دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

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

هفته‌نامه

سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/ هفته اول دی ۱۳۹۴

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

Weekly Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

مقاله‌های پژوهشی

بررسی اثر تمرین هوازی، استرس صوتی و عصاره‌ی گل سفید ختمی بر تغییرات رفتارهای اضطرابی، سطح نیتریک اکساید و سروتونین پلاسما در موش‌های نر صحرایی ۱۸۴۳
دکتر امیرحسین کریمی، دکتر فرزاد ناظم، اکبر سازوار

بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) ۱۸۵۱
محمد علی حسن‌زاده، دکتر ناهید اسکندری، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رویا شرکت

یافته‌های گرافی قفسه‌ی صدری در اپیدمی پنومونی آدنوویروسی در زندان دستگرد اصفهان، پاییز ۱۳۹۰ ..... ۱۸۵۷
دکتر علیرضا امامی نائینی، دکتر بهروز عطایی، مجید یاران، زری نخودیان، پریسا شاعی، دکتر دانا دانشمند، دکتر رضا فدایی نوبری، دکتر عباسعلی جوادی

تأثیر پیاسکلیدین بر القای کندروژنز از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسان در داربست فیبرین ۱۸۶۲
مجتبی اسماعیلی، دکتر بتول هاشمی بنی، دکتر علی والیانی، دکتر نوشین امیرپور، بابک پورملاعباسی، محمد کاظمی

بررسی اثرات L-Arginine و L-NAME در نیمه‌ی اول بارداری بر بافت بیضه‌ی جنین و فرزند موش سوری قبل و بعد از تولد ... ۱۸۷۱
سیما صباغ، دکتر مهناز آذرنیا، دکتر مژگان مختاری، مهسا رستمی، لیلا دهقانی

تأثیر هشت هفته تمرین در آب بر فاکتور ۸ و زمان انعقاد خون (PTT) در مردان مبتلا به هموفیلی ۱۸۷۸
مرضیه سلطانی، دکتر مهدی کارگرفرد، مریم نادی، مهدی حسینی

مقاله کوتاه

بررسی شیوع افسردگی و ارتباط آن با عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲ ..... ۱۸۸۴
صدیقه انصاری‌پور، اکبر حسن‌زاده، دکتر ناهید گرامیان، دکتر شهره اخوان، طاهره مقدس

Original Articles

Effects of Aerobic Training, Extract of Althaea kurdica and Noise Stress on the Anxiety-related Behaviors, Plasma Levels of Nitric Oxide and Serotonin in Wistar Male Rats 1850
Amirhossien Karimi PhD, Farzad Nazem PhD, Akbar Sazvar MSc

Investigating the Frequency of the Peripheral Blood B and Transitional B Cells in the Patients with Common Variable Immunodeficiency 1856
Mohammad Alihassanzadeh, Nahid Eskandari PhD, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD, Roya Sherkat MD

Clinical Manifestations and Radiologic Findings in Adenovirus Respiratory Outbreak in Isfahan Dastgerd Prison, Iran, 2012 1861
Alireza Emami-Naeini MD, Behrouz Ataei MD, Majid Yaran MD, Zari Nokhodian MSc, Paraisa Shoaei MSc, Dana Daneshmand MD, Reza Fadaei-Nobari MD, Abbasali Javadi MD

Effect of Piasclidin on Induction of Chondrogenesis by Human Adipose-Derived Stem Cells in Fibrin Scaffold ... 1870
Mojtaba Esmaeily, Batool Hashemibeni PhD, Ali Valiani PhD, Noushin Amirpour PhD, Babak Purmollaabbasi, Mohammad Kazemi MSc

Effects of L-Arginine and L-Nitro-Arginine Methyl Ester (L-NAME) in the First Half of Pregnancy on Embryos and Offspring Testis Tissue Before and After Birth 1877
Sima Sabbagh MSc, Mahnaz Azarnia PhD, Mojgan Mokhtari PhD, Mahsa Rostami MSc, Leila Dehghani MSc

The Effect of 8-Weeks Exercise in Water on Factor VIII and Partial Thromboplastin Time (PTT) of Men with Hemophilia 1883
Marziyeh Soltani, Mehdi Kargarfard PhD, Maryam Nadi MSc, Mehdi Hoseini

Short Commuinication

The Prevalence of Depression and its Impact on Health Workers' Performance in Isfahan University of Medical Sciences, Iran, 2013 1890
Sedigheh Ansaripour MSc, Akbar Hasanzadeh MSc, Nahid Gramian MD, Shohreh Akhavan MD, Tahereh Moghadas

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۵۷)، هفته اول دی ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۳۶۶۸۶۳۰۲-۰۳۱

f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمونولوی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، امریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، امریکا
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر اتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، امریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی- پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۱ روز می‌باشد. *لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است.* لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

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

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

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

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

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

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

نحوه ارایه مقاله

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱ـ مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از

دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

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

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

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

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

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

تبصره۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود.

