

## تأثیر مکمل دهی زعفران بر متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹ سرمی و کسر جهشی به دنبال تمرین هوازی شدید در بیماران پیوند عروق کرونری

حسین نیک ملکی<sup>۱</sup>، ندا خالدی<sup>۲</sup>، پژمان معتمدی<sup>۳</sup>، حمید رجبی<sup>۴</sup>، خسرو میناوند<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هدف از اجرای این پژوهش، بررسی تأثیر مکمل دهی زعفران بر متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹ (Matrix metalloproteinase 9 یا MMP9) و کسر جهشی به دنبال تمرین شدت بالا در بیماران پیوند عروق کرونری بود.

**روش‌ها:** پژوهش حاضر از نظر روش‌شناسی به روش نیمه‌تجربی و از نوع کاربردی بود. تعداد ۳۰ نفر از بیمارانی که حدود یک ماه از عمل جراحی آن‌ها گذشته بود، انتخاب و به طور تصادفی در گروه‌ها قرار گرفتند. گروه تناوبی شدید در هر جلسه دو زمان ۱۰ دقیقه‌ای (۱۵ ثانیه فعالیت با ۱۰۰ درصد برون‌ده اوج توان و ۱۵ ثانیه استراحت غیر فعال و ۴ دقیقه استراحت بین دو نوبت ۱۰ دقیقه‌ای) به فعالیت پرداختند. گروه مکمل در کنار تمرین روزانه، ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل زعفران را بعد از وعده ناهار مصرف نمودند. قبل و پس از اجرای شیوه‌نامه، نشانگرهای آنژیوژنز مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند. از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Bonferroni به ترتیب برای تعیین اختلاف و تشخیص محل تفاوت استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری در سطح  $P < 0/050$  انجام شد.

**یافته‌ها:** اجرای تمرینات تناوبی باعث عدم افزایش معنی‌داری در مقدار عامل MMP9، افزایش معنی‌داری در کسر جهشی در بین گروه‌های تمرین و تمرین با مکمل نسبت به گروه شاهد شد ( $P < 0/050$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرین تناوبی باعث عدم افزایش معنی‌دار عامل MMP9 و افزایش کسر جهشی تمرینی ایمن و مؤثر در بهبود عوامل آنژیوژنز و میزان تخلیه‌ی خون در بیماران پس از عمل پیوند عروق کرونری می‌شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی، متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹، کسر جهشی، زعفران، بیماری‌های قلبی

**ارجاع:** نیک ملکی حسین، خالدی ندا، معتمدی پژمان، رجبی حمید، میناوند خسرو. تأثیر مکمل دهی زعفران بر متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹ سرمی و کسر جهشی به دنبال تمرین هوازی شدید در بیماران پیوند عروق کرونری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۶۹): ۱۸۳-۱۷۶

### مقدمه

دارند و باز توانی قلبی روشی مؤثر برای پیش‌گیری از سکتته‌ی مجدد است. فعالیت بدنی به عنوان تداخل غیر دارویی برای پیش‌گیری اولیه و ثانویه از بیماری کرونری قلبی محسوب می‌شود (۳). از طرفی، مشخص شده است که مصرف مکمل‌ها به ویژه مکمل‌هایی که اثر آنتی‌اکسیدانی دارند، از تخریب غشا و آترواسکلروزیس پیش‌گیری می‌کنند (۴). یکی از این آنتی‌اکسیدان‌ها زعفران است. زعفران، کالاه‌ی خشک شده‌ی گل‌های زعفران می‌باشد. کروسین، کروسیتین و سافرانال مواد مؤثر اصلی زعفران می‌باشند (۵). زعفران، به عنوان محافظ از وارد آمدن آسیب به

بیماری قلبی - عروقی (Coronary heart disease یا CHD) یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در جوامع امروزی به شمار می‌رود (۱). پیوند عروق کرونری (Coronary artery bypass surgery یا CABG) به منظور بهبود وضعیت عملکرد قلبی - عروقی در آن دسته از بیماران شریان کرونری انجام می‌شود که مبتلا به گرفتگی عروق کرونری یا آترواسکلروزیس (Atherosclerosis) هستند (۲). همان‌طور که مشخص است، بیماران مبتلا به پیوند عروق کرونری به علت دارا بودن زمینه‌ی آترواسکلروزیس، زمینه‌ی لازم برای سکتته‌ی مجدد را

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی قلب، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۴- متخصص بیماری‌های قلبی - عروقی، گروه قلب و عروق، بیمارستان امیر کبیر، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

Email: maleki13578@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: حسین نیک ملکی

جدید نشان داده است تمرین تناوبی اثربخشی بیشتری بر عملکرد هوای بیماران مبتلا به بیماری قلبی دارد، اما جنبه‌های دیگر آن مانند تأثیر بر آنژیوژنز کمتر مورد بررسی قرار گرفته است (۸).

