۰۰)	۲۱ (۶۰/۰۰)	۰ (۰)	۶۷/۶۹	< ۰.۰۱
۱۵ دقیقه‌ی سوم	۶ (۱۷/۰۰)	۱۹ (۵۴/۲۸)	۰ (۰)	۶۷/۶۹	< ۰.۰۱
۱۵ دقیقه‌ی چهارم	۵ (۱۴/۰۰)	۱۸ (۵۱/۴۲)	۰ (۰)	۷۰/۲۵	< ۰.۰۱

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

با استفاده از آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین سه گروه وجود داشت.

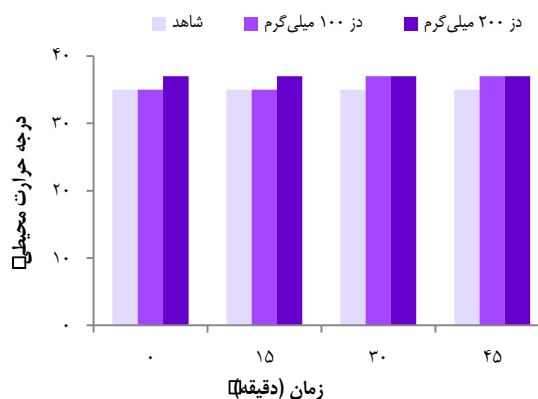


شکل ۲. تغییرات دمای مرکزی در زمان‌های مختلف

تغییرات دمای مرکزی در زمان‌های مختلف و داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است. میانگین درجه‌ی حرارت‌های مرکزی سه گروه در زمان‌های قبل از تزریق تا زمان ۱۵ دقیقه‌ی دوم، تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < ۰/۰۵$ ). آزمون بین سه گروه با استفاده از آزمون‌های  $Kruskal-Wallis$  و ANOVA انجام شد. با مقایسه‌ی میانگین علایم همودینامیک قبل از تزریق بی‌حسی و در دقایق ۱۰، ۲۰ و ۳۰ بعد از تزریق بی‌حسی در ۳ گروه مصرف کننده، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ).

در جدول ۲، با استفاده از آزمون  $\chi^2$ ، بروز لرز در ریکاور و هر ۱۵ دقیقه یک بار در سه گروه مقایسه و مشخص شد که بین سه گروه در تمام زمان‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد؛ به طوری که گروه دریافت کننده‌ی دوز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib بر کاهش بروز لرز مؤثرتر بوده است ( $P < ۰/۰۵$ ).

بر اساس نتایج میانگین درجه‌ی حرارت‌های محیطی سه گروه در زمان‌های قبل از تزریق تا زمان ۱۵ دقیقه‌ی پنجم، تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P < ۰/۰۵$ ) و تنها در سه ۱۵ دقیقه‌ی آخر، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ) (شکل ۱).



شکل ۱. تغییرات دمای محیطی در زمان‌های مختلف

بر اساس نتایج، میانگین درجه‌ی حرارت‌های محیطی سه گروه در زمان‌های قبل از تزریق تا زمان ۱۵ دقیقه‌ی دوم تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P < ۰/۰۵$ ) و تنها در سه ۱۵ دقیقه‌ی آخر، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ). آزمون بین سه گروه با استفاده از آزمون‌های  $Kruskal-Wallis$  و ANOVA انجام شد.

میانگین درجه‌ی حرارت‌های مرکزی سه گروه در زمان‌های قبل از تزریق تا زمان ۱۵ دقیقه‌ی دوم، تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < ۰/۰۵$ ) (شکل ۲).

## بحث

مطالعه‌ی حاضر باهدف تعیین و مقایسه‌ی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی دزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی بیماران با گروه شاهد در بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام گرفت و تغییرات همودینامیک و لرز بعد از عمل در سه گروه مقایسه شد.

طبق نتایج، بروز لرز در زمان ۱۰ دقیقه بعد از بی‌حسی و هر ۱۵ دقیقه یک بار تا پایان عمل بین سه گروه در تمام زمان‌ها تفاوت معنی‌داری داشت. با توجه به فراوانی‌های موجود در جدول، مشخص

بر اساس نتایج این مطالعه، بروز و شدت لرز در ریکاوری در هر ۱۵ دقیقه یک بار در سه گروه در تمام زمان‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان داد. از طرف دیگر، دز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib بر کاهش بروز و شدت لرز مؤثرتر بوده است. در مطالعه‌ی Shen و همکاران، استفاده از داروی Parecoxib باعث کاهش درد و همچنین، عدم بروز تب و لرز در بیماران با بیهوشی عمومی شد، اما هیچ توافق نظر واضحی در مورد بهترین راهبرد برای پیش‌گیری از وقوع لرز گزارش نگردید (۱۷).

### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد دز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib خوراکی بر لرز حین و بعد از عمل جراحی اندام تحتانی ارتوپدی تحت بی‌حسی نخاعی بیماران در مقایسه با دز ۱۰۰ میلی‌گرم و گروه شاهد مؤثرتر بود. با توجه به این که علائم همودینامیک معنی‌دار نبوده است، توصیه می‌شود مطالعات مشابهی با تعداد حجم نمونه‌ی بالاتر یا با دزهای بالاتر انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با شماره‌ی ۳۹۶۲۶۰ است که در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

شد که دریافت‌کننده‌ی دز ۲۰۰ میلی‌گرم Celecoxib بر کاهش بروز لرز مؤثرتر بوده است. همچنین، مقایسه‌ی شدت لرز در زمان ۱۰ دقیقه بعد از بی‌حسی و هر ۱۵ دقیقه یک بار تا پایان عمل در سه گروه نشان داد در تمام زمان‌ها، تفاوت معنی‌داری وجود دارد که در همین راستا، یافته‌های اصلی مطالعه‌ی Shen و همکاران این بود که تجویز پیش‌دستانه‌ی Parecoxib می‌تواند بر کاهش و شدت لرز در بیهوشی عمومی بدون عوارض جانبی در دوره‌ی پس از عمل به طور معنی‌داری تأثیرگذار باشد (۱۷).

هیپوترمی حین جراحی، مهم‌ترین عامل خطر برای لرز بعد از جراحی است، اما لرز، می‌تواند در بیماران نرموترمیک هم اتفاق بیفتد (۱۸). سایر عوامل خطر لرز شامل کاهش فعالیت سمپاتیک، بازگشت مجدد فعالیت نخاعی، سرکوب آدرنال، ترشح مواد پایروژن حین عمل جراحی، درد یا محرومیت از مواد مخدر، استفاده از داروی بیهوشی استنشاقی، از دست دادن خون و طول مدت جراحی می‌باشد (۱۹).

با مقایسه‌ی میانگین علائم همودینامیک قبل از تزریق بی‌حسی و در دقایق ۱۰، ۲۰ و ۳۰ بعد از تزریق بی‌حسی در ۳ گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. در همین راستا، در مطالعه‌ی Shen و همکاران نیز Parecoxib را به عنوان یک عامل ایمن و به سرعت مؤثر با برخی از عوارض جانبی جزئی مانند تغییرات همودینامیک دانستند (۱۷).

### References

- De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 467-84.
- Walmsley AJ, Giesecke AH, Lipton JM. Contribution of extradural temperature to shivering during extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1986; 58(10): 1130-4.
- Alfonsi P. Postanaesthetic shivering. *Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management*. *Minerva Anestesiologica* 2003; 69(5): 438-42.
- Sessler Daniel I. Temperature monitoring. In: Millar RD, editor. *Textbook of Anaesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1994. p. 1367-89.
- Hidayah MN, Liu CY, Joanna OS. Ketamine and tramadol for the prevention of shivering during spinal anaesthesia. *Clin Ter* 2014; 165(4): 193-8.
- Bansal P, Jain G. Control of shivering with clonidine, butorphanol, and tramadol under spinal anesthesia: a comparative study. *Local Reg Anesth* 2011; 4: 29-34.
- Sajedi P. Comparing the effectiveness of antishivering action of meperidine alfentanil, sufentanil, fentanyl and tramadol after general anesthesia. *Shiraz E-Med J* 2006; 7(3): 20409.
- Bicer C, Esmoğlu A, Akin A, Boyacı A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23(2): 149-53.
- Honarmand A, Safavi M, Zare S. Preventive effect of different doses of tramadol on postoperative shivering during and after lower limb orthopedic surgery under spinal anesthesia as compared to control group. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(489): 865-71. [In Persian].
- Honarmand A, Safavi MR, Mansorian S. Evaluating the prophylactic effect of magnesium sulfate and combination of midazolam and ketamine for prevention of shivering during regional anaesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(399): 1097-105. [In Persian].
- Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001; 93(5): 1288-92.
- Schwarzkopf KR, Hoff H, Hartmann M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2001; 92(1): 257-60.
- Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 478-88.
- Reuben SS. The safety of the perioperative administration of cyclooxygenase-2 inhibitors for post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(3): 424.

15. Crossley AW, Mahajan RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia* 1994; 49(3): 205-7.
16. Tindall SC. Level of Consciousness. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3<sup>rd</sup> ed. Boston, MA: Butterworths; 1990.
17. Shen H, Chen Y, Lu KZ, Chen J. Parecoxib for the prevention of shivering after general anesthesia. *J Surg Res* 2015; 197(1): 139-44.
18. Panzer O, Ghazanfari N, Sessler DI, Yucel Y, Greher M, Akca O, et al. Shivering and shivering-like tremor during labor with and without epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90(6): 1609-16.
19. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 578-96.

## A Comparison on the Preventive Effect of 100 mg and 200 mg Oral Celecoxib on Shivering during and after Orthopedic Lower Extremity Surgery under the Spinal Anesthesia; A Randomized Controlled Clinical Trial Study

MohammadReza Safavi<sup>1</sup>, Azim Honarmand<sup>1</sup>, Anahita Shabani<sup>2</sup>, Samira Asadi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** This study aimed to compare the anti-shivering effects of 100 mg and 200 mg oral celecoxib with control group undergoing orthopedic lower extremity surgeries under spinal anesthesia.

**Methods:** In a randomized double-blinded clinical trial study that was conducted at Ayatollah Kashani hospital in Isfahan, Iran, the patients undergoing elective orthopedic surgery of the lower extremity under spinal anesthesia with class 1 stage based on the American Society of Anesthesiologists (ASA) scale, were evaluated. The first group received placebo tablets, the second group received 100 mg oral celecoxib, and the third group received 200 mg oral celecoxib 3 hours prior to spinal anesthesia. Incidence and intensity of shivering was compared 10 minutes after the anesthesia, and every 15 minutes until the end of surgery in all three groups.

**Findings:** A significant difference was observed between the three groups at all periods of time ( $P < 0.05$ ). The group receiving 200 mg celecoxib experienced the less shivering.

**Conclusion:** A dose of 200 mg oral celecoxib was reported to be more effective on shivering during and after the orthopedic lower extremity surgery in patients under spinal anesthesia as compared to 100 mg oral celecoxib and the control group.

**Keywords:** Shivering; Celecoxib, Orthopedics; Surgery; Anesthesia, spinal

**Citation:** Safavi MR, Honarmand A, Shabani A, Asadi S. A Comparison on the Preventive Effect of 100 mg and 200 mg Oral Celecoxib on Shivering during and after Orthopedic Lower Extremity Surgery under the Spinal Anesthesia; A Randomized Controlled Clinical Trial Study. J Isfahan Med Sch 2020; 38(564): 67-73.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Department of Biostatistics, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Azim Honarmand, Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: honarmand@med.mui.ac.ir



## تأثیر مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور

سپیده طالبی<sup>۱</sup>، مژگان کریمی‌فر<sup>۲</sup>، زهراحیدری<sup>۳</sup>، حامد محمدی<sup>۴</sup>، غلامرضا عسکری<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** تا زمان اجرای این مطالعه، هیچ گزارشی در مورد اثر پروبیوتیک‌ها به ویژه سین‌بیوتیک در کنترل و بهبود علائم بیماری کم‌کاری تیروئید ارایه نشده بود. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر مکمل‌یاری سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین انجام شد.

**روش‌ها:** این پژوهش، به شیوه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور انجام شد. ۶۰ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با داروی لووتیروکسین به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی ۵۰۰ میلی‌گرم مکمل سین‌بیوتیک (گروه مورد) و دارونما (گروه شاهد) به مدت ۸ هفته دسته‌بندی شدند.

**یافته‌ها:** مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک در گروه مورد باعث کاهش قابل‌ملاحظه در خستگی عمومی گردید ( $P = 0.02$ ). اگرچه سایر ابعاد خستگی در گروه سین‌بیوتیک روند کاهشی نشان داد، اما هیچ‌یک از تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. علاوه بر این، مکمل سین‌بیوتیک میانگین امتیاز اضطراب را در گروه سین‌بیوتیک به طور معنی‌داری در پایان مطالعه کاهش داد ( $P = 0.028$ )؛ در حالی که تأثیر معنی‌داری بر روی میزان علائم افسردگی، اضطراب و استرس افراد گروه مورد نسبت به گروه شاهد نداشت.

**نتیجه‌گیری:** مکمل سین‌بیوتیک در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید به مدت ۸ هفته اثرات مفیدی بر خستگی عمومی و اضطراب داشت، اگرچه این اثر معنی‌دار در مقایسه‌ی بین دو گروه، مشاهده نشد. مکمل سین‌بیوتیک، می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی برای بهبود علائم بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید در نظر گرفته شود. مطالعات بیشتری با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر و مدت زمان طولانی‌تر برای تأیید این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** سین‌بیوتیک؛ کم‌کاری تیروئید؛ خستگی؛ سلامت روان

**ارجاع:** طالبی سپیده، کریمی‌فر مژگان، حیدری زهرا، محمدی حامد، عسکری غلامرضا. تأثیر مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۴): ۸۴-۷۴

می‌باشد و در زنان و افراد مسن، شایع‌تر است (۳-۲). در این بیماری، غده‌ی تیروئید قادر به تولید مقدار کافی هورمون‌های تیروئید برای تأمین نیازهای بافت‌های محیطی نیست و می‌تواند نشانه‌هایی از جمله احساس خستگی، ریزش مو، یبوست، افزایش وزن، ناباروری و افسردگی داشته باشد (۴، ۱). بسیاری از بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، حتی بعد از درمان با لووتیروکسین و جایگزین شدن هورمون‌های تیروئید، هنوز هم از اختلالات روان‌شناختی نظیر علائم

### مقدمه

کم‌کاری تیروئید بعد از دیابت، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است که با کاهش سطح هورمون‌های تیروئید مشخص می‌شود (۱). شیوع بیماری کم‌کاری تیروئید در جهان ۱-۲ درصد در مناطق با میزان ید کافی است (۲). همچنین، در ایران شیوع کم‌کاری تیروئید در زنان ۳/۳ و در مردان ۲/۱ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر است (۳). شواهد نشان می‌دهند که میزان بروز این بیماری در ایران و جهان بالا

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۲- فوق تخصص غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۳- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۴- دکتری علوم تغذیه، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۵- دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: غلامرضا عسکری؛ دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: askari@mui.ac.ir

بررسی تأثیر مکمل‌یاری سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین طراحی و انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور و کنترل شده با دارونما، در گروه بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید که از آبان تا اسفند ۱۳۹۷ به درمانگاه الزهرا (س) و مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم اصفهان مراجعه کرده بودند، انجام شد. این پژوهش، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.RESEARCH.REC.1398.716 مورد تأیید قرار گرفته و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شناسه‌ی IRCT20121216011763N35 ثبت گردیده است. حجم نمونه بر اساس فرمول پیشنهاد شده برای مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی، با در نظر گرفتن خطای نوع اول به میزان ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد (۸۰ درصد = Power) و حداقل اندازه‌ی اثر استاندارد قابل ردیابی برای دز داروی لووتیروکسین ۰/۸، تعیین شد. بر این اساس، حداقل ۲۶ نفر در هر گروه مطالعه پیشنهاد می‌کند که بر اساس ۱۵ درصد میزان ریزش احتمالی، در هر گروه ۳۰ نفر قرار گرفت. بنابراین، ۶۰ نفر از مردان و زنان با تشخیص مبتلا به کم‌کاری تیروئید (بر اساس معیار انجمن تیروئید آمریکا) (۱۵) که شرایط لازم را مطابق معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، بعد از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی، در مطالعه شرکت کردند.