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

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

- تبصره۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی- مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

- هزینه انتشار:

محاسبه هزینه‌های دریافتی براساس جدول زیر می‌باشد:

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

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

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

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

- در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی مقاله تا تصمیم گیری نهایی به ۲۱ روز تقلیل خواهد یافت. در این حالت کل هزینه به اضافه ۴۰ درصد هزینه "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند داوری اخذ خواهد شد.

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی اثر تمرین هوازی، استرس صوتی و عصاره‌ی گل سفید ختمی بر تغییرات رفتارهای اضطرابی، سطح نیتریک اکساید و سروتونین پلاسما در موش‌های نر صحرایی.....۱۸۴۳

دکتر امیرحسین کریمی، دکتر فرزاد ناظم، اکبر سازوار

بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID).....۱۸۵۱

محمد علی حسن‌زاده، دکتر ناهید اسکندری، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی، دکتر رویا شرکت

یافته‌های گرافی قفسه‌ی صدری در اپیدمی پنومونی آدنوویروسی در زندان دستگرد اصفهان، پاییز ۱۳۹۰.....۱۸۵۷

دکتر علیرضا امامی نائینی، دکتر بهروز عطایی، مجید یاران، زری نخودیان، پریسا شعاعی، دکتر دانا دانشمند، دکتر رضا فدایی نوبری، دکتر عباسعلی جوادی

تأثیر پیاسکلیدین بر القای کندروژنز از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسان در داربست فیبرین.....۱۸۶۲

مجتبی اسماعیلی، دکتر بتول هاشمی بنی، دکتر علی والیانی، دکتر نوشین امیرپور، بابک پورملاعباسی، محمد کاظمی

بررسی اثرات L-Arginine و L-NAME در نیمه‌ی اول بارداری بر بافت بیضه‌ی جنین و فرزند موش سوری قبل و بعد از تولد.....۱۸۷۱

سیما صباغ، دکتر مهناز آذرنیا، دکتر مژگان مختاری، مهسا رستمی، لیلا دهقانی

تأثیر هشت هفته تمرین در آب بر فاکتور ۸ و زمان انعقاد خون (PTT) در مردان مبتلا به هموفیلی.....۱۸۷۸

مرضیه سلطانی، دکتر مهدی کارگر فرد، مریم نادی، مهدی حسینی

مقاله کوتاه

بررسی شیوع افسردگی و ارتباط آن با عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲.....۱۸۸۴

صدیقه انصاری‌پور، اکبر حسن‌زاده، دکتر ناهید گرامیان، دکتر شهره اخوان، طاهره مقدس

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۸/۲۶

بررسی اثر تمرین هوازی، استرس صوتی و عصاره‌ی گل سفید ختمی بر تغییرات رفتارهای اضطرابی، سطح نیتریک اکساید و سروتونین پلاسما در موش‌های نر صحرایی

دکتر امیرحسین کریمی[۱]، دکتر فرزاد ناظم[۲]، اکبر سازوار[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استفاده از فعالیت‌های بدنی و داروهای گیاهی برای درمان بیماری‌های عصبی نظیر اضطراب سابقه‌ی طولانی دارد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی اثر تمرین هوازی و تزریق عصاره‌ی گل سفید ختمی با استرس صوتی بر تغییرات رفتارهای اضطرابی، سطح نیتریک اکساید و سروتونین پلاسما در موش صحرایی نر انجام شد.

روش‌ها: تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با محدوده‌ی وزنی ۲۰/۵۷ ± ۱۷۰/۸۲ گرم انتخاب شدند. موش‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه ۷ تایی شامل شاهد، استرس صوتی، تمرین + استرس صوتی، عصاره‌ی گل سفید ختمی + استرس صوتی و استرس صوتی + تمرین + عصاره‌ی گل سفید ختمی تقسیم شدند. موش‌ها در معرض استرس صوتی صدای ضبط شده ترافیک ۱۵ ± ۹۵ دسی‌بل روزانه ۵ ساعت به مدت ۶۰ روز و تمرین هوازی بیشینه و زیر بیشینه به صورت ۵ روز در هفته و به مدت ۶۰ روز قرار گرفتند. تزریق عصاره‌ی گل سفید ختمی به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن داخل صفاقی صورت گرفت. برای تعیین غلظت نیتریک اکساید و سروتونین پلاسمای خون از کیت حیوانی مخصوص رت استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل نتایج از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده و $P \leq ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در گروه تزریق عصاره‌ی گل سفید ختمی + تمرین هوازی + استرس صوتی، میزان اضطراب کمتر و نیتریک اکساید و سروتونین زیادتر از گروه استرس صوتی در مقایسه با گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و تزریق عصاره‌ی ختمی میزان اضطراب و سروتونین پلاسمایی خون ناشی از استرس صوتی را جبران کرد؛ در این میان، نقش تمرین هوازی به مراتب بیشتر از عصاره‌ی گل سفید ختمی بود.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، عصاره‌ی گل سفید ختمی، سروتونین، نیتریک اکساید، آزمون ماز به علاوه‌ای شکل مرتفع