از طرفی، تحقیقات پیشین بیان کرده‌اند که مصرف مواد آنتی‌اکسیدانی باعث بهبود عملکرد هوای و همچنین، آنژیوژنز بیماران می‌شود. این تحقیق، به دنبال آن است که به دو سوال اساسی پاسخ دهد که «آیا ترکیب تأثیر تمرین تناوبی شدت بالا و مکمل‌دهی زعفران می‌تواند کسر جهشی این بیماران را ارتقا دهد؟» و همچنین، «ترکیب این دو متغیر چه اثری بر روی عوامل MMP9 دارد؟».

### روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی و کاربردی و در قالب طرح سه گروهی با ارزیابی پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. گروه‌های مورد مطالعه شامل گروه تمرین تناوبی، گروه تمرین تناوبی به همراه مکمل (۲) و گروه شاهد بودند. جامعه‌ی آماری این پژوهش، بیماران پیوند عروق کرونری و نمونه‌های آماری بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امیرکبیر اراک بودند که مورد عمل پیوند عروق کرونری قرار گرفته بودند و پس از حداقل ۴ هفته استراحت در خانه، برای انجام برنامه‌ی بازتوانی قلبی به مرکز مراجعه نمود بودند. نمونه‌گیری داوطلبانه و تقسیم‌بندی به صورت تصادفی انجام گرفت. ابتدا با دادن فراخوان شرکت داوطلبانه، تعداد ۳۰ نفر از واجدین شرایط به صورت هدفمند انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت از گذشتن یک ماه از زمان عمل جراحی بیمار و نداشتن معیارهای خروج از مطالعه مانند آنژین صدری ناپایدار، نارسایی قلبی جبران نشده، سکته‌ی قلبی طی ۴ هفته‌ی گذشته، آریتمی‌های بطنی پیچیده و یا هر گونه محدودیت برای انجام فعالیت ورزشی بودند.

سپس، پرسش‌نامه‌های داده‌های شخصی، سوابق پزشکی و ورزشی و فرم رضایت‌نامه با آگاهی کامل از نحوه‌ی اجرای کار به آزمودنی‌ها داده شد. افراد گروه مورد به طور مساوی و به صورت تصادفی ساده در سه گروه تمرین تناوبی، گروه مکمل و تمرین تناوبی و گروه شاهد قرار گرفتند. گروه شاهد افرادی بودند که برای تمرین ورزشی اعلام آمادگی نمودند، اما بر اساس اصول تحقیق و رضایت شخصی در تمرین ورزشی شرکت نمی‌کردند و بعد از دو ماه که برنامه‌ی تمرین به اتمام رسید، برای دستیابی به مزایای تمرین به تمرین بازتوانی می‌پرداختند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل قد (قدسنج سکا با حساسیت ۵ میلی‌متر)، وزن (ترازوی سکا با حساسیت ۱۰۰ گرم)، چربی زیر پوستی (کالیپر لافلایت) به روش سه نقطه‌ای (سینه، شکم و جلوی ران) و نمایه‌ی توده‌ی بدنی

کروموزم‌ها جلوگیری می‌کند و تعدیل‌کننده‌ی پراکسیداسیون چربی است و یک آنتی‌اکسیدان قوی به حساب می‌آید (۶).

توسعه‌ی عروق در افراد بالغ تحت شرایط پاتولوژیک خاص نظیر دیابت و همچنین، در روند تطابق به شرایط خاص فیزیولوژیک ناشی از فعالیت بدنی مشاهده می‌شود. این فرایند، به طور کلی تحت کنترل عوامل آنژیوژنیک (تحریک کننده) و آنژیواستاتیک (مهار کننده) قرار دارد. از طرف دیگر، متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹ (Matrix metalloproteinase یا MMP9) نقش کاتالیکی مهمی در این فرایند بازی می‌کنند. این مواد آند و پپتیدازهایی از خانواده‌ی بزرگ آنزیم‌های پروتئاز هستند که به دلیل برخورداری از ضوابط پروتئولیکی در تنظیم چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیالی و به دنبال آن تشکیل رگ جدید، نقش مهمی دارند (۷). آن دسته از MMPهایی که به خون می‌ریزند، سبب ترشح عوامل رشد و سیتوکاین‌های درگیر در فرایند آنژیوژنز از محل ذخیره و افزایش فعالیت آن‌ها می‌شوند. MMPها انواع مختلفی دارند و سوسترهای ویژه‌ی را فعال می‌کنند. MMP9 و MMP2 بالاترین فعالیت کاتالولیک- آنژیوژنیک را دارند (۸). تغییر در سطوح MMP ناشی از بیان این مواد در سلول‌های عضلانی و اندوتلیالی است (۸).

یکی دیگر از محورهای پژوهش اثر تمرین و مکمل‌یاری زعفران بر کسر جهشی بطن چپ بود. تحقیقات مختلف نشان داده است که قلب در پاسخ به تمرین ورزشی دچار تغییرات ساختاری و عملکردی می‌شود. درجه‌ی سازش به نوع تمرین، شدت تمرین، زمان اجرا و همچنین، نوع فعالیت ورزشی وابسته است. در بیماران قلب، این مسأله جدی‌تر است. اغلب محققین بر عدم تأثیر و یا تأثیر کوتاه مدت عمل جراحی بر عملکرد قلبی معتقد هستند و از این رو به بیمارانی که عمل قلب باز انجام داده‌اند، توصیه می‌شود برای بهبود عملکرد قلبی در فعالیت‌های ورزشی ایمن شرکت نمایند (۹).