معیارهای ورود به مطالعه، عبارت از سن ۶۵-۱۸ سال، بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید اولیه با سابقه‌ی درمان بیشتر از یک سال مصرف قرص لووتیروکسین، سطح هورمون تحریک‌کننده تیروئید (Thyroid-stimulating hormone یا TSH) حداقل یک سال با دز ثابت لووتیروکسین در محدوده‌ی دامنه‌ی طبیعی، عدم ابتلا به سرطان تیروئید و بیماری عفونی حاد و مزمن، عدم ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، هایپرلیپیدمی و فشار خون بالا، عدم مصرف داروهای مؤثر بر جذب و متابولیسم لووتیروکسین (مانند سولفات آهن، سولفات منیزیم، وارفارین، لواستاتین، آمیودارون، کربنات کلسیم، هیدروکسید آلومینیوم، سرتالین، جداکننده‌ی اسیدهای صفراوی، مهارکننده‌ی پمپ پروتون و اتصال دهنده‌های فسفات)، عدم مصرف سیگار و الکل، غیر باردار و شیرده و عدم مصرف آنتی‌بیوتیک حداقل ۳ ماه قبل از مداخله بودند. شرکت‌کنندگان در صورت مصرف آنتی‌بیوتیک یا تغییر در دز لووتیروکسین در طول مداخله، از مطالعه خارج شدند.

بیماران به طور تصادفی از طریق روش تصادفی‌سازی طبقه‌ای با

مرتبط با خستگی و افسردگی شکایت می‌کنند (۶-۵). بنابراین، با توجه به شیوع به نسبت زیاد این بیماری و افزایش سریع تعداد بیماران آن، یافتن روش‌های جدید برای بهبود و کنترل پیامدهای بیماری از اهمیت قابل توجهی برخوردار است.

عوامل مختلفی نظیر عفونت، مصرف آنتی‌بیوتیک، رژیم غذایی نامناسب و استرس، می‌توانند بر روی میکروبیوتای روده و فعالیت آن اثر بگذارند و منجر به افزایش نفوذپذیری سلول‌های اپی‌تلیال روده گردند. علت آن ممکن است مربوط به عدم رونویسی عوامل اتصال دهنده‌ی بین سلولی نظیر آکلودین و کلودین می‌باشد که با کاهش بیان این پروتئین‌ها، نفوذپذیری اپی‌تلیوم روده افزایش می‌یابد. در نتیجه، باکتری‌های روده به خارج از محل خود رفته و منجر به آبخاری از فعالیت‌های التهابی و فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و ترشح کورتیزول می‌شوند اثر بازخوردی بر سیستم عصبی دارند. از این رو، تعدیل ترکیب میکروبی روده بر نفوذپذیری روده اثر می‌گذارد و منجر به ترشح لیپوپلی ساکارید به داخل خون می‌شود. همچنین، از طریق افزایش فعالیت مناطقی که در کنترل عاطفی نقش دارند مانند آمیگدال، سیستم عصبی مرکزی را تعدیل می‌کند (۷).

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که منجر به تقویت تعادل روده می‌شوند. *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* مؤلفه‌های اصلی سویه‌های پروبیوتیکی هستند. پیشنهاد شده است که پروبیوتیک‌ها، مزایای سودمندی در زمینه‌های سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر، بیماری التهابی روده و جلوگیری از تجمع بیش از حد باکتری‌های بیماری‌زا دارند (۸). باکتری‌های مفید روده، علاوه بر تأثیر بر عملکرد دستگاه گوارش می‌توانند بر سلامت عمومی بدن و سیستم عصبی اثرگذار باشند (۹). به طوری که گونه‌های *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و *Streptococci* از طریق تولید انتقال دهنده‌های عصبی مانند استیل‌کولین، گاما آمینوبوتیرات و سروتونین می‌توانند در واکنش‌های ایمنی شرکت کنند و منجر به بهبود علائم شناختی شوند (۱۰-۱۱). علاوه بر این، استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌تواند بر سطوح سروتونین و کورتیزول از طریق محور مغز-گوارش-میکروبیوتا اثر بگذارد و در بهبود خلق و خو، علائم افسردگی، اضطراب و استرس مؤثر واقع شود (۱۲).

تا کنون هیچ گزارش قابل دسترسی که نشانگر درمان و بهبود علائم خستگی و سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید باشد، وجود ندارد. اگر چه مطالعات قبلی پیشنهاد کرده اند که تجویز خوراکی پروبیوتیک‌ها می‌تواند بر عملکرد شناختی و بهبود خلق و خو مؤثر باشند (۱۳-۱۴)؛ با این حال، هیچ شواهدی در مورد اثر پروبیوتیک‌ها به خصوص سین‌بیوتیک در کنترل و بهبود علائم بیماری کم‌کاری تیروئید وجود ندارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف

اندازه‌ی بلوک ۴ بر اساس متغیر جنس به یکی از دو گروه ۳۰ نفره‌ی مکمل سین‌بیوتیک (گروه مورد) و دارونما (گروه شاهد) تقسیم شدند. تخصیص تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام گرفت. شرکت کنندگان ۵۰۰ میلی‌گرم مکمل سین‌بیوتیک یا دارونما را هر روز، ۲ ساعت بعد از مصرف قرص لووتیروکسین به مدت ۸ هفته دریافت کردند. میزان تبعیت افراد، از طریق شمارش کپسول‌های باقی مانده در هر بسته (مصرف حداقل ۹۰ درصد کپسول‌های تحویل داده شده در طول مطالعه) و تماس تلفنی کنترل شد. از تمامی شرکت کنندگان تقاضا شد که رژیم غذایی و فعالیت بدنی خود را تغییر ندهند. همچنین، از مصرف مواد غذایی حاوی پروبیوتیک، محصولات تخمیری و داروی جدید خودداری کنند. پژوهشگر، کارکنان آزمایشگاه، ارزیابی‌کننده‌ی نتایج و بیماران، تا زمان پایان واکاوی داده‌ها، از محتوای بسته‌ها مطلع نبودند.

در ابتدا و بعد از ۸ هفته مداخله، ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی پس از ۸ ساعت ناشتایی در هنگام صبح، قبل از دریافت قرص لووتیروکسین گرفته شد. سطح هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید، با استفاده از کیت تجاری Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Monobind, California, USA) ارزیابی شد. دز داروی لووتیروکسین بر اساس تغییرات TSH بعد از مداخله توسط متخصص غدد محاسبه شد. طبق رهنمودهای بالینی (۱۶-۱۵)، هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید در زنان جوان (در سنین باروری) در نیمه‌ی تحتانی مرجع قرار گرفت؛ در حالی که در زنان یائسه، هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید بالاتر از ۱ میکروگرم/لیتر حفظ شد. ابتدا، از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان خواسته شد تا اطلاعات کلی نظیر سن، مدت ابتلا به بیماری، دز دارو و تاریخچه‌ی بیماری را ارائه دهند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی نظیر قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) و دور کمر در ابتدا و انتهای مداخله توسط یک متخصص تغذیه برای کاهش خطاهای احتمالی اندازه‌گیری شد. وزن بدن در وضعیت ناشتا، بدون کفش با حداقل لباس به وسیله‌ی دستگاه ترکیب بدنی (Body composition Analyzer, ioi 353, Jawon Medical, Korea) و همچنین، قد به وسیله‌ی متر نواری غیر قابل ارتجاع (Seca, Hamburg, Germany) با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. BMI از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر محاسبه شد. دور کمر نیز به وسیله‌ی متر نواری در حالت ایستاده با حداقل لباس از نقطه‌ی میانی بین پایین‌ترین دنده و تاج ایلیاک اندازه‌گیری گردید.

اطلاعات دریافت غذایی شرکت‌کنندگان از طریق ثبت غذایی ۳ روز غیر متوالی (دو روز عادی و یک روز تعطیل) و با استفاده از

نرم‌افزار Nutritionist4 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. فعالیت فیزیکی با استفاده از پرسش‌نامه‌ی International physical activity questionnaire (IPAQ) (۱۷) و وضعیت سلامت روان نیز با به کارگیری پرسش‌نامه‌ی افسردگی، اضطراب و استرس (Depression, anxiety and stress scale-21) یا (DASS-21) (۱۸) در هر دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت گردید. همچنین، از پرسش‌نامه‌ی خستگی چند بعدی (Multidimensional fatigue inventory یا MFI) که شدت خستگی را در ۵ بعد شامل خستگی عمومی، خستگی جسمی، کاهش فعالیت، کاهش انگیزه و خستگی ذهنی بررسی می‌نماید، استفاده شد (۱۹).

مکمل سین‌بیوتیک و دارونما، از شرکت زیست‌تخمیر، تهران، ایران تهیه شد؛ به طوری که مکمل سین‌بیوتیک حاوی مقادیر بالایی از *Lactobacillus acidophilus* (Colony-forming unit یا  $10^9 \times 2$  CFU)، *Lactobacillus casei* ( $10^9 \times 1/5$  CFU)، *Lactobacillus rhamnosus* ( $10^9 \times 7$  CFU)، *Lactobacillus bulgaricus* ( $10^9 \times 2$  CFU)، *Streptococcus thermophilus* ( $10^{11} \times 1/5$  CFU)، *Bifidobacterium longum* ( $10^9 \times 72$  CFU) و *Bifidobacterium breve* ( $10^{11} \times 2$  CFU) به همراه پری‌بیوتیک فروکتو الیگوساکارید و مقادیر جزئی لاکتوز، منیزیم استنارات و تالک می‌باشد. دارونما نیز حاوی ۳۷۵ میلی‌گرم نشاسته و مقادیر جزئی لاکتوز، منیزیم استنارات و تالک بود و به منظور کورسازی، به صورت کدگذاری و بسته‌بندی شده بودند.

تمام واکاوی‌ها مطابق روش Per-Protocol (PP) انجام شد. بنابراین، تنها شرکت‌کنندگانی که دوره‌ی مطالعه ۸ هفته را به اتمام رساندند، وارد تجزیه و تحلیل شدند. برای اطمینان از توزیع نرمال متغیرها، از آزمون Skewness و Q-Q plot استفاده شد. برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی بیان شده به صورت تعداد (درصد)، از آزمون  $\chi^2$  استفاده شد. همچنین، کلیه‌ی متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد و از آزمون Independent sample t برای مقایسه‌ی شاخص‌های جمعیت‌شناختی بین دو گروه به طور مستقل از آزمون Independent t استفاده شد. برای شناسایی مقایسه‌ی نتایج در داخل گروه‌ها، از آزمون Paired t استفاده شد. از آزمون ANCOVA برای تشخیص اثر مداخله بین دو گروه، تعدیل شده برای مقادیر پایه، نوع کم‌کاری تیروئید و BMI استفاده شد.  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد.

جدول ۱. مشخصات عمومی شرکت کنندگان در مطالعه

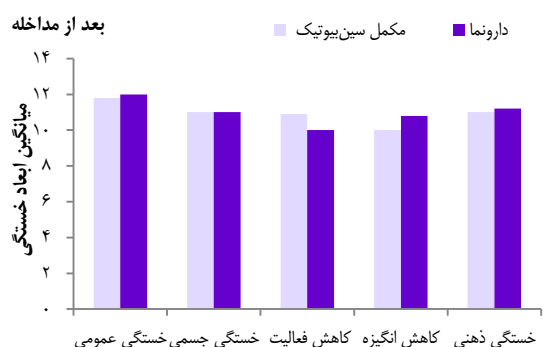
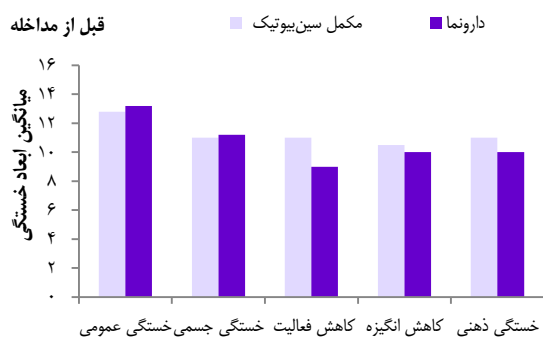
نام متغیر	گروه	مورد (n = ۲۹) تعداد (درصد)	شاهد (n = ۲۷) تعداد (درصد)	مقدار P
جنس	زن	۲۷ (۹۳/۱)	۲۵ (۹۲/۶)	۰/۹۹۹ <
نوع کم کاری تیروئید	خود ایمنی	۲۰ (۶۹/۱۰)	۱۱ (۴۰/۷)	۰/۰۳۴
	غیر از خود ایمنی	۹ (۳۱/۰)	۱۶ (۵۹/۳)	
		<b>میانگین ± انحراف معیار</b>		
سن (سال)		۴۲/۳۷ ± ۲/۲۲	۴۳/۹۶ ± ۱/۷۸	۰/۵۸۵
وزن (کیلوگرم)		۶۷/۵۷ ± ۲/۲۲	۶۸/۱۱ ± ۱/۴۰	۰/۸۳۷
قد (متر)		۱/۵۸ ± ۰/۰۱	۱/۵۸ ± ۰/۰۱	۰/۹۳۱
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۶/۸۸ ± ۰/۹۰	۲۷/۱۰ ± ۰/۶۲	۰/۸۴۲
مدت بیماری (سال)		۹/۳۷ ± ۱/۴۶	۱۰/۸۴ ± ۱/۳۱	۰/۴۶۳
لووتیروکسین (میکروگرم/روز)		۸۳/۴۹ ± ۴/۸۰	۹۱/۷۹ ± ۳/۸۴	۰/۱۸۶

مقدار P برای مقادیر کمی با استفاده از آزمون Independent sample t و برای مقادیر کیفی با استفاده از آزمون  $\chi^2$  به دست آمد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۱۰ نفر مبتلا به کم کاری تیروئید مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۲۹ نفر شرایط ورود به تحقیق را نداشتند و ۲۱ نفر هم تمایل به همکاری نداشتند. در نهایت، ۶۰ نفر مبتلا به کم کاری تیروئید به یکی از دو گروه سنین بیوتیک (مورد) و دارونما (شاهد) تقسیم شدند. در طول مداخله، ۱ نفر در گروه مورد به دلیل درمان با آنتی بیوتیک و ۳ نفر در گروه شاهد (یک نفر درمان آنتی بیوتیک و دو نفر به دلیل طبیعی نبودن سطح TSH) از مطالعه خارج شدند. در پایان، ۲۹ نفر در گروه مورد و ۲۷ نفر در گروه شاهد کارآزمایی را کامل کردند و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. در طی مصرف مکمل‌های سنین بیوتیک یا دارونما، هیچ عوارض جانبی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید گزارش نشده است. اطلاعات تن‌سنجی، سن، جنس، مدت ابتلا بیماری و دز مصرفی لووتیروکسین بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت؛ در حالی که نوع بیماری کم کاری تیروئید بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت ( $P = ۰/۰۳۴$ ) (جدول ۱). همچنین، دریافت انرژی، مواد مغذی، عناصر کمیاب و فعالیت بدنی در دو گروه تفاوت قابل توجه آماری نداشت. غلظت TSH و دز لووتیروکسین بعد از ۸ هفته مکمل یاری با سنین بیوتیک، در گروه مورد کاهش معنی‌داری داشت؛ در حالی که این کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد دیده نشد. همچنین، نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌ی چند بعدی خستگی نشان داد که تنها خستگی عمومی در گروه مکمل سنین بیوتیک در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش معنی‌دار داشت ( $P = ۰/۰۰۲$ ). سایر بعدهای خستگی در گروه مورد، روند کاهشی نشان داد، اما هیچ یک از تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مجموع، بعد از ۸ هفته مکمل یاری با سنین بیوتیک، نمره‌ی خستگی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (شکل ۱). مکمل سنین بیوتیک میانگین امتیاز اضطراب را در گروه مورد به طور

معنی‌داری در پایان مطالعه کاهش داد؛ در حالی که تأثیر معنی‌داری بر میزان علائم افسردگی، اضطراب و استرس گروه مورد نسبت به گروه شاهد نداشت (شکل ۲ و جدول ۲). علاوه بر این، با کنترل سایر متغیرهای مخدوشگر، هیچ تفاوتی در یافته‌ها مشاهده نشد. در جدول ۲، داده‌ها بر اساس مقادیر پایه، نوع کم کاری تیروئید و BMI تعدیل شده‌اند.