ارجاع: کریمی امیرحسین، ناظم فرزاد، سازوار اکبر. **بررسی اثر تمرین هوازی، استرس صوتی و عصاره‌ی گل سفید ختمی بر تغییرات رفتارهای اضطرابی، سطح نیتریک اکساید و سروتونین پلاسما در موش‌های نر صحرایی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۵۰-۱۸۴۳

مقدمه

اضطراب یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی است که تعداد زیادی از افراد جوامع را مبتلا می‌سازد و در چند دهه‌ی اخیر، مطالعات متعدد از نقش فعالیت‌های بدنی به ویژه الگوی استقامتی در کاهش اضطراب حکایت دارد (۸-۱). مطالعاتی نشان داده‌اند که ورزش هوازی به طور منظم با کاهش علایم سیستم عصبی سمپاتیک و تنظیم محور هیپوتالاموس آدرنال (HPA axis یا Hypothalamic pituitary adrenal axis) و کاهش علایم اضطراب همراه است (۹، ۳). اهمیت و فواید فعالیت بدنی در مطالعات انسانی و حیوانی در آزمایشگاه‌ها، به خصوص حیوانات جونده نیز گزارش شده است (۱۰).

انسان امروزی در معرض بسیاری از عوامل استرس‌زای روزمره مانند ترافیک شهری، سر و صدای هواپیما، محیط کار و لوازم خانگی قرار می‌گیرد (۱۱). حساسیت، استقامت و برخورد شنونده با مبدأ صدا، از عوامل ضروری محسوب می‌شوند. تأثیر سر و صدا با توجه به شدت، مداومت، زمان، شکل مجاورت، سن، جنس و سلامت جسمی افراد متفاوت است (۱۰). سر و صدا و آلودگی صوتی، علاوه

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران
۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران
۳- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر امیرحسین کریمی
Email: amir.karimi@ped.usb.ac.ir

بـر آسـیب‌هـای شـنیداری، سـبب بـروز اخـتلالات رفتـاری، سایکوفیزیولوژیک و استرس می‌گردد (۱۲).

استرس، تعادل حیاتی فیزیولوژیک جاندار را بـه هـم مـی‌ریـزد و توانایی مقابله با این محرک‌های تـنش‌زا، نقـش مهمـی در سـلامتی و بیماری موجود زنده دارند. مطالعـاتی نشـان مـی‌دهـد کـه از جنبـه‌ی پاتولوژیک، فشارهای عصبی با بر هم خوردن تعادل پیام‌آوران عصـبی در برخی از بیماری‌ها قابل توجـه هسـتند (۱۳). همچنـین، پیـام‌آوران عصبی، نقش برجسته‌ای در اختلالات رفتاری و اضطراب ایفا می‌کننـد (۱۴). مطالعـاتی اثبـات مـی‌کنـد کـه ۵- هیدروکسـی تریپتـامین (1-1-5-HT-5-hydroxytryptamine) یا سروتونین، می‌تواند شـکل پذیری سیناپسی را تنظیم نماید و خلق و خوی را بهبود بخشد (۱۵).

نیتریک اکساید (NO یا Nitric oxide) بـه عنـوان یـک مـاده‌ی میـانجی عصـبی در بسـیاری از عملکـرد سیسـتم عصـبی و رفتارهـای اضطرابی نقش دارد (۱۶). نیتریـک اکسـاید، رادیکـال آزادی اسـت کـه توسط فعالیت آنزیمی از L- آرژنین در سلول‌های مختلف (ماکروفاژهـا، کندروسیت‌ها و نرون‌های عصبی) سنتز می‌شود؛ به عنوان یـک مولکـول پیامبر داخل و بین سلولی عمل می‌کند و با طیـف وسـیعی از رونـدهای فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیک همراه است (۱۷).

در مطالعات مختلف، کاهش (۱۱)، عدم وجـود اخـتلاف معنـی‌دار (۱۸) و یا افزایش (۱۹) در غلظت نیتریک اکساید در تمرینـات مختلـف ورزشی مشاهده شده است.

در درمان اضطراب، داروهای معمول مانند داروهای بنزودیـازپینی استفاده می‌شوند که مهار کننده‌ی انتخابی بازجذب سـروتونین هسـتند (۱۳). همچنین، استفاده از گیاهان دارویی در کاهش اضطراب و بهبود اختلالات خـواب از قـدیم مرسـوم بـوده اسـت. قـدیمی‌تـرین روش درمانی شناخته شده از سوی بشر، طب گیاهی است.