با توجه به این دلایل، دانشمندان درصدد یافتن برنامه‌های تمرینی مؤثر و کارا برای بهبود عملکرد قلبی و خون‌رسانی بیشتر توسط عروق کرونر هستند تا قلب دچار ایسکمی نگردد (۱۰). تحقیقات مختلفی در زمینه‌ی مکمل‌دهی زعفران انجام گرفته است. به عنوان نمونه، قلم قاش و همکاران، پس از ۵ روز مکمل‌دهی زعفران به این نتیجه رسیدند که کروسین با دز بالا با عصاره‌ی زعفران با دز متوسط (۵۰ میلی‌گرم) برابری می‌کند و این بدان معنی است که عصاره‌ی زعفران عملکرد بیشتری نسبت به کروسین در کاهش عوامل خطرزای قلبی و افزایش فعالیت ضد اکسایشی دارد. در مورد خواص مطلوب قلبی - عروقی زعفران، تحقیقات چندی صورت گرفته است. می‌توان گفت تمرینات ورزشی مختلف اثرات سودمندی در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی داشته است (۹). تحقیقات

استفاده می‌شود. در صورت غیر طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون غیر پارامتریک Wilcoxon استفاده گردید. کلیدهای تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) و در سطح معنی‌داری  $P < 0/050$  انجام می‌شود.

### یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها، بر حسب میانگین و انحراف معیار در جدول ۱ آمده است. اثر تعاملی معنی‌داری بین نوع گروه و زمان وجود داشت ( $F_{(2,27)} = 27/80$ ,  $P = 0/001$ ).  $F_{(2,27)} = 0/67$  (مجدور اتای تفکیکی). برای زمان، اثر اصلی قابل ملاحظه بود ( $F_{(1,27)} = 157/96$ ,  $P = 0/001$ ,  $P = 0/85$  = مجدور اتای تفکیکی) که این نشان دهنده‌ی افزایش کسر جهشی در هر دو گروه تجربی می‌باشد. اثر اصلی مقایسه‌ی سه گروه معنی‌دار بود ( $F_{(2,27)} = 5/71$ ).  $P = 0/008$  (مجدور اتای تفکیکی) که نشان دهنده‌ی تأثیر تمرین و مکمل‌گیری می‌باشد.

اثر تعاملی معنی‌داری بین نوع گروه و زمان وجود داشت ( $F_{(2,27)} = 2/48$ ,  $P = 0/070$ ,  $P = 0/17$  = مجدور اتای تفکیکی). برای زمان، اثر اصلی قابل ملاحظه بود ( $F_{(1,27)} = 24/39$ ,  $P = 0/001$ ).  $F_{(2,27)} = 0/27$  (مجدور اتای تفکیکی) که این نشان دهنده‌ی افزایش MMP9 در هر دو گروه تجربی می‌باشد. اثر اصلی در مقایسه‌ی سه گروه معنی‌دار نبود ( $F_{(2,27)} = 0/04$ ,  $P = 0/950$ ,  $P = 0/17$  = مجدور اتای تفکیکی) که نشان می‌دهد تمرین و مکمل نتوانسته بودند این متغیر را به طور معنی‌داری تغییر دهند.

مقایسه‌ی زوجی گروه‌ها نشان داد که مقدار کسر جهشی در هر دو گروه تمرین و مکمل به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد افزایش یافته ( $P < 0/005$ ), اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تجربی مشاهده نشد ( $P > 0/005$ ) (شکل‌های ۱ و ۲).

(Body mass index یا BMI) با استفاده از فرمول مربوط (وزن بر حسب کیلوگرم/مجدور قد بر حسب متر) محاسبه شد.

برای تعیین برون‌ده توان اوج، ابتدا به منظور گرم کردن، افراد ۱۰ دقیقه با توان ۲۰ وات رکاب زدند. سپس، مقاومت اولیه بر روی ۶۰ وات تنظیم و هر دقیقه ۱۵ وات اضافه شد. معیار توقف آزمون و اماندگی ارادی، ناهنجاری معنی‌دار در Electrocardiography یا ECG (افت قطعه‌ی ST بیش از ۲ میلی‌متر یا پاسخ غیر طبیعی فشار خون) بود. توان تمرینی آخرین مرحله از فعالیت، به عنوان برون‌ده اوج توان (Peak power output) در نظر گرفته شد و برنامه‌ی تمرینی بر اساس درصد برون‌ده اوج توان برنامه‌ریزی شد. تمام متغیرهای وابسته‌ی تحقیق در سه مرحله (قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از فعالیت ورزشی) اندازه‌گیری شدند. از هر نفر در هر نوبت ۱۰ سی‌سی خون در حالت ناشتا (۱۲ ساعت) از ورید بازویی گرفته شد. همه‌ی اندازه‌گیری‌ها در شرایط یکسان (ساعت ۸-۱۰ صبح) انجام شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) قرار گرفت و به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور/دقیقه سانتریفیوژ شد و سپس پلاسما به دست آمده در میکروتیوب شماره‌گذاری شده ریخته شد و برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر -۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. برای اندازه‌گیری کسر جهشی از دستگاه اکو استفاده گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی شامل فراوانی، میانگین و انحراف معیار و آمار تحلیلی شامل آزمون Kolmogorov-Smirnov جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها و آزمون Levene برای بررسی همگنی واریانس‌ها استفاده گردید. در صورت طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون Tow-way ANOVA جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها و در صورت وجود تفاوت بین گروه‌ها برای تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده شد. همچنین، برای تعیین تغییرات زمانی از آزمون t وابسته در هر گروه