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار ابعاد خستگی افراد مبتلا به کم کاری تیروئید در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مکمل سنین بیوتیک (مورد) و دارونما (شاهد)

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار عملکرد تیروئید، خستگی و وضعیت سلامت روان افراد در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

نام متغیر	گروه	مورد (n = ۲۹)			شاهد (n = ۲۷)			مقدار P**	مقدار P***
		قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات	قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات		
هورمون تحریک‌کننده تیروئید (μIU/ml)		۲/۰۰ ± ۰/۲۶	۱/۳۹ ± ۰/۲۴	-۰/۲۸ ± ۰/۰۹	۱/۵۰ ± ۰/۲۳	۱/۳۰ ± ۰/۲۰	۰/۰۰۷	۰/۳۷۴	
دز دارو لووتیروکسین (μg/kg/day)		۱/۲۷ ± ۰/۰۸	۱/۲۱ ± ۰/۰۷	-۰/۰۵ ± ۰/۰۲	۱/۳۵ ± ۰/۰۵	۱/۳۲ ± ۰/۰۵	۰/۰۱۷	۰/۱۴۶	
ابعاد خستگی	خستگی عمومی	۱۲/۷۴ ± ۰/۵۳	۱۱/۵۱ ± ۰/۵۲	-۱/۲۲ ± ۰/۳۵	۱۳/۱۴ ± ۰/۴۹	۱۲/۰۳ ± ۰/۵۹	۰/۰۰۲	۰/۶۹۹	
	خستگی جسمی	۱۱/۳۲ ± ۰/۵۹	۱۱/۱۷ ± ۰/۴۷	-۰/۱۴ ± ۰/۶۰	۱۱/۰۳ ± ۰/۵۹	۱۱/۰۷ ± ۰/۵۴	۰/۸۱۴	۰/۹۶۲	
	کاهش فعالیت	۱۱/۱۱ ± ۰/۷۷	۱۰/۶۹ ± ۰/۷۹	-۰/۴۸ ± ۰/۷۲	۹/۰۷ ± ۰/۶۱	۹/۶۶ ± ۰/۶۰	۰/۵۱۳	۰/۸۴۵	
	کاهش انگیزه	۱۰/۳۹ ± ۰/۶۲	۹/۶۷ ± ۰/۶۷	-۰/۷۱ ± ۰/۵۲	۱۰/۰۸ ± ۰/۵۴	۹/۷۲ ± ۰/۵۹	۰/۱۸۲	۰/۷۳۵	
	خستگی ذهنی	۱۱/۰۷ ± ۰/۷۳	۱۰/۶۰ ± ۰/۷۲	-۰/۴۶ ± ۰/۴۵	۱۰/۱۴ ± ۰/۵۵	۱۰/۹۲ ± ۰/۵۳	۰/۳۱۴	۰/۲۳۲	
وضعیت روان	افسردگی	۱۳/۷۲ ± ۱/۰۴	۱۴/۰۰ ± ۱/۰۰	۰/۲۷ ± ۰/۶۴	۱۴/۲۹ ± ۰/۹۱	۱۳/۳۳ ± ۰/۹۹	۰/۶۷۴	۰/۱۵۷	
	اضطراب	۱۴/۲۰ ± ۱/۸۵	۱۲/۹۳ ± ۰/۷۵	-۰/۱۶ ± ۰/۰۷	۱۲/۷۴ ± ۰/۶۰	۱۲/۰۰ ± ۰/۵۹	۰/۰۲۸	۰/۹۷۵	
	استرس	۱۷/۳۷ ± ۱/۰۸	۱۷/۶۲ ± ۰/۸۸	۰/۲۴ ± ۰/۷۹	۱۶/۶۲ ± ۰/۸۴	۱۵/۷۷ ± ۰/۷۹	۰/۷۶۳	۰/۱۱۲	

همه‌ی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش گردید.

\* مقایسه‌ی تغییرات درون گروهی با استفاده از آزمون Paired t

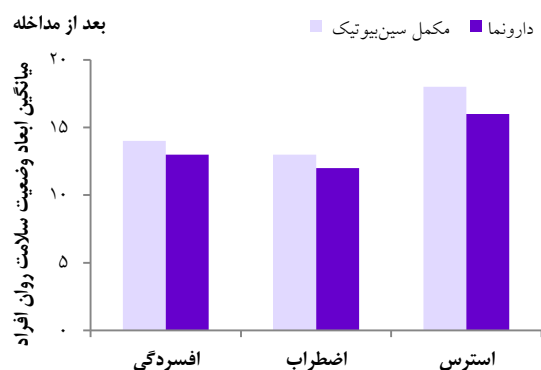
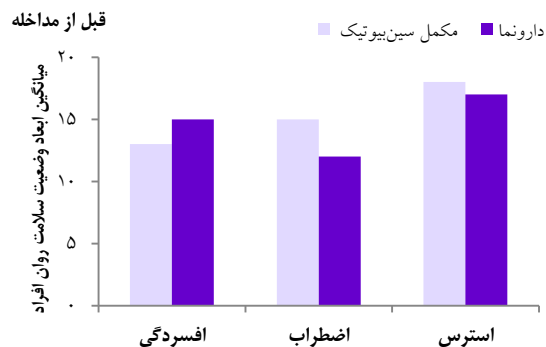
\*\* مقایسه‌ی تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون ANCOVA تعدیل شده بر اساس مقدار پایه

\*\*\* مقایسه‌ی تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون ANCOVA تعدیل شده بر اساس مقدار پایه، نوع کم‌کاری تیروئید و شاخص توده‌ی بدنی

مورد کاهش معنی داری داشت که این کاهش، بین دو گروه معنی دار نبود. همچنین، سایر ابعاد خستگی در گروه مورد روند کاهشی نشان داد، اما هیچ یک از تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود. از علت‌های عدم دست‌یابی به نتیجه‌ی مطلوب، ممکن است مربوط به مدت کوتاه و اندازه‌ی نمونه‌ی کوچک مطالعه باشد. از این رو، ممکن است این از تغییرات با پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر از نظر آماری اهمیت داشته باشند. در راستای این پژوهش، Lee و همکاران (۲۰) نشان دادند که مصرف مکمل سین‌بیوتیک به مدت ۸ هفته، سطح خستگی بیماران مبتلا به سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر را بهبود می‌بخشد. همچنین، نتایج حاصل از مطالعه‌ی حیوانی دیگری نیز اثرات کاهش خستگی را در موش‌هایی که با *Lactobacillus* درمان شده بودند، نشان داده است (۲۱).

تغییر در وضعیت سلامت روان، یکی دیگر از رایج‌ترین عوارض ایجاد شده در افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید است که می‌تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی در این افراد شود (۲۲). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد نمره‌ی اضطراب پس از ۸ هفته مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک به طور معنی داری کاهش یافت؛ اگر چه تفاوت چشم‌گیری در نمره‌ی افسردگی و استرس بین دو گروه مشاهده نشد. در تأیید این یافته‌ها، نتایج مطالعه‌ی Rao و همکاران (۲۳) نشان داد مصرف مکمل *Lactobacillus casei* می‌تواند در کاهش نمره‌ی اضطراب، مؤثر واقع شود، اما آن‌ها نتوانسته بودند تأثیر معنی داری بر نمره‌ی افسردگی پیدا کنند. نتایج سایر مطالعات، با یافته‌های این پژوهش مغایرت داشت؛ به طوری که مطالعه‌ی عکاشه و همکاران (۲۴) نشان داد مصرف مکمل پروبیوتیک در بیماران مبتلا به اختلالات افسردگی، تأثیر مثبتی بر بهبود افسردگی داشته است. همچنین، در مطالعه‌ی قربانی و همکاران (۲۵) کاهش معنی دار نمره‌ی افسردگی بعد از شش ماه مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک در کنار داروی فلوکستین را نشان داد. تفاوت در یافته‌ها، ممکن است مربوط به نوع پرسش‌نامه‌ی استفاده شده، اختلاف جمعیت مورد مطالعه و نوع سویه‌ی باکتری مورد استفاده باشد. هنوز اثر پروبیوتیک‌ها بر مغز و سلامت روان (افسردگی، اضطراب و استرس) ناشناخته است.

از جمله مکانیسم‌های احتمالی، می‌توان به نقش پروبیوتیک‌ها اشاره کرد که از طریق تعدیل میکروبیوتای روده و تأثیر بر روی مدارهای عصبی روده و سیستم عصبی مرکزی، با واسطه‌ی محور میکروبیوتا-روده-مغز، می‌توانند اثر مفیدی بر روی خستگی و وضعیت سلامت روان داشته باشند (۲۶)؛ به این صورت که گونه‌های *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و *Streptococci* از طریق تولید انتقال دهنده‌های عصبی نظیر استیل کولین، گاما آمینو بوتیرات و سروتونین، می‌توانند در واکنش‌های ایمنی شرکت کنند و منجر به



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار وضعیت سلامت روان افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مکمل سین‌بیوتیک (مورد) و دارونما (شاهد)

## بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف مکمل سین‌بیوتیک به مدت ۸ هفته، می‌تواند به طور معنی داری باعث کاهش TSH، دز لووتیروکسین، خستگی عمومی و اضطراب در گروه مورد گردد. هر چند تفاوت قابل توجهی در مقایسه با گروه شاهد دیده نشد. بنابراین، نمی‌توان گفت اثر دیده شده ناشی از مداخله‌ی سین‌بیوتیک به تنهایی باشد. با توجه به دانش ما، این اولین مطالعه‌ی انسانی بود که به بررسی اثر مصرف مکمل سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید پرداخت.

خستگی دارای ساختار چند بعدی و علتی است که به عنوان یک علامت غیر اختصاصی با چندین بیماری مزمن همراه است و منجر به کاهش ظرفیت عملکردی افراد می‌شود؛ به طوری که یکی از عارضه‌های جانبی بیماری کم‌کاری تیروئید، خستگی است (۱). با وجود درمان کم‌کاری تیروئید با جایگزین شدن هورمون‌های تیروئید، همچنان خستگی یکی از شایع‌ترین شکایات این بیماران است (۵-۶). بنابراین، یافتن ترکیبات جدید برای کاهش این عوارض باید مورد توجه قرار گیرد. یافته‌های مربوط به نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌ی چند بعدی خستگی در مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که تنها خستگی عمومی در گروه

بهبود علائم شناختی شوند (۱۱-۱۰).

همچنین، عنوان شده است پروبیوتیک‌ها می‌توانند با افزایش سطح سروتونین، تریپتوفان پلاسما و با مهار سیتوکاین‌های ضد التهابی از جمله Interferon gamma (IFN-gamma)، Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) و Interleukin-6 (IL-6) متغیرهای سلامت روان را بهبود ببخشند (۲۸-۲۷). همچنین، در مطالعات حیوانی مشاهده شده است که پروبیوتیک‌ها، موجب کاهش سطح ACTH در Rat‌های تحت استرس شده است که به نوبه‌ی خود، منجر به کاهش استرس و به دنبال آن کاهش افسردگی می‌شود (۲۹). مطالعات اندکی وجود دارد که نشان می‌دهد پروبیوتیک‌ها ممکن است در بهبود سوء جذب کربوهیدرات‌ها نقش داشته باشد (۳۰) و سوء جذب کربوهیدرات‌ها، با علائم افسردگی (۳۱) و کاهش سطح تریپتوفان (۳۲) همراه است.

به‌طور کلی، تعدیل میکروبیوتای روده، می‌تواند منجر به یکپارچگی روده، کاهش التهاب و کورتیزول، بهبود سیگنال‌های سروتونین و گاما‌آمینوبوتیرات و تقویت سیستم ایمنی گردد (۲۶). در نتیجه، تأثیر مثبت بر عملکرد محور میکروبیوتا-روده-مغز، می‌تواند منجر به بهبود سلامت ذهنی و جسمی از جمله حالات روحی و خستگی شود.

از نقاط قوت این مطالعه، می‌توان به نوع طراحی این مطالعه به صورت کارآزمایی تصادفی دو سور کور کنترل شده با دارونما، بررسی رژیم غذایی و در نظر گرفتن تمام عوامل مخدوشگر احتمالی اشاره کرد. از سوی دیگر، مطالعه‌ی حاضر، محدودیت‌هایی دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. مدت زمان پی‌گیری، به نسبت کوتاه بود و ممکن است برخی از تغییرات با پی‌گیری طولانی‌تر از نظر آماری اهمیت داشته

باشد. از این رو، آزمایش‌های طولانی‌تر و با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر توصیه می‌شود. همچنین، کشت میکروبی مدفوع برای ارزیابی میزان باکتری‌های موجود در روده در آغاز و پایان مداخله، مورد بررسی قرار نگرفت. همچنین، از سایر محدودیت‌های مطالعه، عدم بررسی تبعیت مصرف از طریق نشانگرهای سرمی است. بنابراین، یافته‌ای این مطالعه باید با احتیاط تفسیر شود.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، مکمل سین‌بیوتیک در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید به مدت ۸ هفته اثرات مفیدی بر خستگی عمومی و اضطراب داشت. اگر چه این تغییرات بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. مکمل سین‌بیوتیک، می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی برای بهبود علائم بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید در نظر گرفته شود. مطالعات بعدی با اندازه‌ی نمونه‌ی بزرگ‌تر و مدت زمان طولانی‌تر برای تأیید این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه، توسط کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد طرح ۱۹۸۱۹۶ و کد اخلاق IR.MUI.RESEARCH.REC.1398.716 تصویب و حمایت مالی گردید. از تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه، کارکنان مرکز غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین، از بخش توسعه و تحقیق شرکت زیست‌تخمیر تهران به دلیل فراهم نمودن مکمل‌های سین‌بیوتیک (فامیلاکت) و دارونما صمیمانه قدردانی می‌گردد.

### References

1. Trifanescu RA, Poiana C. Diagnosis and management of hypothyroidism in adults. In: Llahana S, Follin C, Yedinak C, Grossman A, editors. Advanced practice in endocrinology nursing. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. p. 581-92.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(5): 301-16.
3. Aminorroaya A, Meamar R, Amini M, Feizi A, Tabatabae A, Faghih IE. Incidence of thyroid dysfunction in an Iranian adult population: The predictor role of thyroid autoantibodies: results from a prospective population-based cohort study. *Eur J Med Res* 2017; 22(1): 21.
4. Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al. Trace element status and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2019.
5. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huysen J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 747-53.
6. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5): 577-85.
7. Wiley NC, Dinan TG, Ross RP, Stanton C, Clarke G, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci* 2017; 95(7): 3225-46.
8. Alvarez-Mercado AI, Navarro-Oliveros M, Robles-Sanchez C, Plaza-Diaz J, Saez-Lara MJ, Munoz-Quezada S, et al. Microbial population changes and their relationship with human health and disease.