گونه‌ی گیاهی گل سفید ختمی با نـام علمـی Althaea kurdica گیاهی چند ساله است. نام این گونه‌ی گیاه Althaea از واژه‌ی یونانی Althaino به معنی درمان مشتق شده است. این گیـاه در طـب سـنتی اروپایی استفاده شده و قدمت کاربرد آن تا دو هزار سـال نیـز بـرآورد شده است (۲۰). گونه‌های این گیاه، کاربرد وسیعی در طـب قـومی و قبیله‌ای داشته است؛ چرا که، دارای خـواص زیـادی از قبیـل تسـکین دهنـده و آرام‌بخـش (کـاهش اضـطراب)، مـاده‌ی ادرار آور (افـزایش دهنده‌ی حجـم ادرار)، داروی ملـین (باعـث نـرم شـدن و آرام شـدن پوست)، شفا دهنده و بهبود بخش زخم‌ها (افـزایش سـرعت بهبـودی زخم و جراحت) است (۲۱). سابقه‌ی مصـرف دارویـی ایـن گیـاه در ایران باستان نیز آمده است (۲۲).

این پژوهش، با هدف بررسی تأثیر توأم تزریق مجموعـه‌ی انـدام گل سفید ختمی، تمرینـات هـوازی و اسـترس صـوتی بـر رفتارهـای اضـطرابی و غلظـت‌هـای بیوشـیمیایی نیتریـک اکسـاید و سـروتونین پلاسمای خون، بر روی موش‌های نر صحرایی انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر سالم (نـژاد ویسـتار) بـا محـدوده‌ی وزنـی ۲۰/۵۷ ± ۱۷۰/۸۲ گـرم و دامنـه‌ی سـنی ۷۰-۶۰ روز، جهت آزمایش از انستیتو رازی کرج تهیـه و در قفـس‌هـای مخصـوص در محفظه‌ی انعکاسی فلزی با ابعاد ۹۰ × ۶۰ × ۶۰ سانتی‌متـر بـا شـرایط دوره‌ی تـاریکی- روشـنایی ۱۲ سـاعته و دمـای ۲ ± ۲۵ درجـه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد نگه‌داری شدند.

هیچ محدودیت غذایی یا آبی برای حیوانات وجود نداشت. اصـول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیه های کمیته‌ی اخلاقـی دانشگاه بوعلی سینای همدان و معاهده‌ی Helsinki انجام گرفت.

موش‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه ۷ تایی شامل شاهد، اسـترس صوتی، تمرین + استرس صوتی، عصاره‌ی گل سفید ختمی + استرس صوتی و استرس صوتی + تمرین + عصاره‌ی گل سفید ختمی تقسـیم شدند و مورد آزمایش قرار گرفتند.

پروتکل تمرینی: برنامه‌ی تمرینی شامل ۸ هفتـه تمـرین هـوازی، ۵ روز در هفته و با شدت و مدت معین طبق برنامه ی تمرینـی کـه در دامنه ی زمانی ۱۲:۳۰-۷:۳۰ به صورت دویـدن بـر روی نـوار گـردان حیوانی با شیب صفر درجه در نظر گرفته شد. برنامه‌ی تمرینی پس از ۵ روز آشنایی موش‌ها با دویدن روی دستگاه نوار گردان بـه صـورت زیر آغاز شد. در این مرحله، به منظور رعایت مسـایل اخلاقـی، بـرای وادار کردن موش به دویدن از شوک الکتریکـی اسـتفاده نشـد و ایـن عمل توسط میله‌ای پلاستیکی انجام شد (۲۳). در مرحله ی آشناسازی، حرکت نوار گردان (به مدت ۵ روز) با مدت زمان ۱۵ دقیقه و شـدت ۱۰ متر بر دقیقه بود. ۱۰ دقیقه‌ی اول و آخر هر جلسه‌ی تمرین نیز بـه ترتیب به گرم و سرد کردن اختصاص داده شد.

با احتساب هفتـه‌ی سـازگاری، هفتـه‌ی اول و دوم، مـوش‌هـا در هـر جلسه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه بر روی نـوار گـردان بدون شیب قرار گرفتند. به همین ترتیب، در هفته‌هـای بعـد هـر دو هفتـه، ۵ واحد بر سرعت تمرین اضـافه شـد؛ ولـی، از هفتـه‌ی هفـتم تـا آخـرین هفته‌ی تمرین، سرعت تمرین ۳۰ متـر در دقیقـه ثابـت بـود. مـدت زمـان تمرین نیز در هفته‌های سوم تا هفتم به ترتیب ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ دقیقـه در نظر گرفته شد. از هفته‌ی هشتم به بعد، مدت تمرین بـر روی ۶۰ دقیقـه ثابت نگه داشته شد. این برنامه معادل بـا شـدت‌هـای کـار ۸۵-۵۵ درصـد حداکثر جذب اکسیژن VO_2max به اجرا در آمد (۲۵-۲۴).