جدول ۱. ویژگی‌های توصیفی و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها، بر حسب میانگین و انحراف معیار

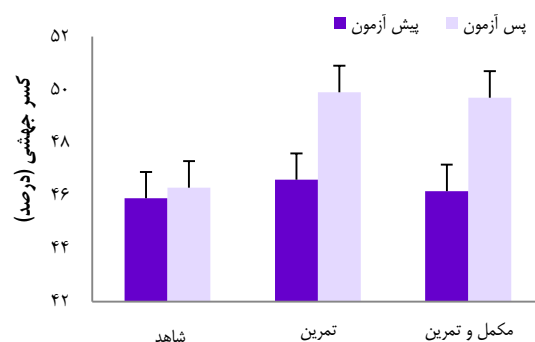
متغیر	گروه‌ها	
	شاهد	تمرین تناوبی
سن (سال)	۵۲/۱۲ ± ۵/۴۰	۵۳/۷۰ ± ۷/۲۰
قد (سانتی‌متر)	۱۷۴/۴۰ ± ۱۵/۰۰	۱۷۷/۲۰ ± ۴/۱۰
وزن (کیلوگرم)	۸۴/۵۰ ± ۱۲/۳۰	۸۵/۰ ± ۹/۷۰
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۷/۷۲ ± ۲/۳۰	۲۷/۱۵ ± ۳/۲۷
کسر جهشی (درصد)	۹/۴۵ ± ۸/۱۰	۴۶/۵۰ ± ۱/۵۰
پیش‌آزمون	۴۶/۱۷ ± ۱/۵۹	۴۹/۷۰ ± ۱/۸۸
پس‌آزمون	۲۸۱/۸۰ ± ۱۶/۷۳	۲۸۲/۳۰ ± ۱۲/۹۰
متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹	۲۷۸/۴۰ ± ۱۰/۹۶	۲۹۰/۹۰ ± ۹/۹۷
پس‌آزمون	۲۸۸/۳۰ ± ۱۱/۱۸	

قلب، این مسأله جدی‌تر است. اغلب محققین بر عدم تأثیر و یا تأثیر کوتاه مدت عمل جراحی بر عملکرد قلبی معتقد هستند و از این رو، به بیمارانی که عمل قلب باز انجام داده‌اند، توصیه می‌شود برای بهبود عملکرد قلبی در فعالیت‌های ورزشی ایمن شرکت نمایند (۹).

با توجه به این دلایل، دانشمندان درصدد یافتن برنامه‌های تمرینی مؤثر و کارا برای بهبود عملکرد قلبی و خون‌رسانی بیشتر توسط عروق کرونر هستند تا قلب دچار ایسکمی نگردد. نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر در رابطه با اثر تمرین تناوبی و تمرین به همراه مکمل‌یاری، هر دو به یک میزان سبب تغییر کسر جهشی بطن چپ شده بودند. به نظر می‌رسد مکمل‌یاری زعفران نتوانسته بود تغییر بیشتری نسبت به تمرین اعمال کند. این یافته، با نتایج اغلب مطالعات که افزایش کسر جهشی در اثر انجام تمرینات را گزارش نمودند، هم‌خوانی دارد (۱۲). مطالعات مختلفی بر روی اثربخشی تمرینات جسمانی منظم بر عملکرد قلبی به ویژه کسر جهشی انجام گرفته است. بیشتر تحقیقات، افزایش و بهبود و برخی از تحقیقات عدم تغییر کسر جهشی در اثر تمرینات ورزشی را گزارش نموده‌اند (۱۴).