- Microorganisms 2019; 7(3): 68.
9. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: Probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64(3): 533-8.
  10. Samsel A, Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int* 2015; 6: 45.
  11. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(8): 453-66.
  12. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5): 305-12.
  13. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci* 2016; 19(9): 387-95.
  14. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105(5): 755-64.
  15. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22(12): 1200-35.
  16. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-89.
  17. International Physical Activity Questionnaires. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. IPAQ; 2005.
  18. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol* 2005; 44(Pt 2): 227-39.
  19. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39(3): 315-25.
  20. Lee SH, Cho DY, Lee SH, Han KS, Yang SW, Kim JH, et al. A randomized clinical trial of synbiotics in irritable bowel syndrome: dose-dependent effects on gastrointestinal symptoms and fatigue. *Korean J Fam Med* 2019; 40(1): 2-8.
  21. Singh PK, Chopra K, Kuhad A, Kaur IP. Role of *Lactobacillus acidophilus* loaded floating beads in chronic fatigue syndrome: behavioral and biochemical evidences. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(4): 366-e170.
  22. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 12.
  23. Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1(1): 6.
  24. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32(3): 315-20.
  25. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, et al. the effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: A randomized multicenter trial. *Arch Neurosci* 2018; 5(2)e60507.
  26. Talbott S, Talbott J, Stephens B, Oddou M. Effect of coordinated probiotic/prebiotic/phytobiotic supplementation on microbiome balance and psychological mood state in healthy stressed adults. *Funct Food Health Dis* 2019; 9(4): 265-75.
  27. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients* 2016; 8(1): E56.
  28. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43(2): 164-74.
  29. Soltani Z, Jafari P, Azadegan Qhomi HR. The effect of *Lactobacillus casei* td2, native Iranian probiotic, on corticosterone hormone secretion in male wistar rats under chronic restraint stress condition. *Journal of Animal Physiology and Development* 2014; 7(1): 65-72. [In Persian].
  30. Sherman P. Probiotics and lactose maldigestion. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(2): 81-2.
  31. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1048-52.
  32. Ledochowski M, Widner B, Propst-Braunsteiner T, Vogel W, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 73-8.



پیوست ۱. پرسش‌نامه‌ی افسردگی، اضطراب، استرس (2- Depression, anxiety and stress scale یا DASS-21)

زیاد	متوسط	کم	اصلا	جملات
				۱. برایم مشکل است که آرام بگیرم.
				۲. متوجه شدم دهانم خشک می‌شود.
				۳. فکر نمی‌کنم بتوانم هیچ نوع احساس خوبی را تجربه کنم.
				۴. تنفس کردن برایم مشکل است.
				۵. برایم سخت است در انجام کار پیش قدم شوم.
				۶. به موقعیت‌هایم به طور افراطی واکنش نشان می‌دهم.
				۷. در بدنم احساس لرزش می‌کنم.
				۸. احساس می‌کنم انرژی روانی زیادی مصرف می‌کنم.
				۹. نگرانم که مبدا در بعضی از موقعیت‌ها دچار ترس شوم یا به کار احمقانه‌ای دست بزنم.
				۱۰. احساس می‌کنم چیزی ندارم که منتظرش باشم.
				۱۱. خودم را پریشان و سردرگم احساس می‌کنم.
				۱۲. آرام بودن و در آرامش به سر بردن برایم مشکل است.
				۱۳. احساس دل‌مردگی و دل شکستگی دارم.
				۱۴. نسبت به هر چیزی که مرا از کار باز دارد، بی‌تحمل و ناپردبارم (صبر و تحمل ندارم).
				۱۵. احساس می‌کنم که هر لحظه ممکن است دچار ترس و وحشت شوم.
				۱۶. قادر نیستم درباره‌ی خیلی چیزها شور و شوق زیادی نشان دهم.
				۱۷. احساس می‌کنم به عنوان یک فرد ارزش زیادی ندارم.
				۱۸. فکر می‌کنم بسیار حساس و زودرنج هستم.
				۱۹. بدون این که هیچ گونه فعالیت بدنی انجام دهم، متوجه شدم که قلبم غیر عادی کار می‌کند (مثلا ضربان شدید قلب یا از کار افتادن آن برای چند لحظه).
				۲۰. بدون هیچ دلیل موجهی احساس ترس می‌کنم.
				۲۱. احساس می‌کنم زندگی بی‌معناست.

## پیوست ۲. پرسش‌نامه‌ی سنجش خستگی (Multidimensional fatigue inventory یا MFI)

۱	احساس سرشار از انرژی و خوبی دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۲	از نظر جسمی توانایی انجام کارهای مختصری دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۳	احساس می‌کنم خیلی فعال هستم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۴	تمایل دارم انواع کارهای خوب را انجام دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۵	احساس می‌کنم به خواب و استراحت نیاز دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۶	در طول روز کارهای زیادی انجام می‌دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۷	در حال انجام کار، می‌توانم فکر خود را بر روی آن متمرکز نمایم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۸	از نظر جسمی توانایی انجام کارهای زیادی را دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۹	از این که کاری را انجام دهم، هراس و دلهره دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۰	فکر می‌کنم در طول روز، خیلی کم کار انجام می‌دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۱	به خوبی می‌توانم تمرکز و توجه نمایم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۲	به خوبی استراحت داشته‌ام.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۳	برای تمرکز بر روی کارها باید خیلی تلاش کنم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۴	از نظر جسمی فکر می‌کنم در وضعیت بدی هستم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۵	طرح و برنامه‌های فراوانی دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۶	خیلی زود خسته می‌شوم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۷	فعالیت‌هایم مختصر و کم است.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۸	احساس می‌کنم تمایل ندارم که کاری انجام دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۹	افکارم به سادگی منحرف و سرگردان می‌شود.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۲۰	از نظر جسمی در وضعیت بسیار خوبی هستم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.

## The Effects of Synbiotic Supplementation on Fatigue Management and Mental Health Status in Levothyroxine-Treated Patients with Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study

Sepide Talebi<sup>1</sup>, Mozhgan Karimifar<sup>2</sup>, Zahra Heidari<sup>3</sup>, Hamed Mohammadi<sup>4</sup>, Gholamreza Askari<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** No studies thus far have addressed the efficacy of probiotics, especially synbiotics, on management and improving the symptoms of hypothyroidism. The aim of this study was to investigate the effects of synbiotic supplementation in fatigue management and mental health status in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment.

**Methods:** This study was conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Sixty patients with levothyroxine-treated hypothyroidism were randomly divided into two groups to receive either 500 mg/day of synbiotic (n = 30) or a placebo (n = 30) for 8 weeks.

**Findings:** Synbiotic supplementation led to a significant decrease in general fatigue (P = 0.002) in synbiotic group. In the synbiotic group, other aspects of fatigue showed a decreasing trend, whereas the changes were not statistically significant. In addition, synbiotic supplementation significantly reduced the anxiety score in the synbiotic group at the end of the study (P = 0.028), while no significant effect was found from probiotics on depression, anxiety, and stress score in the intervention group compared to the placebo group.

**Conclusion:** Synbiotic supplementation for 8 weeks may have beneficial effects on general fatigue and anxiety among the patients with hypothyroidism, whereas these effects were not statistically significant between the two groups. Synbiotic supplements can be considered as a therapeutic strategy to improve the symptoms of patients with hypothyroidism. Further studies with larger sample size and longer duration are needed to confirm the current findings.

**Keywords:** Synbiotic; Hypothyroidism; Fatigue; Mental health

**Citation:** Talebi S, Karimifar M, Heidari Z, Mohammadi H, Askari G. **The Effects of Synbiotic Supplementation on Fatigue Management and Mental Health Status in Levothyroxine-Treated Patients with Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(564): 74-84.

1- MSc Student, Student Research Committee, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Endocrinologist, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD in Nutrition, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Associate Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Gholamreza Askari, Associate Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: askari@mui.ac.ir

## نقش مولکول ساپونینی کریستینین A در کنترل التهاب خفیف مزمن در بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲

لادن احمد خسروی چقاخور<sup>۱</sup>، محسن صراف بیدآباد<sup>۲</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

بیماری چاقی، همواره همراه با التهاب بافت مزمن (درجه‌ی پایین) می‌باشد و این التهاب سبب بروز مقاومت به انسولین در بیماری دیابت نوع ۲ می‌گردد. با بروز بیماری دیابت و کاهش سطح انسولین خون، سطح کلسترول خون افزایش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد. با این افزایش، مشاهدات آماری، خطر بالای بروز بیماری‌های عروقی مثل Atherosclerosis را نشان می‌دهد. از این رو، ارتباط مستقیم این گونه عوارض که به عنوان مهم‌ترین عامل مرگ و میر در این بیماران شناخته می‌شود، دانشمندان را بر آن داشته است که نسبت به ارایه‌ی راهکارها و روش‌های کنترل التهاب‌زایی سیستم ایمنی نگاهی جدی و کارآمد داشته باشند. کشفیات اخیر در حوزه‌ی گیاهان دارویی و مواد مؤثره‌ی آن‌ها نشان داده است که ماکرومولکول‌های زیستی گیاهی، به دلیل ساختارها و زیست‌پذیری مناسب، قابلیت تأثیر بر عملکرد سیستم ایمنی از جنبه‌های مختلف نظیر کنترل التهاب، تعدیل یا سرکوب اختصاصی عملکرد سیستم ایمنی را دارا می‌باشد که توسط سازمان جهانی بهداشت نیز مورد تأکید قرار گرفته است. مطالعات گسترده در خصوص اثرات ایمونولوژیکی عصاره‌های گیاهی، منجر به کشف ترکیباتی با اثرات شگفت‌انگیز ضد التهابی مانند مولکول‌های ساپونین در عصاره‌ی برگ گیاه سدر گشته است. تحقیقات بر روی گیاهان حاوی ماده‌ی مؤثره‌ی ساپونین کریستینین A، نشان داده است، این مولکول‌ها به عنوان یک عامل مانع کننده در فسفریلاسیون کمپلکس Inhibitor IκBα nuclear factor kappa B (Inhibitor IκBα-NF-κB)، از القای بیان ژن Inducible nitric oxide synthase (iNOS) در درون سیتوپلاسم مانع می‌کند و با بر هم زدن تعادل نیتریک اکساید در محیط‌های التهابی، باعث فروکش شدن التهابات خفیف بافتی می‌گردد. به عنوان یک ارزیابی کلی از مرور تحقیقات انجام شده بر روی نقش این مولکول بر روی التهاب‌های خفیف مزمن بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲، می‌توان نتیجه گرفت که این ماده، می‌تواند به عنوان یک پیش‌داروی طبیعی، در کاربردهای ایمنی‌درمانی در درمان بیماری‌های چاقی و عوارض آن به صورت جدی مد نظر قرار گیرند.

واژگان کلیدی: ایمنی‌درمانی؛ چاقی؛ مقاومت به انسولین؛ دیابت نوع ۲؛ هایپرکلسترولیمیک؛ Atherosclerosis

ارجاع: احمد خسروی چقاخور لادن، صراف بیدآباد محسن. نقش مولکول ساپونینی کریستینین A در کنترل التهاب خفیف مزمن در بیماری چاقی مرتبط با

دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۴): ۸۵-۹۸

هستند و در سال ۲۰۳۰، این تعداد به حداقل، دو برابر خواهد رسید (۲)؛ بنابراین، توجه به مقوله‌ی کنترل و درمان این بیماری، امری ضروری به نظر می‌رسد.

## التهاب در بیماری چاقی

مطالعات زیادی نشان داده اند که در چاقی، یک التهاب مزمن خفیف (Chronic low-grade inflammation) وجود دارد که از آن به عنوان (التهاب متابولیک) نام برده می‌شود. این التهاب مزمن خفیف، اگر چه از نظر بالینی و بر خلاف التهاب حاد (شوک سپتیک) علائمی ندارد، اما می‌تواند در پاتوفیزیولوژی عوارض چاقی همچون اختلالات متابولیک یا مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. اگر چه،

## مقدمه

زندگی مرفه و سرشار از مواد غذایی پرکالری جوامع امروزی، سبب ایجاد مشکلات فیزیولوژیکی متعددی می‌شود و در نهایت، موجب تغییر سطح بیان تعدادی از ژن‌های مسؤول کنترل متابولیسم و تنظیم وزن بدن می‌گردد (۱). چاقی، یکی از معضلات مهم بهداشتی و درمانی، در جوامع امروزی است. چاقی با تعداد بسیار زیادی از بیماری‌های دیابت، هایپرکلسترولیمیک، قلبی-عروقی، پرفشاری خون، کبد چرب غیر الکلی و انواع سرطان همراه است و ناتوانی و مرگ و میر حاصل از این عوارض، تبعات اقتصادی بسیاری را به دنبال دارد. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۱ حدود ۵۰۰ میلیون نفر در دنیا، دچار چاقی (Body mass index یا BMI < ۳۰ کیلوگرم/مترمربع)

۱- گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی-مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی-مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محسن صراف بیدآباد، استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی-مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

Email: m.saraf@eng.ui.ac.ir

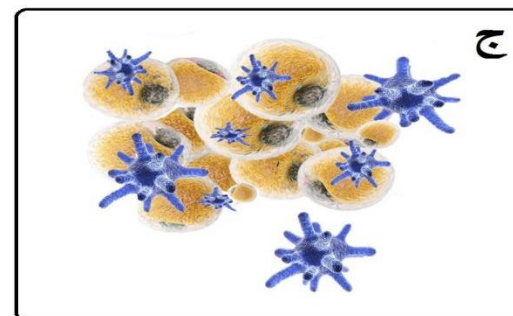
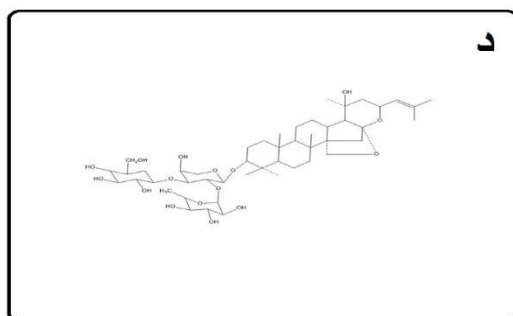
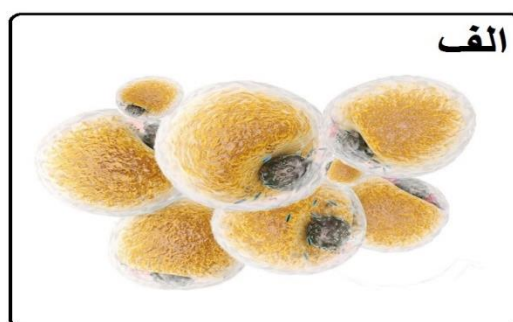
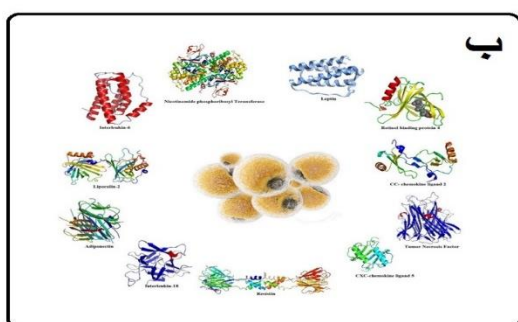
خصوصیات زیست شناختی هر دو نوع چربی احشایی و زیر پوستی انجام گرفته است، اما در خصوص ترشح آدیپوکین ها با هم تفاوتی ندارند (۶، ۲).

### آدیپوکین های مؤثر در القای التهاب خفیف مزمن

آدیپوکین ها، نقش های متابولیک مختلفی به صورت اتوکراین، پاراکراین یا سیستمیک دارند و بر متابولیسم بسیاری از مواد و همچنین، بر سیستم ایمنی، اثرات متعددی دارند (جدول ۱).

حداقل بخشی از این اثر، مربوط به ترشح پروتئین های آدیپوکین است، اما در کنار آن ها، سیتوکین ها، کموکین ها و عوامل رشد مختلفی نیز توسط بافت چربی ترشح می شود که در این امر دخیل هستند (۷-۸، ۲).