عصاره‌گیری مجموعه‌ی اندام گیاه گل سفید ختمـی: مجموعـه‌ی اندام گیاه گل سفید ختمی حدود ۱۷۰۰ گرم (گـل‌هـای تـازه و سـالم

سفید، با شماره‌ی هرباریوم ۲۸۸۷-۴۸۵۶-۵۰۵۲ و با عنوان علمی Altheae kurdica L. از منطقه‌ی حفاظت شده‌ی باغ گیاهان دارویی) در استان همدان زیر نظر کارشناسان مجرب شناسایی و جمع‌آوری شد و مقداری از آن در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در محلی تاریک خشک و سپس به صورت پودر ساییده شد و آن گاه، عصاره‌گیری برای استخراج مواد مؤثر به روش خیساندن انجام گرفت. بدین صورت که برای هر ۲۰۰ گرم وزن خشک از مجموعه‌ی اندام گیاه گل سفید ختمی، از ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر استفاده شد. پس از گذشت ۱۲ ساعت، سه بار از کاغذ صافی عبور داده شد و سپس، در دستگاه روتاری در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۸ ساعت عصاره‌گیری گردید.

عصاره‌ی به دست آمده، به مدت ۱۶ ساعت در دستگاه فریز دراير قرار گرفت تا به صورت خشک در آید و سپس پودر حاصل با سالین به صورت محلول درآمد تا عصاره‌ی ۵۰۰ میلی‌گرمی بر کیلوگرم وزن موش حاصل شود (۲۶).

استرس صوتی: برای در معرض صوت قرار دادن حیوانات، ابتدا صدای ناشی از ترافیک در یکی از میادین پر ترافیک شهر همدان (میدان امام) توسط یک دستگاه ضبط صوت استاندارد ضبط و با نرم‌افزار سونار (Sonar) شدت آن معادل ۱۵ ± ۹۵ دسی‌بل تنظیم شد.

صدای ضبط و تنظیم شده، با استفاده از دو باند بلندگو در فاصله‌ی ۳۰ سانتی‌متری قفس حیوانات و زمان‌سنج، روزانه ۵ ساعت (صبح ۱۰:۳۰-۸:۰۰ و بعد از ظهر ۱۸:۳۰-۱۶:۰۰) به مدت ۶۰ روز در محیط پخش شد. برای این که حیوان در معرض شدت صوت یکسان قرار بگیرد، با یک دستگاه اندازه‌گیری صوت مدل TES-۱۳۵۱، شدت صوت در تمام مدت زمان مواجهه، پایش شد. با توجه به این که صدای ضبط شده از ترافیک، طیف وسیعی از فرکانس‌های صوتی را در بر می‌گیرد، در این تحقیق تنها شدت آزارنده‌ی صوت مد نظر قرار گرفت (۱۶).

آزمون رفتاری حیوان جونده‌ی آزمایشگاهی: برای سنجش مدل رفتاری اضطراب، از دستگاه آزمایش اضطراب ماز به علاوه‌ای مرتفع (Elevated plus-maze) واقع در آزمایشگاه استفاده شد. این دستگاه از جنس پلکسی گلاس (Plexiglas) و دارای چهار بازو به شکل علامت صلیب (+) بود. ابعاد راهروی باز و بسته ۱۰ × ۵۰ سانتی‌متر بود. دو طرف و انتهای راهروی بسته، دیواره به بلندی ۴۰ سانتی‌متر و چهار راهرو، به وسیله‌ی یک صفحه‌ی مرکزی به ابعاد ۱۰ × ۱۰ سانتی‌متر با هم در ارتباط بودند. ماز، توسط پایه‌هایی در ارتفاع حداقل ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار داشت. موش‌ها درون محدوده‌ی مرکزی ماز قرار گرفتند و نور مناسب با استفاده از یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشت، تأمین شد.

در هنگام آزمایش، موش به آرامی و با احتیاط بر روی بخش مرکزی دستگاه به طوری که سر موش به طرف راهروی باز بود، قرار می‌گرفت. در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، برای هر حیوان پس از شمارش دفعات ورود به راهروهای باز و بسته و اندازه‌گیری زمان حضور حیوان در راهروهای باز و بسته، با استفاده از نصب دو دوربین دیجیتال از روبه‌رو و بالای دستگاه، زمان گذرانده شده در راهروی باز محاسبه می‌شد. پس از هر بار استفاده، دستگاه با پارچه‌ی آغشته به الکل تمیز می‌شد. میزان فعالیت‌های حرکتی عبارت از تعداد کل دفعات ورود به راهروی باز و بسته، با اندازه‌گیری طی بازپخش فیلمبرداری دوربین‌ها بود.

ورود به راهروی باز و بسته به زمانی گفته می‌شد که هر چهار پای حیوان در راهروی مورد نظر قرار می‌گرفت. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه می‌شد. حضور موش در مرکز ماز و راهروهای باز، نشانگر عدم اضطراب و حضور موش در راهروهای بسته، نشانگر اضطراب بود؛ بدین معنی که هر قدر زمان حضور در راهروهای باز بیشتر بود، نشان دهنده‌ی اثرات ضد اضطرابی قوی‌تر ناشی از عصاره، تمرین و یا ترکیب این دو در بروز رفتارهای اضطرابی در گروه‌های موش‌های صحرایی محسوب می‌شد (۲۹-۲۷).