بیشتر محققان در تحقیقات خود به این نتیجه رسیده‌اند که کسر جهشی ورزشکاران می‌تواند تا ۵ درصد بیشتر از غیر ورزشکاران باشد. تحقیقات انجام شده روی کسر جهشی در افراد مختلف از جمله ورزشکار و غیر ورزشکار و نیز دامنه‌های سنی مختلف انجام گرفته است (۱۱). برای مثال، کیانزاده و همکاران، اثر تمرین مقاومتی با دو شدت کم و زیاد را بر کسر جهشی نوجوانان اندازه‌گیری کردند و به این نتیجه رسیدند که ۸ هفته تمرین، اثر معنی‌داری بر کسر جهشی آزمودنی‌ها ندارد. این یافته، با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی ندارد. شاید علت احتمالی متفاوت بودن جامعه‌ی مورد پژوهش - نوجوانان سالم - و یا شیوه‌نامه‌ی تمرینی باشد که به جای فعالیت تناوبی، فعالیت مقاومتی را مورد بررسی قرار داده است (۱۷). یافته‌های مطالعه‌ی انقادی و همکاران نیز ناهم‌سو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود؛ چرا که این محققین در تحقیق خود اثر تمرین هوازی شدید و تداومی با شدت متوسط بر کسر جهشی در بیماران دارای نارسایی قلبی را مورد آزمایش قرار دادند و مشاهده نمودند که انجام دو نوع تمرین نتوانسته بود بر کسر جهشی بیماران اثرگذار باشد؛ احتمال می‌رود طول دوره‌ی تمرینی سبب نتایج ناهم‌سو شده باشد؛ چرا که این محققان اثر چهار هفته تمرین را بررسی نمودند و احتمال می‌رود ۴ هفته تمرین نتوانسته بود موجب تحریک لازم برای شکل‌گیری ساختاری مجدد بطن چپ و افزایش کسر جهشی گردد (۱۲).

از یافته‌های هم‌سو می‌توان به مطالعات دیگری اشاره نمود. برای مثال، کیانزاده و همکاران به این نتیجه رسیدند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط و همچنین، تمرین تناوبی شدید سبب



شکل ۱. مقایسه‌ی زوجی مقدار کسر جهشی در گروه‌های مورد مطالعه

### بحث

هدف از انجام این پژوهش، بررسی تأثیر مکمل‌دهی زعفران بر کسر جهشی به دنبال تمرین تناوبی شدید در بیماران پیوند عروق کرونری بود. به نظر می‌رسد اجرای تمرینات تناوبی باعث افزایش معنی‌داری در مقدار کسر جهشی در بین گروه‌های تمرین و تمرین با مکمل نسبت به گروه شاهد شد و این مقدار، از لحاظ آماری معنی‌دار بود، اما مقدار کسر جهشی در بین گروه تمرین با مکمل نسبت به گروه تمرین تغییر نکرده بود. اجرای تمرینات تناوبی باعث افزایش معنی‌داری در مقدار MMP9 سرمی در بین گروه‌های تمرین و تمرین با مکمل نسبت به گروه شاهد نشد و این مقدار از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.



شکل ۲. مقادیر مربوط به پیش‌آزمون و پس‌آزمون متالوپروتئین‌های ماتریکس ۹ (Matrix metalloproteinase 9) یا MMP9 در هر سه گروه

یکی دیگر از محورهای پژوهش، اثر تمرین و مکمل‌یاری زعفران بر کسر جهشی بطن چپ بود. تحقیقات مختلف نشان داده است که قلب در پاسخ به تمرین ورزشی، دچار تغییرات ساختاری و عملکردی می‌شود. درجه‌ی سازش، به نوع تمرین، شدت تمرین، زمان اجرا و همچنین، نوع فعالیت ورزشی وابسته است. در بیماران

مواد گشاد کننده‌ی رگ و نیز تحقیقاتی که Foot-and-mouth disease (FMD) را بررسی نموده‌اند، حکایت از آن دارند که تمرین طولانی به ویژه تمرینات تناوبی که سبب ایجاد هیپوکسی خفیف در اندام‌ها می‌شوند، می‌توانند عملکرد اندوتلیالی را بهبود دهند. در نتیجه، پس‌بار قلبی را کاهش و از این طریق کسر جهشی بهبود پیدا می‌یابد.

با توصیف ساز و کار احتمالی پیش‌گفته، همچنان دادن نظر قطعی در این رابطه کمی مشکل است؛ چرا که با توجه به تحت تأثیر قرار گرفتن شاخص انقباضی بطن چپ توسط پیش‌بار و پس‌بار و حتی ضربان قلب، می‌توان گفت که در شرایط طبیعی و عملکرد کلی قلب (نه در آزمایشگاه و بررسی واحدهای عضلانی) ارزیابی انقباض‌پذیری قلب بسیار سخت است. مشاهده شده است که افزایش انقباض‌پذیری حتی در شرایطی که پیش‌بار و پس‌بار ثابت هستند، منجر به انقباض قوی‌تر بطنی می‌شود. هر چند انقباض سیستمی بخش مهمی از عملکرد بطنی است و کسر جهشی را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد، اما اتساع‌پذیری عروق نیز در این محاسبه قابل ملاحظه است (۱۴).