در ابتدا تصور بر این بود که سلول های بافت چربی (شکل ۱- الف) تنها نقش ذخیره ی چربی دارند، اما به مرور، مشخص گردید که این سلول ها، مواد بسیار زیادی ترشح می کنند که هر کدام از آن ها، اثرات مختلفی بر سیستم های بدن دارند (شکل ۱- ب). این مواد، آدیپوکین (Adipokine) نامیده می شوند (۴-۲) و به دو گروه تقسیم می گردند، آدیپوکین های اختصاصی بافت چربی مانند لپتین و ادیپونکتین و آدیپوکین های غیر اختصاصی که به میزان زیادی از بافت چربی ترشح شده و به طور غیر اختصاصی بر روی چربی های سایر بافت ها تأثیر می گذارند، مانند Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) و Interleukin-1 (IL-1). بافت چربی، می تواند به صورت زیر جلدی یا احشایی باشد و تحقیقات و مطالعات مولکولی و ژنتیکی بسیاری بر روی



شکل ۱. الف) سلول های بافت چربی. بافت چربی مجموعه ای از سلول های آدیپوسیت، فیبروبلاست، اندوتلیال و سلول های مختلف ایمنی است. زمانی که سلول های بافت چربی افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کنند، ترشح تعدادی از این مواد تغییر می یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می شود. (ب) انواع آدیپوکین های مترشح از بافت چربی. این آدیپوکین ها شامل لپتین، Retinol binding protein 4 (RBP4)، C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2)، Tumor necrosis factor (TNF)، C-X-C Motif Chemokine Ligand 5 (CXCL5)، رزیستین، Interleukin-18، آدیپونکتین، لیپوکالین ۲، Interleukin-6، Nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) می باشند. (ج) انفیلاتراسیون ماکروفاژها در بافت چربی. ایجاد التهاب مزمن خفیف با افزایش انفیلاتراسیون سلول های ایمنی مانند ماکروفاژها در بافت چربی و به دنبال آن، تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون است. ماکروفاژهای موجود در بافت چربی افراد چاق از نوع M1 است که سبب افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی (نظیر IL-6 یا TNF- $\alpha$ ) می شوند. این دسته از ماکروفاژها، در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیر جلدی فراوان ترند. (د) شمای مولکولی کریستینین A. این مولکول، به عنوان عمده ترین جزء فعال، در ماده ی مؤثره ی برگ گیاه سدر (۴-۲ درصد) موجود می باشد. کریستینین A، مولکولی تری ترپنوئیدی است و اسکلت ساختمان بیشتر تری ترپنوئیدها به صورت پنج حلقه ای می باشد و قسمت غیر قندی آن به طور معمول، در کربن شماره ی ۳ به قسمت زنجیره ی قندی یا واحدهای اسید اورونیک یا هر دوی آنها متصل می گردد.

جدول ۱. انواع آدیوکین و عملکرد آنها (۲۶)

شکل مولکول	عملکرد	گیرنده	منبع	آدیوکین
	کنترل اشتها از طریق سیستم عصبی مرکزی	گیرنده‌ی لپتین	آدیپوسیت	لپتین
	ایجاد مقاومت به انسولین و التهاب از طریق ترشح Tumor necrosis factor (TNF) و اینترلوکین-۶ از ماکروفاژها	ناشناخته	سلول‌های Mononuclear خون محیطی (انسان)، آدیپوسیت (موش)	رزستین
	مداخله در مقاومت به انسولین سیستمیک	رتینول (ویتامین آ)، ترانس تیرتین	کبد، آدیپوسیت، ماکروفاژ	Retinol binding protein 4 (RBP4)
	ایجاد مقاومت به انسولین و التهاب از طریق ترشح TNF از آدیپوسیت‌ها	ناشناخته	آدیپوسیت، ماکروفاژ	لیپو کالین ۲
-	التهاب موضعی و عروقی	ناشناخته	آدیپوسیت، سایر سلول‌ها	Angiopoietin-like protein 2
	التهاب، آنتاگونیست عملکرد انسولین	گیرنده‌ی TNF	سلول‌های استرومای عروق، آدیپوسیت	Tumor-necrotising factor (TNF)
	متفاوت بسته به منبع و بافت هدف	گیرنده‌ی Interleukin-6	سلول‌های استرومای عروق، آدیپوسیت، کبد، عضله	Interleukin-6
	التهاب	پروتئین باند شونده به Interleukin-18 گیرنده‌ی Interleukin-18	سلول‌های استرومای عروق	Interleukin-18
	به کارگیری منوسیت‌ها	CCR2	سلول‌های استرومای عروق، آدیپوسیت	CC-chemokine ligand-2 (CCL2)
	آنتاگونیست عملکرد انسولین	CXCR2	سلول‌های استرومای عروق (ماکروفاژها)	CXC-chemokine ligand 5
	فعالیت کموتاکسی منوسیت	ناشناخته	آدیپوسیت، ماکروفاژ، سایر سلول‌ها	Nicotinamide phosphoribosyltransferase
	حساس کننده به انسولین، ضد التهاب	T کادهرین، گیرنده‌های آدیپونکتین ۱ و ۳، کالرتیکولین	آدیپوسیت	آدیپونکتین
-	سرکوب پیام‌های WNT پیش التهابی	WNT5a	آدیپوسیت	Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5)

ترشح تعدادی از این مواد تغییر می یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می شود. از جمله‌ی این مواد، می توان به آدیپوکین‌هایی نظیر لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین، رزستین و عوامل التهابی مانند  $TNF-\alpha$ .

بافت چربی مجموعه‌ای از سلول‌های آدیپوسیت، فیروبللاست، اندوتلیال و سلول‌های مختلف ایمنی است. زمانی که سلول‌های بافت چربی افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کنند،

## ارتباط چاقی با دیابت نوع ۲

دیابت شیرین، یک بیماری پیچیده است. در بیشتر افراد مبتلابه این بیماری، دیابت باعث ایجاد یک شیوه‌ی جدید زندگی می‌شود و تمامی روابط فرد را در همه‌ی زمینه‌ها متأثر می‌کند و حتی نحوه‌ی غذا خوردن و رفتارهای فیزیکی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگر قند خون در طولانی مدت به طور مداوم بالا باشد، می‌تواند بر قلب، چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب و سایر قسمت‌های بدن تأثیر بگذارد. در درمان دیابت، هدف این است که به افراد کمک شود تا هم زمان با کنترل میزان قند خون، خطر ابتلا به عوارض جانبی آن در آینده به حداقل برسد (۲۳). دیابت نوع ۲، رایج‌ترین نوع دیابت است و به طور معمول، با اختلال در ترشح انسولین و مقاومت به انسولین همراه می‌باشد. این نوع بیماری، در افراد با سن بالای ۴۰ سال شایع است و اغلب عواملی نظیر چاقی و کاهش فعالیت‌های فیزیکی در ایجاد آن نقش دارند (۲۴-۲۳). سؤال مهم این است که چگونه چاقی می‌تواند زمینه‌ساز ایجاد مقاومت انسولینی گردد. چاقی همیشه همراه با افزایش ترشح کموکلین‌ها می‌باشد که خود موجب نفوذ ماکروفاژها به بافت‌های گوناگون و افزایش فعالیت آن‌ها می‌گردد. ماکروفاژهای فعال شده نیز به نوبه‌ی خود مقدار قابل‌توجهی سیتوکین ترشح می‌کنند که تأثیر منفی بر روند حساسیت به انسولین ایجاد می‌کند (۲۵، ۱). در دیابت نوع ۲، سیتوکین‌های مترشح از بافت چربی، به احتمال زیاد در پیش‌روی نابودی سلول‌های بتای تولیدکننده‌ی انسولین در پانکراس مؤثرند (۲۶-۲۷).

در واقع، نقش آدیپوکین‌ها عبارت از تنظیم متابولیسم قند و چربی، کنترل اکسیداسیون ناشی از استرس و نگهداری بافت و حفظ ساختار و دوام دیواره‌های عروقی است. به طور مثال،  $TNF-\alpha$ ،  $Interleukin-6$  و لپتین، قادر به ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشند؛ در حالی که آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که لپتین به عنوان پل ارتباطی بین بافت چربی مرکزی و سندرم‌های متابولیکی و فشار خون عمل می‌کند. از این رو، برآورد بالا بودن سطح لپتین در خون به عنوان نشانه‌ای مهم برای خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی تلقی می‌گردد. گمان می‌رود سیتوکین‌های ترشحی بافت چربی نظیر  $IL-6$ ،  $TGF-b1$ ،  $TNF-\alpha$  و پروتئین کموتاکتیک منوسیت‌ها، نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین بازی می‌کنند. برخی از این سیتوکین‌ها، پیش‌التهابی و برخی مثل  $TGF-b1$  غیرالتهابی می‌باشند و اثر جامع آن‌ها، منجر به افزایش بروز عوارض عروقی نیز می‌شوند که ناشی از عملکرد مشترک آن‌ها در ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشد. چربی احشایی، به طور معمول پس از تحریک سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌یابد (۲۸-۲۹، ۱). ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی نیز به دنبال کمبود نیتریک

$Interleukin-1$  (IL-1)،  $IL-6$  و  $IL-10$  اشاره کرد. تعدادی از این آدیپوکین‌ها که از بافت چربی افراد لاغر ترشح می‌شوند، مثل آدیپونکتین،  $Transforming\ growth\ factor-beta$  ( $TGF-\beta$ )،  $IL-10$ ،  $IL-4$ ،  $IL-13$  و ایلین، ضد التهابی هستند. تعدادی از آدیپوکین‌ها نیز که در افراد چاق افزایش می‌یابند، مثل  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$ ، لپتین، ویسفاتین و رزیستین پیش‌التهابی هستند (۹-۱۴، ۲). سلول‌های ایمنی موجود در بافت چربی در دو دسته‌ی سلول‌های ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها و سلول‌های ایمنی اکتسابی شامل انواع مختلف سلول‌های  $B$  و  $T$  هستند (۱۳، ۲). در بافت چربی افراد غیر چاق، علاوه بر سلول‌های ایمنی ائوزینوفیل، سلول‌های غیرالتهابی نظیر ماکروفاژهای نوع  $M2$  و سلول‌های تنظیمی  $T$  نیز وجود دارند. در افراد چاق، تعادل تنظیمی به سمت تشکیل عوامل پیش‌التهابی می‌رود و سبب ایجاد عوارضی از جمله مقاومت به انسولین می‌شود؛ به طوری که یکی از تئوری‌هایی که در خصوص شیوع بیشتر دیابت، مقاومت به انسولین و عوارض قلبی-عروقی در بیماران چاق مطرح است، ایجاد التهاب مزمن خفیف با افزایش انجیلتراسیون سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها در بافت چربی (شکل ۱-ج) و به دنبال آن، تولید و ترشح زیاد عوامل پیش‌التهابی به گردش خون است (۱۵، ۱۲-۱۱، ۲). ماکروفاژها در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیر جلدی فراوان‌ترند (۱۶، ۲). این موضوع، می‌تواند دلیلی بر این نکته باشد که چربی احشایی، نقش مهم تری در ایجاد مقاومت به انسولین دارد. ماکروفاژهای موجود در بافت چربی افراد چاق از نوع  $M1$  است که سبب افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی (نظیر  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$ ) می‌شوند (۱۷، ۲). التهاب سبب کلینیکال ( $Subclinical\ inflammation$ ) در افراد چاق اثرات بسیار زیادی بر متابولیسم بدن به خصوص در ایجاد مقاومت به انسولین می‌کند (۱۸، ۲). مسیرهای مختلف سیگنالی مختلفی در خصوص ارتباط چاقی با التهاب مشخص شده است که از جمله می‌توان به مسیر  $IKKb/Ikb/NF-kB$  اشاره کرد که افزایش فعالیت آن در چاقی مشاهده شده است و مهار آن، سبب بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد (۱۹-۲۰، ۲).

مطالعات مختلف بالینی و تجربی نشان داده‌اند که سطح عوامل التهابی مثل پروتئین واکنشی حاد ( $C-reactive\ protein$  یا  $CRP$ )،  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  در افراد مبتلا به چاقی، بالاتر از افراد طبیعی است و کاهش وزن در این افراد، با کاهش سطح این عوامل همراه است.  $CRP$  موجود در بافت چربی قهوه‌ای که بیشتر در کودکان وجود دارد، با بافت چربی سفید از نظر ساختمان و عملکرد متفاوت است و در این مقاله مورد بحث نیست (۲۱-۲۲، ۲).



فعال سازی سیستم ایمنی می شود و به دنبال آن، مقاومت به انسولین ایجاد می گردد.

### قابلیت نیتریک اکسید به عنوان یک متغیر کنترل کننده در درمان بیماری های التهابی

همان طور که گفته شد، مسیرهای متنوع سیگنالی در خصوص ارتباط چاقی با التهاب تاکنون کشف شده است که از جمله می توان به مسیر IKKb/IkB/NF-kB اشاره کرد که افزایش فعالیت آن در چاقی مشاهده شده است و مهار آن، سبب بهبود مقاومت به انسولین می گردد (۱۹-۱۸، ۲).

NF-kB، یک تنظیم کننده مهم در بسیاری از فرایندهای سلولی شامل کنترل پاسخ های التهابی، رشد و تمایز سلولی است (۴۵-۴۴). این عامل، توسط عوامل بسیاری از جمله سیتوکین های التهابی همچون TNF- $\alpha$ ، IL-1، استرس اکسیداتیو و ترکیبات میتوژن فعال می شود و بیان بسیاری از ژن ها شامل سیتوکین های التهابی گوناگون، مولکول های چسبنده و پروتئین های Rel را القا می کند (۴۶-۴۵).

در افراد دچار بیماری چاقی، از سلول های بافت چربی که افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کرده اند، عوامل التهابی همچون TNF- $\alpha$ ، IL-1 ترشح شده و فرایند پیش التهابی ایجاد می گردد. ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی نیز به دنبال کمبود نیتریک اکسید به وجود می آید که سبب کاهش اتساع عروق خونی محیطی بافت چربی و در نهایت، منجر به هیپوکسی، التهاب و استرس اکسیداتیو می شود (۳۲-۳۰) که تمامی این وقایع، منجر به فعال شدن مسیر IKKb/IkB/NF-kB می شود.

در شرایط استراحت سلولی، NF-kB به صورت یک کمپلکس متصل شده به مهار کننده ی Bk (IkB) درون سیتوپلاسم است که انواع محرک های سلولی، مسیرهای سیگنالی درون سلولی را فعال می کند و این امر، منجر به فعال کردن IkB کیناز (IKK) می گردد (۴۷، ۴۵). IKK فعال شده با فسفریلاسیون و یوبی کوئیناسیون مهار کننده ی Bk، به تخریب مهار کننده منجر می گردد. به دنبال این امر، NF-kB برای انتقال به درون هسته رها می گردد و بیان ژن های وابسته به NFkB را تنظیم می کند (۴۸، ۴۵).

هنگامی که یک القا کننده باعث تحریک سلول می شود، در نتیجه کمپلکس Inhibitor IkB $\alpha$ -NF-kb فسفریله می شود و با انتقال NF-kB به هسته، بیان ژن iNOS را القا می کند (۴۹، ۳۴). iNOS که یکی از سه ایزوفرم آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS)، از اسید آمینه ی ال-آرژنین می باشد که نیتریک اسید را در بدن سنتز می کند (۵۰، ۳۴) و همان طور که پیش تر نیز گفته شد تولید NO مشتق از iNOS سبب ایجاد التهاب در موضع می شود.

اکسید به وجود می آید که سبب کاهش اتساع عروق خونی محیطی بافت چربی می شود و در نهایت، منجر به هیپوکسی، التهاب و اکسیداسیون ناشی از استرس می شود (۳۲-۳۰، ۱).