اندازه‌گیری سروتونین: در ساعت ۹:۰۲ صبح روز بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین و استرس صوتی، با تزریق داخل صفاقی ماده‌ی بیهوشی کتامین به میزان ۵۰-۳۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن، موش‌ها بیهوش شدند و بعد از باز نمودن شکم، از باب کبدی خون گرفته شد و در لوله‌های Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) جمع‌آوری گردید. سپس، نمونه‌های خون با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید و پلاسمای خون آن جداسازی و جهت مراحل بعدی تحقیق (اندازه‌گیری متغیرهای مورد نظر) به فریزر با دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد انتقال یافت. اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی سروتونین و به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) با استفاده از کیت سروتونین مخصوص موش صحرایی (CK-E90166, Torrance, USA) انجام شد. کارشناسان آزمایشگاه از چگونگی گروه‌بندی نمونه‌ها بدون اطلاع بودند (۱۶).

اندازه‌گیری نیتریک اکساید: میزان تولید نیتریک اکساید با روش رنگ‌سنجی گریس (Griess) و استفاده از منحنی استاندارد نیتریت سدیم تعیین گردید. به طور خلاصه، ۱۰۰ میکرولیتر از مایع رویی به داخل چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای ته تخت ریخته شد. سپس، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ درصد سولفانیل آمید (Sigma, USA) به

چاهک اضافه شد. پلیت به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی و دمای اتاق نگه‌داری شد. آن گاه، به تمام حفره‌ها ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ درصد N ۱-۱- نفتیل اتیلن دی‌آمین دی‌هیدرو کلراید (Sigma, USA) اضافه شد و بار دیگر به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی و دمای اتاق نگه‌داری شد. در نهایت، جذب نوری نمونه در طول موج ۵۳۰ نانومتر توسط دستگاه ELISAنگار خوانده شد. هم‌زمان با استفاده از غلظت‌های مختلف نیتریت سدیم، منحنی استاندارد ترسیم شد و از طریق Regression و معادله‌ی خطی، غلظت نیتریت موجود در نمونه‌ها تعیین گردید (۱۸).

با توجه به توزیع تصادفی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و نیز اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها (با استفاده از آزمون Kolmogorov–Smirnov)، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. همچنین، برای این که مشخص شود بین کدام گروه‌ها اختلاف معنی‌دار آماری وجود دارد، از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز برای تمام محاسبات $P \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۱، سطح اضطراب در هر پنج گروه آمده است.

بررسی ۶۰ روز اعمال استرس صوتی با استفاده ازآزمون ANOVA نشان داد که این استرس، باعث افزایش معنی‌داری در میزان اضطراب یعنی کاهش زمان سپری شده در راهروی باز (۳۰/۸۰ ± ۲۴/۳۰) در مقایسه با گروه شاهد (۲۷/۵۰ ± ۷۲/۹۰) ($P < ۰/۰۱$) و همچنین کاهش معنی‌دار میزان غلظت نیتریک اکساید پلاسما (۴/۱۰ ± ۳/۳۰) در مقایسه با گروه شاهد (۸/۴۰ ± ۱۸/۸۰) ($P < ۰/۰۱$) و غلظت سروتونین پلاسما (۲/۱۰ ± ۲۱/۹۰) در مقایسه با گروه شاهد (۷/۳۰ ± ۴۰/۸۰) در موش‌های صحرایی شده بود (جدول ۱).

اثر ۸ هفته تمرین هوازی با استرس صوتی، باعث کاهش معنی‌دار در میزان اضطراب یعنی افزایش زمان سپری شده در راهروی باز (۱۵/۳۰ ± ۷۰/۶۰) در مقایسه با استرس صوتی (۳۰/۸۰ ± ۲۴/۳۰) ($P < ۰/۰۵$) و همچنین، افزایش معنی‌داری میزان غلظت سروتونین پلاسما (۳/۱ ± ۳۶/۲) در مقایسه با استرس صوتی (۲/۱۰ ± ۲۱/۹۰) در موش‌های صحرایی شده بود ($P < ۰/۰۱$).

تزریق عصاره‌ی گیاه گل سفید ختمی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تا حدودی اثرات ناشی از استرس صوتی یعنی میزان اضطراب را جبران کرد؛ در این میان، نقش تمرینات ورزشی به مراتب بیشتر از عصاره‌ی گیاه گل سفید ختمی بود؛ همچنین غلظت سروتونین بهتر از غلظت نیتریک اکساید، تعیین کننده‌ی اضطراب بود. این نشان داد که مجاورت با سر و صدا اضطراب به وجود می‌آورد و تمرین هوازی و عصاره‌ی گل سفید ختمی، اضطراب را کاهش و میزان سروتونین و نیتریک اکساید را افزایش می‌دهد. ادغام تمرین هوازی با عصاره‌ی گیاه گل سفید ختمی نسبت به تمرین هوازی تنها، در کاهش اضطراب تأثیر معنی‌داری نداشت. در بین چهار گروه که در معرض سر و صدا قرار داشتند، به ترتیب گروه تمرین هوازی + عصاره‌ی گل سفید ختمی، تمرین هوازی و عصاره‌ی گل سفید ختمی کمترین و استرس صوتی بیشترین میزان اضطراب را نشان دادند که روی میزان غلظت نیتریک اکساید و سروتونین پلاسمای خون نیز تأثیرگذار بود.