یافته‌ی تحقیق حاضر، نشانگر بهبود وضعیت خون‌رسانی قلبی پس از انجام تمرینات تناوبی می‌باشد و می‌توان نتیجه گرفت که تمرین تناوبی می‌تواند سبب بهبود کسر جهشی گردد و در نتیجه بهبود کسر جهشی سبب پیش‌گیری اساسی از ایجاد ایسکمی قلبی در بیماران که عمل پیوند عروق کرونری انجام داده‌اند، می‌شود. بیشتر تحقیقات انجام گرفته در رابطه با بهبود کسر جهشی در اثر تمرینات منظم در بیماران نارسانی قلبی که دارای کسر جهشی مختل شده هستند، انجام گرفته است و گزارش‌های بهبود کسر جهشی در بیماران پیوند عروق کرونری بسیار به ندرت گزارش شده است؛ در حالی که یکی از اهداف بازتوانی قلبی در این بیماران، پیش‌گیری از ایسکمی قلبی و سکتة در این بیماران می‌باشد.

متالوپروتئین‌های ماتریکس، نقش کاتالیک مهمی در فرایند آنژیوژنز دارند. این آنزیم‌ها، به تازگی در مبحث آنژیوژنز شناسایی و مطالعه شده‌اند. این مواد، اندوپپتیدازهایی از خانواده‌ی بزرگ آنزیم‌های پروتئاز هستند که به دلیل برخورداری از ضوابط پروتئولیک، در تنظیم چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیالی و به دنبال آن تشکیل رگ جدید نقش مهمی دارند. آن دسته از MMPهایی که به خون می‌ریزند، سبب ترشح عوامل رشدی و سیتوکاین‌های درگیر در فرایند آنژیوژنز از محل ذخیره و افزایش فعالیت آن‌ها می‌شوند. گفته می‌شود MMPها انواع مختلفی دارند و سوسترهای ویژه‌ای را فعال می‌کنند. MMP9 و MMP2 بالاترین فعالیت کاتابولیک-آنژیوژنیک را دارند. برخی از دانشمندان بر این نظر هستند که MMP9 در ابتدای فرایند آنژیوژنز و MMP2 در ادامه‌ی فرایند و در شکل‌گیری و تثبیت فرایند رگ‌زایی نقش دارد؛

افزایش کسر جهشی می‌شود. یافته‌های این تحقیق با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد (۱۷). گائینی و همکاران، تأثیر اجرای ۸ هفته تمرین تناوبی را بر ساختار و عملکرد بطن چپ اندازه‌گیری نمودند و بدین نتیجه رسیدند که تمرین تناوبی سبب بهبود کسر جهشی در آزمودنی‌ها می‌گردد (۱۱). یافته‌ی این محققین با یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد؛ هر چند آزمودنی‌های تحقیق پیش‌گفته دانشجویان غیر فعال بودند. گائینی و همکاران، اثر ۱۲ ماه تمرین منظم جسمانی بر توان هوازی و کسر جهشی بیماران عروق کرونری را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که ۱۲ ماه تمرین منظم جسمانی با شدت متوسط، سبب بهبود توان هوازی (۳۸ درصد) و حجم ضربه‌ای (۱۸ درصد) می‌شود که افزایش حجم ضربه‌ای، می‌تواند دلیلی بر بهبود کسر جهشی باشد (۱۱). خورشیدی و همکاران، در مطالعه‌ای بر روی ۳۰ بازیکن لیگ بسکتبال، به این نتیجه رسیدند که تمرین ورزشی و بی‌تمرینی، هر دو بر تغییرات ساختاری و عملکردی بطن چپ اثرگذار هستند. ایشان در رابطه با کسر جهشی مشاهده نمودند که تمرین ورزشی، سبب افزایش معنی‌دار کسر جهشی و بی‌تمرینی به طور معنی‌داری سبب کاهش این متغیر شده بود (۱۸).

همان‌طور که گفته شد، نتیجه‌ی بیشتر تحقیقات با یافته‌ی این تحقیق مبنی بر اثر معنی‌دار تمرین بر کسر جهشی هم‌خوانی دارد؛ از جمله Kitzman و همکاران از این یافته حمایت کردند (۱۳). Pattyn و همکاران، طی مطالعه‌ای فراتحلیلی نشان دادند که تمرینات ورزشی سبب بهبود عملکرد بطنی و اعمال سیستمی و دیاستولی بطن می‌گردد (۱۴).

ساز و کار احتمالی بهبود کسر جهشی در اثر تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به بیماری قلبی بازتاب‌کننده‌ی بهبود انقباض‌پذیری قلب، کاهش پس‌بار و یا افزایش پیش‌بار بطنی می‌باشد. پس برای بررسی بهبود کسر جهشی، این سه عامل باید مورد ارزیابی و تحلیل قرار گیرند. برخی از دانشمندان بر این نظرند که در ورزشکاران شاید افزایش پیش‌بار، منطقی‌تر به نظر برسد، اما در بیماران مبتلا به بیماری قلبی که دچار کسر جهشی کاهش هستند، این امر سبب افزایش فشار بر دیواره و افزایش نیاز اکسیژن می‌شود. بنابراین، ساز و کار فیزیولوژیکی مثبتی تلقی نمی‌شود، اما دو عامل دیگر یعنی کاهش پس‌بار از طریق افزایش سطح نیتریک اکساید و گشادی عروق و نیز افزایش انقباض‌پذیری تارهای عضلانی قلب، سازگاری‌های مفیدتری برای بیماران مبتلا به بیماری قلبی محسوب می‌شود که هر دو مورد به ویژه افزایش انقباض‌پذیری قلب بر اثر تمرینات شدید در مدل‌های حیوانی به اثبات رسیده است. همچنین، کاهش پس‌بار یعنی سازگاری اندوتلیالی نیز در مطالعات مختلف که به بررسی عوامل بیوشیمیایی