### نیتریک اکسید و نقش آن در سیستم ایمنی

نیتریک اکسید (NO)، یک مولکول پیام رسان ناپایدار است که توسط سه ایزوفرم مختلف تولید می شود و در تمامی مراحل التهاب نقش عملکردی دارد. نیتریک اکسید مانند یک شمشیر دو لبه عمل می کند و عدم تعادل در میزان آن منجر به حالت های پاتولوژیک می شود. از عملکردهای نیتریک اکسید در سیستم ایمنی نیز می توان به آثار تحریک و سرکوب سیستم ایمنی و آثار سیتوتوکسیک و سیتوپروتکتیو اشاره نمود (۳۴-۳۳). نیتریک اکسید، ارتباط تنگاتنگی با وضعیت التهابی دارد و به عنوان یک میانجی کلیدی التهاب عمل می کند و می تواند بیان مولکول های پیش التهابی مانند عامل هسته ای Nuclear factor kappa B (NF-kB) و سیکلواکسیژناز و همچنین، سیتوکین های پیش التهابی و التهابی را تنظیم کند (۳۵-۳۴).

iNOS Inducible nitric oxide synthase (iNOS)، یکی از سه آنزیم ایزوفرم نیتریک اسید است که به طور معمول تحت شرایط فیزیولوژیک بدن بیان نمی شود، بلکه واسطه های التهابی مانند سیتوکین یا اندوتوکسین ها، باعث شکل گیری سریع آن می شوند (۳۶، ۳۴).

iNOS تحت تأثیر محرک مناسب ساخته می شود و پروموتور ژن آن از طریق سیتوکین ها تنظیم می شود (۳۷، ۳۴). برخی از عوامل رونویسی شرکت کننده در بیان ژن iNOS عبارت از NF-kB،

Signal transducer and activator of Transcription-1 (STAT-1) و Activator protein1 (AP-1) هستند (۳۸، ۳۴). فعال سازی iNOS منجر به تولید مقادیر میکرومولار از NO می شود (۳۹، ۳۴). ماکروفاژها، سلول های اصلی بیان کننده ی iNOS هستند. به نظر می رسد ماکروفاژهای انسانی، iNOS را تنها تحت شرایط خاصی بیان می کنند و NO مشتق از ماکروفاژ، می تواند هم به عنوان یک مولکول بسیار سمی و هم به عنوان یک مولکول تنظیم کننده ی تکثیر لنفوسیت های T و ترشح سیتوکین ها عمل کند (۴۲-۴۰، ۳۴). سطح NO نیز می تواند تولید خود را تنظیم کند؛ به طوری که به دنبال تحریک اولیه ی ماکروفاژ توسط سیتوکین ها، هنگامی که غلظت NO کم است، تنظیم مثبت NF-kB انجام می شود و بنابراین، iNOS تولید می شود (باز خورد مثبت) (۴۳، ۳۴). بیان iNOS به طور معمول، همراه با شرایط التهابی است و توسط انواع رده های سلولی منوسیتی- ماکروفاژی به میزان بسیار زیادی تولید می شود. NO مشتق از iNOS، به صورت موضعی از سلول های التهابی و در پاسخ به محرک های التهابی آزاد می شود (۳۴). NO آزاد شده از سلول های التهابی، سبب



شد. در حقیقت، اگر شخصی در حالت پیش التهابی قرار داشته باشد و سطح LDL-کلسترول در خون نیز بالا باشد، با خطر دو برابر، در ابتلا به بیماری Atherosclerosis قرار دارد (۵۷-۵۶). شواهد بالینی، نشان داده اند که التهاب، در شروع، پیشرفت و ایجاد پلاک های Atherosclerosis نقش دارد. سلول‌ها، پروتئین‌ها و پاسخ‌های التهابی، نقش اساسی در شروع و پیشرفت Atherosclerosis ایفا می‌نمایند. بر اساس نظریه‌ی Ross، ضایعات Atherosclerosis به طور عمده از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T تشکیل شده‌اند و پاسخ‌های مولکولی و سلولی بسیار اختصاصی در آن‌ها وجود دارد که به وسیله‌ی التهابی بودن Atherosclerosis قابل توجیه است. مجموعه‌ای از پروتئین‌های مرحله‌ی حاد، سیتوکین‌ها و مولکول‌های اتصال سلولی محلول، در ایجاد این ضایعات شرکت دارند (۶۰-۵۸). تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش تولید IL-6 در ایجاد و پیشرفت Coronary artery disease (CAD) نقش دارد (۶۲-۶۱، ۵۹). این احتمال می‌رود که با توجه به موارد اشاره شده‌ی قبلی، التهاب خفیف مزمن و به دنبال آن، مقاومت به انسولین و افزایش سطح کلسترول خون، در بیماری چاقی سبب Atherosclerosis می‌گردند (۶۷-۶۳). مطالعات و گزارش‌های ارایه شده تاکنون به مکانیسم خاصی در این خصوص اشاره نموده‌اند و تمامی آن‌ها اتفاق نظر دارند که التهاب خفیف مزمن در عروق، می‌تواند تأثیر مستقیمی در ایجاد پلاک‌های Atherosclerosis داشته باشد.

### رویکردهای درمانی در مواجهه با التهاب خفیف مزمن و احتمالی Atherosclerosis

به طور کلی، در درمان التهاب، از روند دارودرمانی بهره می‌گیرند. بنابراین، مطابق یافته‌ها، در پیش‌گیری از Atherosclerosis نیز لازم است از داروهای ضد التهاب استفاده گردد تا از بروز گرفتگی عروق جلوگیری شود. داروهایی که در درمان التهاب‌ها مصرف می‌گردند، شامل دو دسته‌ی داروهای اختصاصی (مونوکلونال) و داروهای عمومی (پلی‌کلونال) می‌باشند. تفاوت این دو دسته‌ی دارویی در درگیری گیرنده‌های القاکننده‌ی التهاب می‌باشد که فرایند التهاب را متوقف می‌کند و بدین ترتیب، درمان حاصل می‌گردد. داروهای ضد التهاب پلی‌کلونال (به لحاظ منبع) به سه دسته‌ی کلی آنتی‌بادی‌های کلونال، مواد شیمیایی همچون آپتامرها (۶۸) و مواد طبیعی تقسیم‌بندی می‌شوند. این دسته از مواد با درگیر کردن گیرنده‌های متعددی در سلول‌های سیستم ایمنی بدن، علاوه بر سرکوب التهاب، سبب سرکوب به نسبت کامل سیستم ایمنی می‌شود و بدن را در برابر عوامل مهاجم همچون عوامل باکتریایی، ویروس‌ها، انگل‌ها و غیره آسیب‌پذیر می‌کند که به هیچ عنوان مطلوب نیست. داروهای ضد

بنابراین، NF- $\kappa$ B در مسیر پیام‌رسانی می‌تواند به عنوان یک نقطه‌ی مداخله‌ی بالقوه برای درمان بیماری‌های التهابی مد نظر قرار گیرد. مطالعات انجام شده در این حوزه نیز سرکوب القای iNOS از طریق بلاک کردن و تخریب I $\kappa$ B، توسط برخی از ترکیبات را تأیید می‌کند (۵۱، ۳۴).

### مقاومت به انسولین و افزایش سطح کلسترول در خون

اسیدهای چرب آزاد، به عنوان منبع اصلی انرژی برای اندام‌های مختلف از جمله کبد، کلیه و عضلات اندام‌های حرکتی به شمار می‌روند و به عنوان سوسترای اصلی در تولید تری‌گلیسیرید کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اسیدهای چرب در بدن به شکل تری‌گلیسیرید می‌باشند و بیشتر آن‌ها در بافت چربی قرار دارند که هنگام نیاز بدن به آن‌ها در اثر عمل آنزیم لیپاز و طی فرایند لیپولیز آزاد می‌شوند و پس از انتقال به داخل بافت عضلانی اکسیده می‌شود و انرژی موجود در آن‌ها آزاد می‌گردد؛ در حالی که در بافت کبدی به منظور کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد خون اسیدهای چرب به لیپوپروتئین‌ها تبدیل می‌گردند. چربی توسط هورمون‌های گوناگون کنترل می‌گردد. یکی از مهم‌ترین هورمون‌های دخیل در تنظیم این فرایند، هورمون انسولین است که به عنوان مهم‌ترین هورمون ضد لیپولیز شناخته شده است (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که افزایش سطح اسیدهای چرب خون به عنوان زنگ خطر جدی برای پیشرفت عارضه‌ی عدم تحمل گلوکز محسوب می‌شود و عامل ایجاد دیابت نوع ۲ و برخی از بیماری‌های خطرآفرین دیگر نیز می‌باشد که در نهایت، منجر به بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد (۵۳-۵۲، ۱).

در واقع، در بیماران مقاوم به انسولین، کاهش حساسیت سلول‌های چربی به هورمون انسولین موجب افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد خون می‌شود که یکی از علائم بارز بیماری دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود و به طور تدریجی، سبب گسترش مقاومت به انسولین و عدم کارایی سلول‌های بتای پانکراس می‌گردد (۵۵-۵۴، ۱).

### التهاب خفیف مزمن و Atherosclerosis

احتمال می‌رود هر دو عامل نقص در سیستم ایمنی و افزایش سطح LDL-کلسترول در خون در ایجاد بیماری Atherosclerosis نقش دارند. این پاسخی بود که در نشست سالانه‌ی جامعه‌ی Atherosclerosis اروپا (European Atherosclerosis Society یا EAS) در سال ۲۰۱۷ به این سؤال که «آیا بیماری Atherosclerosis به علت نقص در سیستم ایمنی است؟ یا افزایش سطح LDL-کلسترول در خون سبب بروز این بیماری می‌گردد؟»، ارایه

(Sarsaparilla)، کیلایا (Quillaya)، سنگا (Senega)، چوبک (Acanthophyllum squarrosum)، دیاسکورده (Dioscorea) و جین سنگ (Ginseng) می‌باشند. از نقطه نظر ساختمان شیمیایی، ساپونین‌ها از دو بخش قندی و غیر قندی تشکیل شده‌اند. قسمت غیر قندی ساپونین گلیکوزیدها، دو نوع آگلیکون یا به عبارت دیگر دو نوع ساپونین، یکی نوع استروئید ( $C = 27$ ) و دیگری تری‌ترپنوید ( $C = 30$ ) در این دسته از گلیکوزیدها شناخته شده است. به طور معمول، یک یا تعداد بیشتر زنجیره‌ی قندی به آگلیکون متصل است که بر این اساس، آن‌ها را به دو گروه Monodesmosidic (دارای یک زنجیره‌ی قندی، اغلب متصل به کربن ۳) و Bidesmosidic (دارای دو زنجیره‌ی قندی متصل به کربن ۳ و کربن ۲۸) تقسیم می‌کنند. بخش آگلیکون، بخش آب‌گریز و زنجیره‌ی قندی، بخش آب‌دوست مولکول‌های ساپونین می‌باشند. بنابراین، می‌توان گفت که ساپونین‌ها دوگانه‌دوست یا آمفی‌فیلک هستند. بخش قندی به آگلیکون‌ها از طریق پیوند استر یا اتر گلیکوزیدی متصل می‌شود. آگلیکون‌ها می‌توانند یک یا تعداد بیشتری پیوند غیر اشباع C-C داشته باشند. گروه‌های قندی متنوعی می‌توانند به آگلیکون‌ها متصل شوند. ساپونین‌ها به دلیل نوع آگلیکون، تنوع قندها و محل اتصال آن‌ها به آگلیکون‌ها، ساختارهای مختلفی دارند و همین سبب تنوع در خواص آن‌ها شده است (۷۶-۷۷).

مطالعات فیتوشیمیایی و فارماکولوژیکی زیادی روی سدر و ترکیبات آن انجام شده است. سدر، برگ‌های خشک شده‌ی گیاه *Zizyphus spina-Christi* (L) Willd از خانواده‌ی عنابیان (Rhamnaceae) است. گیاه *Zizyphus spina-Christi*، گیاهی درختی و همیشه سبز است که به نام‌های سدر، کنار، سنجد گرجی و غیره شناخته می‌شود (۷۸). گیاه *Zizyphus spina-Christi* از دوران باستان جزء گیاهان کلیدی طب سنتی ایران است و بومی کشور ایران محسوب می‌گردد (۷۹). برگ‌های این گیاه، حاوی مقدار قابل توجهی ساپونین (۲-۴ درصد) به عنوان جزء فعال می‌باشند. از عصاره‌ی بوتانولی برگ‌های سدر، چهار نوع ساپونین گلیکوزیدی تری‌ترپنویدی، به نام‌های کریستینین‌های A، B، C و D جدا گردیده است (۷۸). کریستینین A، عمده‌ترین ماده‌ی مؤثره در برگ گیاه سدر است (شکل ۱-۱) (۷۹). اسکلت ساختمان بیشتر تری‌ترپنویدها به صورت پنج حلقه‌ای می‌باشد و قسمت غیر قندی به طور معمول در کربن شماره‌ی ۳ به قسمت زنجیره‌ی قندی یا واحدهای اسید اورونیک یا هر دوی آن‌ها متصل می‌گردد (۷۶). مطالعات صورت گرفته بر ساپونین‌های تری‌ترپنوید برگ گیاه سدر نشان دهنده‌ی فعالیت ضد دیابت نوع ۲ و چاقی می‌باشد.

طی پژوهش‌های صورت گرفته توسط Michel و همکاران،

التهاب مونوکلونال نیز به سه دسته‌ی کلی (به لحاظ منبع) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، مواد شیمیایی و مولکول‌های طبیعی (۶۹) همچون مواد مؤثره‌ی گیاهی تقسیم‌بندی می‌گردند. این دسته از داروها، تنها گیرنده‌ی عامل التهاب را درگیر و مسیر ایجاد التهاب را مسدود می‌کنند. بنابراین، سیستم ایمنی بدن تضعیف نمی‌شود و بدن همچنان توانایی مقابله با عوامل باکتریایی و غیره را دارد؛ در حالی که التهاب به طور کامل درمان شده است. از میان منابع دارویی، مطابق تحقیقات صورت گرفته، مواد مؤثره‌ی گیاهی نقش بسیار مؤثری در سرکوب التهاب داشته‌اند؛ بدون آن که عارضه‌ی جانبی از خود به جا بگذارند.

در سال‌های اخیر، تمایل زیادی به بررسی اثرات فیزیولوژی و فارماکولوژی عصاره‌های گیاهی و استفاده از داروهای گیاهی در جهان و به خصوص در ایران ایجاد شده است. عواملی همچون حداقل بودن عوارض جانبی، زیست‌سازگاری بالای ترکیبات گیاهی، پیش‌گیری و درمان مؤثر بیماری‌ها، گوناگونی ترکیبات مؤثره‌ی موجود در گیاهان، هزینه‌های اقتصادی پایین‌تر، توسعه‌ی صنایع وابسته به کشت گیاهان دارویی، ایجاد کار مفید و به ویژه پیشنهاد استفاده از گیاهان دارویی توسط سازمان جهانی بهداشت، دلایل رویکرد به طب گیاهی است (۷۱-۷۰). تحقیقات صورت گرفته بر روی گیاهانی که حاوی ماده‌ی مؤثره‌ی ساپونین بوده‌اند، نشان داده است این گروه از گیاهان نقش به‌سزایی در کنترل و درمان التهابات، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و هایپرکلسترولیمیک داشته‌اند (۷۲-۷۳).

## ساپونین و دیابت نوع ۲

ساپونین‌ها، از جمله متابولیت‌های ثانویه‌ی گیاهی است که دارای آثار فیزیولوژیکی و اختصاصات درمانی می‌باشند. ساپونین‌ها به دو دسته‌ی گلیکوزیدهای طبیعی استروئیدی و یا تری‌ترپنی تقسیم‌بندی می‌گردند که هر یک از این گروه‌ها، تأثیرات مختلف بیولوژیکی و فارماکولوژیکی بسیاری از خود نشان داده‌اند. به عنوان مثال، اثرات ایمونومدولاتور، ادجوانت (ایمن‌ساز)، ضد تومور، ضد التهاب، انگل کش، ضد ویروس، ضد قارچ، هیپوگلاسمی، هیپوکلسترولیمیک (۷۴، ۷۲)، درمان کم‌خونی، خلط‌آور و درمان زخم (۷۵) در طی چندین پژوهش در مورد این ماده‌ی مؤثره‌ی گیاهی به اثبات رسیده است.