جدول ۱. زمان حضور و تعداد ورود به راهروی باز و غلظت‌های نیتریک اکساید و سروتونین پلاسما در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	زمان حضور در راهروی باز (ثانیه) میانگین ± انحراف معیار	تعداد ورود به راهروی باز میانگین ± انحراف معیار	نیتریک اکساید پلاسما (میکرومول در میلی‌لیتر) میانگین ± انحراف معیار	سروتونین پلاسما (نانوگرم در میلی‌لیتر) میانگین ± انحراف معیار
شاهد	۷۲/۹ ± ۲۷/۵	۳/۱ ± ۰/۹	۱۸/۸ ± ۸/۴	۴۰/۸ ± ۷/۳
استرس صوتی	۲۴/۳ ± ۳۰/۸**	۱/۸ ± ۰/۹	۳/۳ ± ۴/۱**	۲۱/۹ ± ۲/۱**
تمرین هوازی + استرس صوتی	۷۰/۶ ± ۱۵/۳	۲/۸ ± ۰/۷†	۹/۳ ± ۵/۲	۳۶/۲ ± ۳/۱††
عصاره‌ی گل سفید ختمی + استرس صوتی	۵۰/۴ ± ۱۵/۷	۲/۲ ± ۰/۷	۷/۵ ± ۱۱/۰*	۲۷/۰۲ ± ۲/۵**
تمرین هوازی + استرس صوتی+ عصاره‌ی گل سفید ختمی	۷۷/۵ ± ۲۳/۸	۳/۱ ± ۰/۷	۶/۸ ± ۳/۱	۳۵/۵ ± ۳/۴††

$P < ۰/۰۱$**؛ $P < ۰/۰۵$*؛ $P < ۰/۰۱$ †† در مقایسه با گروه شاهد؛ $P < ۰/۰۵$ † در مقایسه با گروه استرس صوتی

بحث

طبق نتایج به دست آمده در این مطالعه، گروه‌های با تمرین هوازی و عصاره‌ی گیاهی گل سفید ختمی و تمرین هوازی بدون عصاره‌ی گل سفید ختمی، مدت زمان و تعداد ورود در راهروی باز نسبت به گروهی که فقط در معرض سر و صدا قرار داشتند، کمترین میزان اضطراب را داشتند. در این زمینه، پیش تر تحقیقی انجام نشده بود. از این رو، شاید بتوان برای توجیه جنبه های عصب شناختی، بیوشیمیایی و فیزیولوژی، دلایل احتمالی عنوان کرد؛ از جنبه‌ی عصبی، می‌توان به ورزش هوازی و تأثیر آن بر گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپس سروتونین به خصوص گیرنده‌های سروتونین (5HT2A و 5HT1A) که در فرایند اضطراب و افسردگی نقش دارند (۵)، اشاره کرد. همچنین، احتمال می‌رود که تمرینات هوازی با افزایش تعداد و اندازه‌ی وزیکول‌های طبیعی سروتونین در گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و افزایش این پیام‌آوران عصبی در محل شکاف سیناپسی و فعال شدن این گیرنده‌ها، در کاهش اضطراب و ترس و ایجاد آرامش نقش داشته باشند (۱۴).

از لحاظ فیزیولوژیک به نظر می‌رسد، در گروه استرس صوتی، سطح نورآدرنالین که یک پیام‌آور عصبی دخیل در واکنش جنگ و گریز و ترس است، کاهش می‌یابد. همچنین، در پاسخ به افزایش خون در شریان، در اثر فعالیت ورزشی اندوتلیوم تحریک می‌شود و مواد وازودیلاتور مثل اکسید نیتریک از خود آزاد می‌کند (۱۸) و به نظر می‌رسد، نقش تمرینات ورزشی در کاهش اضطراب در مقایسه با عصاره‌ی گیاهی گل سفید ختمی به مراتب ماندگار و دایمی‌تر باشد.

نتایج کنونی شواهد یکپارچه‌ای را در اختیار متخصصان قرار می‌دهد که بر اساس آن‌ها، تمرینات ورزشی و داروهای گیاهی را به عنوان وسیله‌ای برای کاهش علایم اضطراب با کمترین خطر تجویز کنند؛ به ویژه برای افرادی که درمان‌های طبیعی و سنتی را ترجیح می‌دهند.

مطالعات نیز حاکی از آن است که ورزش به طور معنی‌داری باعث کاهش علایم اضطراب در بیماران و افراد مبتلا به اضطراب مزمن می‌شود (۳۰). پژوهش‌های آزمایشگاهی نیز نشان می‌دهد که تمرینات هوازی، باعث کاهش رفتارهای اضطرابی موش‌های صحرایی می‌گردد (۳۱). آمیگدال، یکی از مهم‌ترین مناطق سیستم لیمبیک در تنظیم رفتارهای اضطرابی است (۱۶). در عین حال، شواهدی مبنی بر نقش Bed nucleus of the stria terminalis (BNST) در پاسخ به استرس و بروز بعضی از انواع رفتارهای اضطرابی وجود دارد (۱۶).