بیماران مبتلا به بیماری قلبی نشان می‌دهد که تمرین تناوبی بسیار مؤثر است (۱۲). برای مثال، Guiraud و همکاران، به این نتیجه رسیدند که تمرین شدید تناوبی با زمان کوتاه‌تر (۱۵ ثانیه) می‌تواند توان هوازی و کیفیت زندگی این بیماران را بیشتر از تمرین تداومی ارتقا بخشد (۱۹). Meyer و همکاران، علت اثربخشی تمرین هوازی را در افزایش حجم ضربه‌ای و کسر جهشی بیان کردند که در این تحقیق نیز با افزایش کسر جهشی به اثبات رسید (۲۰). با مرور این تحقیقات، به نظر می‌رسد برای اجماع کلی روی اثر فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری قلبی نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که میزان MMP9 در نتیجه‌ی سازگاری با فعالیت ورزشی افزایش معنی‌داری نداشته و میزان کسر جهشی افزایش یافته است. این یافته‌ها، نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به منظور توسعه‌ی شبکه‌ی مویرگی بین عوامل آنژیوستاتیک و آنژیوتنیک را به سمت عوامل آنژیوتنیک تغییر می‌دهد. یافته‌های این پژوهش می‌تواند منجر به درک بهتر فرایند افزایش میزان خون خروجی قلب در نتیجه‌ی سازگاری با تمرینات هوازی شدید گردند.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند از پرسنل بخش قلب بیمارستان امیرکبیر اراک و همچنین، دکتر صدرنیا مدیر گروه قلب این بیمارستان که در اجرای این تحقیق همکاری نمودند، سپاسگزاری نمایند.

البته این یافته، توسط تمام محققین تأیید نشده است (۱۵). همان‌طور که ملاحظه شد، ۸ هفته تمرین تناوبی شدید و تمرین در کنار مکمل‌داری زعفران، توانست سطوح استراحتی MMP9 را تغییر دهد. این یافته با یافته‌ی مطالعه‌ی Mammi و همکاران هم‌خوانی ندارد؛ این محققین، به این نتیجه رسیدند که ۳ هفته تمرین منظم جسمانی سبب افزایش MMP9 گردیده است (۱۶). احتمال می‌رود کاهش TIMP1 سبب فعال‌سازی MMP9 و افزایش فعال‌سازی این آنزیم سبب افزایش تشکیل مجدد رگ‌های بزرگ‌تر و آنژیوژنز می‌شود. یافته‌ها در مورد MMPs متفاوت است؛ چرا که منابع ترشح این مواد مختلف است و علاوه بر عوامل رگ‌زایی، ممکن است آسیب‌های تاندونی سبب افزایش این مواد در گردش خون گردند. به همین دلیل، Suhr و همکاران تغییر در سطوح MMP را ناشی از بیان این مواد در سلول‌های عضلانی و اندوتلیالی دانستند و تحقیقات دقیق‌تری نیاز است تا منشأ دقیق MMPs ترشح شده را مشخص نماید و بررسی کند که «آیا این تغییرات ناشی از شروع فرایند آنژیوژنز و جوانه زدن عروق جدید است یا منبع عضلانی دارد؟» (۸).

به طور کلی، MMPs بیشتر در زمینه‌ی سرطان‌شناسی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ چرا که این موارد ممکن است سبب گسترش سرطان گردند و در زمینه‌ی آنژیوژنز و ارتباط آن با MMPs تحقیقات نادری صورت گرفته است و آزمودنی‌ها، شیوه‌نامه‌های تمرینی و حتی شرایط محیطی متغیر، بر این عوامل اثرگذار هستند. تحقیقات بر روی مقایسه دو نوع تمرین تداومی و تناوبی در