در نقاط مختلف دنیا، بیش از ۴۰ تیره و حدود ۴۰۰ گونه‌ی گیاه محتوی ساپونین‌های گلیکوزیدی وجود دارد که از مهم‌ترین تیره‌ها می‌توان تیره‌های *Chenopodiaceae*, *Sapindaceae*, *Caryophyllaceae*, *Scrophulariaceae* را نام برد. مهم‌ترین گیاهانی که حاوی این دست گلیکوزیدها می‌باشند و بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارت از شیرین بیان (*Glycyrrhiza*)، عشب

است (۸۰).

همچنین، در پژوهش‌هایی که توسط Abdel-Zaher و همکاران بر فعالیت آنتی‌دیابتیک و سمیت برگ‌های *Zizyphus spina-christi* صورت پذیرفت، اثر عصاره‌ی بوتانولی برگ گیاه *Zizyphus spina-christi* و ماده‌ی مؤثره‌ی اصلی آن کریستینین A، بر سطح گلوکز و انسولین سرمی در *Rat*‌های گروه شاهد غیر مبتلا به دیابت، دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین) و دیابت نوع ۲ (غیر وابسته به انسولین) گزارش گردید. پیش‌درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانولی و یا کریستینین A سبب ترشح القا شده‌ی انسولین توسط گلوکز در گروه شاهد غیر مبتلا به دیابت گردید. در دیابت نوع ۲، پیش‌درمان با عصاره‌ی بوتانولی، تحمل گلوکز خوراکی و افزایش انسولین ناشی از گلوکز را بهبود بخشید؛ اما چنین نتایجی در دیابت نوع ۱ حاصل نشد. درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانولی و یا کریستینین A، سبب کاهش سطح گلوکز سرمی و افزایش سطح انسولین سرم در گروه شاهد و گروه دیابت نوع ۲ شد، اما در *Rat*‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ این چنین نبود. اثرات عصاره‌ی بوتانول و کریستینین A مشابه بود. پیش‌درمان در گروه *Rat*‌های شاهد و *Rat*‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانول یا کریستینین A، باعث کاهش گلوکز و اثرات انسولین‌درمانی ۵۰ گرم/کیلوگرم گلی‌بن‌کلامید می‌شود. همچنین، اثرات هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمیک ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دیازوکساید در گروه شاهد غیر مبتلا به دیابت و *Rat*‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ تحت درمان با عصاره‌ی بوتانول یا کریستینین A مهار و آنتاگونیزه شدند. درمان *Rat*‌ها با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانولی به مدت ۳ ماه بدون هیچ‌گونه اختلالات عملکردی و یا ساختاری در کبد و کلیه و بدون هیچ‌تغییری در خون همراه بود. علاوه بر این، LD50 خوراکی عصاره‌ی بوتانول در موش‌ها، ۳۸۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بود؛ در حالی که برای گلی‌بن‌کلامید ۳۱۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد عصاره‌ی برگ *Zizyphus spina-christi* یک جایگزین ایمن برای کاهش قند خون است (۸۲).

اما در پژوهشی که بر ساپونین‌های گیاه پاناکس نوتوجنسنینگ (Panax notoginseng saponins یا PNS) توسط Yang و همکاران صورت پذیرفت، نشان داده شد که تزریق درون صفاقی ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم PNS در موش‌های نوع KK-Ay به مدت ۳۰ روز، سبب بهبود حساسیت به انسولین و لپتین در موش‌های نوع KK-Ay می‌گردد که این مسأله، دلیلی بر فعالیت‌های ضد قند خون همراه با فعالیت‌های ضد چاقی PNS می‌باشد (۸۳).

از طرفی، تاکنون چندین ساپونین تری‌ترپنی در کاربردهای مختلف ایمونولوژیک مورد آزمون قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، در

اثرات ضد دیابت عصاره‌ی برگ گیاه سدر فرموله شده *Zizyphus spina-christi* (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) وابسته به نوع فصلی و عملکرد نشانگر کریستینین A و توانایی‌های آنتی‌هیپرگلیسمی آن روی *Rat*‌های مبتلا به دیابت (STZ) Streptozotocin، نشان داده شد (۸۰). STZ یا همان استرپتوزوتوسین به طور گسترده در القای دیابت آزمایشگاهی در مدل حیوانی استفاده می‌گردند. این ماده، با مکانیسمی باعث تخریب سلول‌های بتا پانکراس می‌شوند. فعالیت دیابت‌زایی آن به واسطه‌ی گونه‌های فعال اکسیژن صورت می‌گیرد. استرپتوزوتوسین به وسیله‌ی ناقل گلوکز یا همان ترانسپورتر گلوکز (GLUT2) وارد سلول بتا پانکراس می‌شود. این ماده در داخل سلول، باعث آلکیلاسیون DNA می‌گردد. آسیب DNA به واسطه‌ی متیلاسیون القایی توسط استرپتوزوتوسین، باعث فعال‌سازی فرایند ترمیمی پلی ADP ریبوزیلاسیون می‌شود که در عمل دیابت‌زایی استرپتوزوتوسین نقش مهمی را ایفا می‌کند. این فرایند، باعث تخلیه‌ی سلول از NAD<sup>+</sup> و ATP می‌شود که افزایش فعالیت آنزیم گزانتین اکسیداز را به همراه دارد. در پی فعالیت این آنزیم، رادیکال‌های آزاد تولید می‌شود که سبب تخریب بافتی پانکراس می‌شود. استرپتوزوتوسین دیابت را به واسطه‌ی تخریب سلول‌های بتا پانکراسی در حیوانات آزمایشگاهی القا می‌کند و در این حالت، هیپرگلیسمی و عدم ترشح انسولین در پلاسما‌ی آن‌ها مشاهده می‌شود (۸۱).

در طی این پژوهش، تغییرات در تمام متغیرهای مورد بررسی پس از تجویز خوراکی عصاره‌ی *Zizyphus spina-christi* به مدت ۲۸ روز گزارش شد. تجویز خوراکی عصاره‌ی برگ *Zizyphus spina-christi* فرموله شده برای ۲۸ روز، سطح قند خون را کاهش داد و این در حالی بود که افزایش قابل توجهی در میزان انسولین سرمی و سطح C پپتید مشاهده گردید. همچنین، افزایش بارز در ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی با طبیعی‌سازی درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C به درصد) گزارش شد. علاوه بر این، آن‌ها موفق به کاهش سطح بالای لاکتات خون و افزایش مقدار پیرووات خون در موش‌های مبتلا به دیابت شده بودند. در راستای بهبود وضعیت دیابت، عصاره‌ی برگ *Zizyphus spina-christi* فرموله شده سبب بازسازی کبد و محتوای گلیکوژن ماهیچه‌ای همراه با کاهش قابل توجهی از گلوکز ۶-فسفاتاز کبدی و افزایش فعالیت گلوکز ۶-فسفات شده بود. آزمایش‌های درون‌تن فعالیت مهارکننده‌ی وابسته به دز عصاره‌ی *Zizyphus spina-christi* در برابر آنزیم-آمیلاز با IC50 در ۰/۳ میلی‌گرم/میلی‌لیتر را نشان داد. با اتکا بر نتایج آزمایش‌های درون‌تن، سرکوب هضم نشاسته و جذب توسط عصاره‌ی *Zizyphus* در موش صحرائی نتیجه‌گیری شده

## نتیجه گیری

همان‌طور که پیش از این گفته شد، زمانی که سلول‌های بافت چربی دچار هیپرتروفی یا هیپرپلازی شوند، ترشح تعدادی از آدیپوکین‌ها تغییر می‌یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می‌شود. ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی به دنبال کمبود نیتریک اکسید به وجود می‌آید. نیتریک اکسید نیز می‌تواند تولید خود را تنظیم کند؛ به طوری که به دنبال تحریک اولیه‌ی ماکروفاژ MI در بافت چربی توسط سیتوکین‌ها، هنگامی که غلظت NO کم است، تنظیم مثبت NF-kB انجام می‌شود و بنابراین، iNOS تولید می‌شود که این امر، التهابات خفیف مزمن بافتی را در پی دارد. التهاب مزمن خفیف با افزایش انفیلتراسیون سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژهای MI در بافت چربی و به دنبال آن، تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون همراه است. التهابات مزمن خفیف بافتی، خود منجر به بیماری‌هایی همچون مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، افزایش سطح کلسترول خون و به دنبال آن، Atherosclerosis می‌شود (شکل ۲). بنابراین، پیش‌بینی می‌شود که اثرات مثبت ساپونین بر بیماری دیابت نوع ۲ به دلیل تأثیرات حاصل مولکول ساپونین بر روی سیستم ایمنی می‌باشد و به نظر می‌رسد ساپونین با مهار مسیر IKKb/IkB/NF-kB سبب بهبود عوارض حاصل از بیماری چاقی می‌گردد. به این ترتیب که ساپونین در ابتدا با مهار محصولات نیتریک اکسید که منجر به سرکوب سیستم ایمنی می‌گردد، سبب رفع التهابات خفیف مزمن بیماری چاقی می‌شود و این ترتیب، باعث بهبود علائم مقاومت نسبت به انسولین و بهبود بیماری دیابت نوع ۲ می‌گردد و با بهبود وضعیت ترشح انسولین در خون، کاهش سطح کلسترول را شاهد خواهیم بود. بدین ترتیب، با کاهش سطح کلسترول و همچنین، رفع التهابات مزمن خفیف که منجر به Atherosclerosis می‌شود، خطر ابتلا به این بیماری را نیز به نحو مؤثری کاهش می‌دهد. همچنین، با بهبود وضعیت بیماری دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین، سطح متابولیسم بدن به حالت طبیعی بر می‌گردد و کاهش وزن به نحو مؤثرتری صورت می‌پذیرد. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات *In vivo* که در راستای بررسی عصاره‌ی گیاهان دارویی حاوی مواد مؤثره‌ی ساپونین کریستینین A در درمان بیماری دیابت نوع ۲ صورت می‌پذیرد، فعالیت سیستم ایمنی نیز به صورت دقیق بررسی گردد تا با محرز شدن این فرضیه به صورت بالینی، از ساپونین‌ها به عنوان پیش‌داری داروهای ایمنی‌درمانی در کنترل و درمان بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲ استفاده گردد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله بدون حمایت مالی انجام شده است.

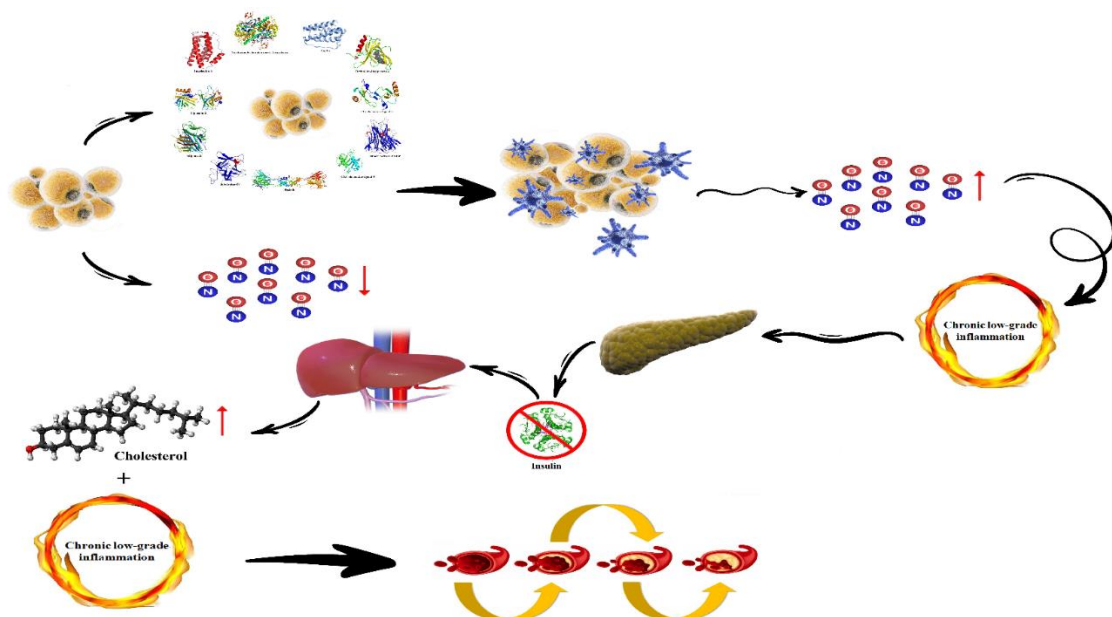
مطالعات درون تن اثر ضد التهابی Saikosaponin و Buddlejasaponin بر ادم گوش موش و یا اثرات ضد التهابی حاد و مزمن Zanhasaponin آشکار شده است (۸۴). همچنین، تحقیقات بر روی ساپونین‌های Quillaja و آنالوگ‌های آن و نانوفیتوزوم‌های ساپونینی گیاه سدر، فعال‌سازی سلول‌های ایمنی T را نشان داده است که قابلیت ساپونین در ایمنی‌درمانی سرطان را نشان می‌دهد (۸۵، ۷۲). در واقع، ممکن است ساپونین‌ها بر اساس ساختمان مولکولی (گلیکوزیدی، تری‌ترپنی یا استروئیدی) و یا زوایای پیوندی و شکل‌گیری فضایی آن در فعالیت‌های ایمنی مانند فعالیت‌های آگونیست یا آنتاگونیست مشارکت داشته باشد.

## فعالیت‌های ایمنولوژیک دیگر ساپونین‌ها

مطابق پژوهش‌هایی که توسط Zhao و همکاران، روی ساپونین‌های مشتق شده از برگ گیاه *Panax pseudoginseng* صورت گرفت، نشان داده شد که ساپونین‌های برگ گیاه *Panax notoginseng* دارای فعالیت سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی می‌باشند و اثراتی مشابه داروی سیکلوسپورین، اما با دامنه‌ی اثر متفاوت دارند (۸۶). داروی سیکلوسپورین، یک داروی سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی است که در درمان آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، عدم دفع پیوند کبد، قلب و کلیه استفاده می‌شوند (۸۷).

در تحقیق دیگری توسط Gepdiremen و همکاران، اثر سه نوع ساپونین مشتق شده از گیاه Ivy را در التهاب القا شده توسط کارژینان در پای Rat، نشان داده شد (۸۴). کارژینان، نام تجاری است که برای پلی‌ساکارید سولفات‌های استخراج شده از نوعی جلبک دریایی به کار می‌رود. این ماده، باعث ایجاد ادم در پای حیوانات مانند موش می‌شود و یک روش معمول و ساده برای ایجاد التهاب در محل مورد نظر بدون ایجاد آسیب و جراحت می‌باشد (۸۸). نتایج حاصل از تحقیقات حاکی از آن است که ساپونین‌های گیاه Ivy ممکن است اثرات ضد التهابی خود را با مسدود کردن برادی‌کینین یا دیگر واسطه‌های التهاب اعمال کنند و تأثیر ثانویه‌ی آن، ممکن است از طریق تأثیر بر مسیرهای پروستاگلاندین رخ دهد (۸۴).

در مطالعه‌ی Gupta و Chaphalkar بر روی ساپونین‌های مشتق شده از برگ گیاهان *Calotropis gigantea*، *Calotropis rotang* و *Artocarpus integrifolia*، مشخص گردید که فعالیت سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی این دسته از ساپونین‌ها، مربوط به مهار محصولات نیتریک اکسید می‌باشد (۸۹). با توجه به نقش گسترده‌ی نیتریک اکسید در سیستم‌های بیولوژیک بدن، می‌توان از آن به عنوان یکی از اهداف درمانی در بیماری‌های مختلف استفاده کرد.



شکل ۲. فرایند ایجاد التهاب مزمن بافتی و اثرات آن بر بافت‌ها. هنگامی که سلول‌های بافت چربی دچار هیپرتروفی یا هیپرپلازی شوند، ترشح تعدادی از آدیپوکین‌ها تغییر می‌یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می‌شود. ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی به دنبال کمبود نیتریک اکسید به وجود می‌آید. نیتریک اکسید نیز می‌تواند تولید خود را تنظیم کند؛ به طوری که به دنبال تحریک اولیه‌ی ماکروفاژ MI در بافت چربی توسط سیتوکین‌ها، هنگامی که غلظت نیتریک اکسید (NO) کم است، تنظیم مثبت Nuclear factor kappa B (NF-κB) انجام می‌شود و بنابراین، Inducible nitric oxide synthase (iNOS) تولید می‌شود که این امر، التهابات مزمن بافتی را در پی دارد. التهاب مزمن خفیف با افزایش انفیلتراسیون سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژهای MI در بافت چربی و به دنبال آن تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون همراه است. التهابات مزمن خفیف بافتی خود منجر به بیماری‌هایی همچون مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، افزایش سطح کلسترول خون و به دنبال آن، Atherosclerosis می‌شود.

## References

- Ghorbani M. A review of type 2 diabetes and obesity. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal* 2015; 5(18): 9-14. [In Persian].
- Khazaei M, Rouzbahani R. Obesity and inflammation: Role of adipokines. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(372): 148-56. [In Persian].
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-49.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 561-6.
- Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580(12): 2917-21.
- Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(5): 884-9.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-39.
- Hajer GR, van Haften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 2959-71.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 772-83.
- Tahergerabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013; 2013: 139239.
- Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014; 37(5): 365-71.
- Akhtari Z, Zaringhalam J, Eidi A, HaeriRuhani S A, Manaheji H, Tekieh E. Relation cellular- molecular between serum IL10 levels and hyperalgesia variation in adjuvant- induced arthritis. *Iran South Med J* 2015; 17(6): 1176-87. [In Persian].
- Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: What starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116(1): 33-5.
- Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B.



- Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2282-9.
17. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 175-84.
  18. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 428-35.
  19. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S49-S52.
  20. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293(5535): 1673-7.
  21. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.
  22. Esposito K, Pontillo A, Di PC, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1799-804.
  23. Hosseini SE, Tavakoli F, Karami M. Medicinal plants in the treatment of diabetes mellitus. *Clin Exc* 2014; 2(2): 64-89. [In Persian].
  24. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM--lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6(2): 91-124.
  25. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44(8): 863-70.
  26. Hashemi, N., Mirfeyzi, S., Sahebari, M., Rezaeeyazdi, Z. Adipokines: Resistin and systemic rheumatic diseases. *Med J Mashad Univ Med Sci* 2015; 58(8): 473-480. [In Persian].
  27. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007; 37(Suppl 1): S34-S45.
  28. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab* 1998; 24(5): 409-18.
  29. Ghorbani M, Himms-Hagen J. Treatment with CL 316,243, a beta 3-adrenoceptor agonist, reduces serum leptin in rats with diet- or aging-associated obesity, but not in Zucker rats with genetic (fa/fa) obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(1): 63-5.
  30. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3): 293-300.
  31. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988; 37(8): 1020-4.
  32. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1230-9.
  33. Cuzzocrea S, Mazzon E, Calabro G, Dugo L, De Sarro A, van De Loo FA, et al. Inducible nitric oxide synthase-knockout mice exhibit resistance to pleurisy and lung injury caused by carrageenan. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5): 1859-66.
  34. Mirzaei F, Khazaei M. Role of nitric oxide in biological systems: A systematic review. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 27(150): 192-222. [In Persian].
  35. Connelly L, Jacobs AT, Palacios-Callender M, Moncada S, Hobbs AJ. Macrophage endothelial nitric-oxide synthase autoregulates cellular activation and pro-inflammatory protein expression. *J Biol Chem* 2003; 278(29): 26480-7.
  36. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res* 1999; 31(6): 577-96.
  37. Pellacani A, Wiesel P, Razavi S, Vasilj V, Feinberg MW, Chin MT, et al. Down-regulation of high mobility group-I(Y) protein contributes to the inhibition of nitric-oxide synthase 2 by transforming growth factor-beta1. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1653-9.
  38. Hosking H. Nitric oxide and the immune system: a literature review. *The Plymouth Student Scientist* 2009; 2(2): 270-8.
  39. Achike FI, Kwan CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30(9): 605-15.
  40. Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A. The role of nitric oxide in innate immunity. *Immunol Rev* 2000; 173: 17-26.
  41. Schneemann M, Schoeden G. Macrophage biology and immunology: Man is not a mouse. *J Leukoc Biol* 2007; 81(3): 579.
  42. Ibiza S, Serrador JM. The role of nitric oxide in the regulation of adaptive immune responses. *Immunologia* 2008; 27(3): 103-17.
  43. Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S, Hobbs AJ. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J Immunol* 2001; 166(6): 3873-81.
  44. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10): 725-34.
  45. Sharifat N, Jafari-Hafshejani F, Dayati P, Lorestanpoor P, Paydar A, Babaahmadi Rezaei H. Inhibitory effect of Curcumin on phosphorylation NFkB-p65 induced by hydrogen peroxide in Bovine Endothelial Cells. *J Fasa Univ Med Sci* 2017; 7(2): 283-90. [In Persian].
  46. Tripathi P, Aggarwal A. NF-kB transcription factor: A key player in the generation of immune response. *Curr Sci* 2006; 90(4): 519-31.
  47. DangLi R, HeKong W, JiQin L, MingHua Z, WenCheng Z. ROS-induced ZNF580 expression: A key role for H2O2/NF-kappaB signaling pathway in vascular endothelial inflammation. *Mol Cell Biochem* 2012; 359(1-2): 183-91.
  48. Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, Klaikeaw N,

- Chatsuwan T. Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in Helicobacter pylori-infected rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16(32): 4039-46.
49. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci* 2004; 75(6): 639-53.
  50. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343(8907): 1199-206.
  51. Musial A, Eissa NT. Inducible nitric-oxide synthase is regulated by the proteasome degradation pathway. *J Biol Chem* 2001; 276(26): 24268-73.
  52. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351(9112): 1301-2.
  53. Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988; 84(4): 739-49.
  54. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: Causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 1995; 34(1): 53-70.
  55. Ritenbaugh C, Goodby CS. Beyond the thrifty gene: metabolic implications of prehistoric migration into the New World. *Med Anthropol* 1989; 11(3): 227-36.
  56. Packard CJ. The case for cholesterol: Lowering LDL-C for cardiovascular disease. *Proceedings of the 85th European Atherosclerosis Society Annual Congress (EAS 2017); 2017 Apr 23-26; Prague, Czech Republic.*
  57. Libby P. The case for immune cells: an expanded cardiovascular continuum. *Proceedings of the 85th European Atherosclerosis Society Annual Congress (EAS 2017); 2017 Apr 23-26; Prague, Czech Republic.*
  58. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009; 53(3): 317-33.
  59. Vakili T, Eftekhari E, Nourooz Zadeh J, Khademvatan K, Salary Lak S. Inter-relationships between inflammatory biomarkers and severity of angiographically verified coronary artery occlusion. *J Birjand Univ Med Sci* 2013; 20(3): 288-94. [In Persian].
  60. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
  61. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(12): 2745-51.
  62. Gigante B, Bennet AM, Leander K, Vikstrom M, de FU. The interaction between coagulation factor 2 receptor and interleukin 6 haplotypes increases the risk of myocardial infarction in men. *PLoS One* 2010; 5(6): e11300.
  63. Back M, Yurdagul A, Jr., Tabas I, Oorni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(7): 389-406.
  64. Zerneck A. Dendritic cells in atherosclerosis: evidence in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(4): 763-70.
  65. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (\*). *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 165-97.
  66. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med* 2015; 278(5): 483-93.
  67. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9): 1135-43.
  68. Eslami F, Sarafbidabad M, Mirahmadi-Zare SZ, Kiani-esfahani A. A new immunomodulatory drug delivery system based on  $\alpha\beta 2$  and  $\alpha m\beta 2$  aptamers/Alg-PEI. *International Pharmacy Acta* 2018; 1(1): 14.
  69. Eslami F, Sarafbidabad M. Biocompatibility enhancement of tissue engineering scaffold with immuno-modulation by simulated dendritic cell surfaces markers molecules [MSc Thesis]. Isfahan, Iran: Faculty of engineering, Department of Biomedical Engineering, University of Isfahan; 2017. [In Persian]. Ref Type: Generic
  70. Afshar M, Sattari Fard H, Shadi M, Ghaderi R. Repairing effects of Iran flora on wound healing. *J Birjand Univ Med Sci* 2015; 22(1): 1-18. [In Persian].
  71. Asadbegy M, Mirazi N, Vatanchian M. Comparative study of lotus corniculatus l. hydroethanolic extract and phenytoin ointment effects on rat skin wound healing: morphometrical and histopathological studies. *Journal of Cell and Tissue* 2011; 2(3): 213-23. [In Persian].
  72. Lacaille-Dubois MA. Bioactive saponins with cancer related and immunomodulatory activity: Recent developments. *Studies in Natural Products Chemistry* 2005; 32: 209-46.
  73. Sarafbidabad M, Nazemoroaya Z. Synthesis of nanophytosome based on saponins. *Proceedings of the 24th Iranian Seminar of Organic Chemistry; 2016 Aug 24-26; Tabriz, Iran.* [In Persian].
  74. Nazemoroaya Z, Sarafbidabad M. Preparation and characterization of saponin-enriched extract of *Zizyphus spina-christi* and design of a novel saponin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool. *International Pharmacy Acta* 2018; 1(1): 124.
  75. Tavakoli S, Hajiaghahi R, Hajiakhoondi A. *Comprehensive textbook of Pharmacognosy*. Tehran, Iran: Etminan Publications; 2017. [In Persian].
  76. Samsam-Shariat H, Moatar F. *Natural herbs (Materia Medica)*. Isfahan, Iran: Mashal Publicatins; 1986. [In Persian].
  77. Nazemoroaya Z, Sarafbidabad M. Synthesis of nanophytosome based on zizyphus genus (*Zizyphus spina christi*) by nanoemulsion technique [MSc Thesis]. Isfahan, Iran: Faculty of Engineering, Department of Biomedical Engineering, University of Isfahan; 2017. [In Persian].
  78. Ghasemi Dehkordi N. *Iranian herbal pharmacopoeia*. Tehran, Iran: Iranian Ministry of Health and Medical Education; 2002. [In Persian].
  79. Asgarpanah J, Haghghat E. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Zizyphus spina christi* (L.) Willd. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6(31): 2332-9.
  80. Michel CG, Nesseem DI, Ismail MF. Anti-diabetic activity and stability study of the formulated leaf extract of *Zizyphus spina-christi* (L.) Willd with the

- influence of seasonal variation. *J Ethnopharmacol* 2011; 133(1): 53-62.
81. Moinifard M, Hedayati M. Alloxan and streptozotocin, tools for diabetes research. *Journal of Applied Exercise Physiology* 2015; 10(20): 13-22. [In Persian].
82. Abdel-Zaher AO, Salim SY, Assaf MH, Abdel-Hady RH. Antidiabetic activity and toxicity of *Zizyphus spina-christi* leaves. *J Ethnopharmacol* 2005; 101(1-3): 129-38.
83. Yang CY, Wang J, Zhao Y, Shen L, Jiang X, Xie ZG, et al. Anti-diabetic effects of *Panax notoginseng* saponins and its major anti-hyperglycemic components. *J Ethnopharmacol* 2010; 130(2): 231-6.
84. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Suleyman H, Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine* 2005; 12(6-7): 440-4.
85. Sarafbidabad M. No-Immunosuppressant engineering for melanoma cancer cells treatment and growth control. *Application of Biotechnology in Medical Science*; Isfahan, Iran: Royan Institute for Biotechnology; 2018. [In Persian].
86. Zhao Y, Sun X, Yu X, Gao R, Yin L. Saponins from *Panax notoginseng* leaves improve the symptoms of aplastic anemia and aberrant immunity in mice. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 959-65.
87. Naroyie S, Khani V, Edris Arbab M, Molla Shahi M. A comprehensive pharmacological reference for generic drugs in Iran. Tehran, Iran: Abnous Publications; 2010. [In Persian].
88. Khanizadeh A, Karimzadeh F. Experimental models of rheumatoid arthritis: Acute and chronic pain. *Shefaye Khatam* 2017; 5(1): 98-109. [In Persian].
89. Gupta A, Chaphalkar S. Immunosuppressive activity of crude saponins from the leaves of *Calotropis gigantea*, *Calamus roteng* and *Artocarpus integrifolia*. *Int J Pharm Sci Res* 2015; 6(3): 526-31.



## The Role of Christine A Saponins Molecules in the Control of Mild Chronic Inflammation in Obesity Related with Type-II Diabetes Mellitus

Ladan Ahmad-Khosravi-Choghakhor<sup>1</sup>, Mohsen Sarafbidabad<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

Obesity is always associated with chronic (low-grade) inflammation, which causes insulin-resistance in type-II diabetes mellitus. Dramatically, cholesterol level rises with starting diabetes and lower insulin level. With this increment, the statistical observations indicate a high risk of vascular diseases such as atherosclerosis. Therefore, the direct relationship between these complications, which is known to be the most important cause of mortality in these patients, has led scientists to take a serious and effective look at developing strategies and methods for controlling the inflammation of the immune system. Recent findings in the field of medicinal herbals and ingredients has shown that their macromolecules, due to specific structures and viability, have a potential impact on immune function of various aspects such as controlling inflammation, and modification or suppression of specific performance; using of those medicinal plants is emphasized by the World Health Organization, too. The global extensive studies about immunological effects of plant extracts such as Saponin molecules in cedar leaf extract have led to the discovery of compounds with amazing anti-inflammatory effects. Research conducted in Iran and elsewhere on plants containing active ingredient Saponins Christine A has shown that this group of plant molecules, as significant inhibitor of phosphorylation complex, with inhibition of inhibitor I $\kappa$ B $\alpha$  nuclear factor kappa B (I $\kappa$ B $\alpha$ -NF- $\kappa$ b), cause to modulate the induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene expression in the cytoplasm. Moreover, by disrupting the nitric oxide equilibrium in inflammatory environments, it can relieve mild tissue inflammation, which can improve obesity related to type-II diabetes mellitus and its complications. As an overall assessment of the reviewed studies, it can be concluded that the Saponins, especially molecules Saponins Christine A, can be considered seriously as a natural proimmuno-drug in treatment of inflammation of mild chronic obesity in type-II diabetes, and related complications such as insulin resistance, type-II diabetes, hypercholesterolemia, and arteriosclerosis.

**Keywords:** Immunotherapy; Insulin resistance; Type 2 diabetes; Obesity; Hypercholesterolemic

**Citation:** Ahmad-Khosravi-Choghakhor L, Sarafbidabad M. **The Role of Christine A Saponins Molecules in the Control of Mild Chronic Inflammation in Obesity Related with Type-II Diabetes Mellitus.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(564): 85-98.

1- Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohsen Sarafbidabad; Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Iran; Email: m.saraf@eng.ui.ac.ir

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af\_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraj** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzouni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j\_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r\_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud\_soheilian@yahoo.com



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 38, No. 564, 4<sup>th</sup> Week April 2020

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

Emerita Editor-in-Chief: **Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

---

**Owner:**

Isfahan University of Medical Sciences  
Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

**Office:**

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran  
Tel/fax: +98 31 37922291  
Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)  
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

**Publisher:**

Vesnu Publications

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

**This journal is indexed in the following international indexers**

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

---

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

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