### References

- Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20(9): 683-93.
- Ghroubi S, Elleuch W, Abid L, Abdenadher M, Kammoun S, Elleuch MH. Effects of a low-intensity dynamic-resistance training protocol using an isokinetic dynamometer on muscular strength and aerobic capacity after coronary artery bypass grafting. *Ann Phys Rehabil Med* 2013; 56(2): 85-101.
- Ahmadizad S, El-Sayed MS. The acute effects of resistance exercise on the main determinants of blood rheology. *J Sports Sci* 2005; 23(3): 243-9.
- Weiss C, Seitel G, Bartsch P. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(2): 246-51.
- Hamaad A, Sosin MD, Blann AD, Lip GY, MacFadyen RJ. Markers of thrombosis and hemostasis in acute coronary syndromes: relationship to increased heart rate and reduced heart-rate variability. *Clin Cardiol* 2009; 32(4): 204-9.
- Mousavi M, Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Shaheokh-Abadi K. The Effect of Saffron aqua Extract on Angiogenesis in Chick Chorionic Membrane. *Zahedan J Res Med Sci* 2014; 16(3): 55-8.
- Taheri Chadoranshin H, Nourshahi M, Ranjbar K. Comparison of angiogenic proteases of active and non-active men following suboptimal exercise. *Research on Sport Sciences* 2011; 3(10): 143-58. [In Persian].
- Suhr F, Brixius K, de MM, Bolck B, Kleinoder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103(2): 474-83.
- Ghalamkas R, Goosheh B, Omrani A, Keyhani M, Fallahi A. Investigating the effects of cardiac rehabilitation on functional capacity of patients with heart valve surgery. *J Med Counc I.R. Iran* 2008; 2(26): 213-21. [In Persian].
- Christopoulos A, Ahn SM, Klein JD, Kim S. Biology of vascular endothelial growth factor and its receptors in head and neck cancer: Beyond angiogenesis. *Head Neck* 2011; 33(8): 1220-9.
- Gaeini A, Kazem F, Mehdiabadi J, Shafiei-Neek L. The effect of 8-week aerobic interval training and a detraining period on left ventricular structure and

- function in non-athlete healthy men. *Zahedan J Res Med Sci* 2012; 13(9): 16-20. [In Persian].
12. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: A pilot study. *J Appl Physiol* (1985 ) 2015; 119(6): 753-8.
  13. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(7): 584-92.
  14. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, Cornelissen VA, Vanhees L. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014; 44(5): 687-700.
  15. Ranjbar K, Norshahi M, Gholamali M, Merzai S. The Effects of Gender on Serum Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) at Rest and in Response to Acute Endurance Exercise. *Journal of Sport Biosciences* 2011; 4(10): 61-76. [In Persian].
  16. Mammi C, la SA, Volterrani M, Gatta L, Antelmi A, Feraco A, et al. Exercise training reduces serum capacity to induce endothelial cell death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(6): 642-50.
  17. Kianzadeh A, Piri M, Azarbajjani MA, Hasanvand B, Bahrami F, Omidi H. The influence of low-intensity resistance training versus high-intensity resistance training on left ventricular structure and function of healthy adolescent boys using Echocardiography. *Yafteh* 15(1); 2013: 93-104. [In Persian].
  18. Khorshidi M, Moeeni Z, Sepasi H. A Comparison of Structural and Functional Changes of Left Heart Ventricle in Female Basketball Players of Khuzestan Superior League during Regular Training and Long-Term Detraining. *Journal of Sport Biosciences* 2010; 2(6): 103-15. [In Persian].
  19. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 2012; 42(7): 587-605.
  20. Meyer T, Welter JP, Scharhag J, Kindermann W. Maximal oxygen uptake during field running does not exceed that measured during treadmill exercise. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88(4-5): 387-9.

## The Effect of Saffron Supplementation on Serum Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) and Ejection Fraction Following High Intensity Aerobic Training in Patients with Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Hossein Nik-Maleki<sup>1</sup>, Neda Khaledi<sup>2</sup>, Pezhman Motamedi<sup>2</sup>, Hamid Rajabi<sup>3</sup>, Khosro Minavand<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The purpose of this study was to evaluate the effect of saffron supplementation on matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and ejection fraction following high intensity exercise in patients with coronary artery bypass graft (CABG).

**Methods:** In this practical quasi-experimental study, about one month after their surgery, 30 patients were selected and randomly assigned to 2 groups. Exercise group in each session did two 10-minute sessions of intense periodic exercises and 15 seconds of activity with 100% peak power, 15 seconds of passive rest, and 4 minutes of rest between the two 10-minute sessions; the supplementation group more than exercises received daily 300 mg saffron supplement after lunch. ANOVA and Bonferroni's post-hoc test were used to determine the difference and the location of the difference, respectively. All statistical analysis was done at the significant level of  $P < 0.050$ .

**Findings:** The implementation of periodic exercises did not significantly increase the amount of matrix metalloproteinase 9 factor. Significant increase was seen in ejection fraction among exercise and supplementation groups compared to the control group ( $P < 0.050$  for both).

**Conclusion:** In this study, the results showed that periodic exercise did not significantly increase the level of matrix metalloproteinase 9. The increase was in the effective ejection fraction, which improved the angiogenesis and blood discharges in patients after the coronary artery bypass graft surgery.

**Keywords:** Periodic exercise, Matrix metalloproteinase 9, Ejection fraction, Saffron, Cardiac diseases

**Citation:** Nik-Maleki H, Khaledi N, Motamedi P, Rajabi H, Minavand K. **The Effect of Saffron Supplementation on Serum Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) and Ejection Fraction Following High Intensity Aerobic Training in Patients with Coronary Artery Bypass Graft Surgery.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(469): 176-83.

1- PhD Student of Cardio-Respiratory Exercise Physiology, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

4- Cardiologist, Department of Cardiology, Amirkabir Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Corresponding Author:** Hossein Nik-Maleki, Email: maleki13578@gmail.com