Walker و همکاران عقیده دارند که آمیگدال و BNST در بروز پاسخ‌های اضطرابی سیستم عصبی به صورت مکمل یکدیگر عمل می‌کنند؛ بدین معنی که اگر مواجهه با استرس کوتاه مدت باشد، بروز پاسخ اضطرابی توسط آمیگدال واسطه‌گری می‌شود و در بلند مدت، BNST بروز پاسخ‌های اضطرابی را واسطه‌گری می‌کند (۳۲).

به نظر می‌رسد که استرس صوتی در پژوهش حاضر، روی آمیگدال و BNST تأثیرگذار بوده که در بروز رفتاری سازگاری ایجاد نشده است. شاید نوع پروتکل استرس صوتی به کار گرفته شده، باعث افزایش غیر طبیعی سطح سروتونین شده باشد. نتایج مطالعاتی دیگر نشان می‌دهد که اعمال استرس‌های صوتی، اعصاب نوروژنز هیپوکامپ مغز موش‌های صحرایی را تخریب می‌کند و روی میانجی‌های عصبی در این ناحیه اثر می‌گذارد (۱۴). از این رو، به نظر می‌رسد که میان استرس‌های صوتی و آسیب‌های هیپوکامپ رابطه وجود دارد (۱۱).

در تحقیق دیگری، کاهش معنی‌داری در سطح 5-HT (سروتونین) در مقایسه با گروه شاهد در موش‌های صحرایی تحت استرس‌های صوتی مشاهده شد (۱۶). در تحقیق مشابه، ۱۵ روز و روزی ۴ ساعت در معرض استرس‌های صوتی، رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش نر صحرایی مشاهده شد که به گفته‌ی پژوهشگران، ممکن است به دلیل تغییر در فعالیت‌های اعصاب سروتونروژیک باشد (۱۳).

هم‌گام با این یافته‌ها، پژوهش‌هایی حاکی از این است که ورزش‌های طولانی موجب بهبود سروتونین و همچنین کاهش سطح افسردگی و اضطراب و ازدیاد مواد ناقل شیمیایی و در نتیجه موجب انتقال بهتر پیام‌های عصبی و بهبود خلق و خو می‌شود (۱۰). Eser و همکاران نیز در تحقیقات خود، ارتباط بین بروز رفتارهای اضطرابی و ناکارآمدی محور HPA را گزارش کردند (۳۰).

در یک مطالعه‌ی دانشگاهی، اثرات مختلف درجات تمرین روی سطح نیتریک اکساید اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد؛ در حالی که پژوهش دیگری نیز افزایش غلظت نیتریک اکساید در تمرین با شدت بالا را نشان داد (۱۷). پژوهشی نیز از کاهش غلظت نیتریک اکساید بعد از تمرین در مقایسه با قبل از تمرین حکایت می‌کند (۱۱). در مطالعه‌ی دیگری، عدم اختلاف معنی‌دار بین سطح نیتریک اکساید پلاسما و سرم قبل و بلافاصله بعد از تمرین‌های هوازی وجود نداشت (۱۸). در تحقیق Jungersten و همکاران، اختلاف معنی‌داری در سطح نیتریک اکساید در بین دوندگان مسافت طولانی و دانشجویانی که تمرین منظم نداشتند، مشاهده شد و همچنین، اختلاف سطح نیتریک اکساید قبل و بعد از تمرین، در دانشجویانی که تمرین منظم نداشتند، نسبت به دوندگان مسافت طولانی بیشتر بود (۱۹).

با بررسی مطالعات، به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی اثرات متفاوتی روی سطح نیتریک اکساید در بافت‌های بدن به جا می‌گذارد که این تفاوت می‌تواند ناشی از مدت، نوع، شدت تمرین و حتی نوع بافت باشد که در این جا پلاسما نماینده‌ی سلول‌های کل بدن بوده است. در این مطالعه، سطح نیتریک اکساید و سروتونین در گروه‌های

در معرض استرس صوتی، کاهش معنی‌داری نشان داد که ممکن است ناشی از افزایش استرس‌های اکسیداتیو باشد که با تولید محرک‌های الکترومغناطیسی ناشی از سر و صدای با شدت بالاتر از آستانه‌ی معمولی باشد.

بنا بر این، با توجه به وجود ترکیبات در عصاره گیاه گل سفید ختمی، احتمال می‌رود که این گیاه از طریق تأثیر بر گیرنده‌های بنزودیازپینی متصل به گیرنده‌های Gamma-aminobutyric acid-A (GABA-A) باعث بروز اثرات آرام‌بخش و ضد اضطرابی گردد. البته اثبات این امر، نیازمند جدا نمودن هر یک از مواد مؤثر گیاه و تحقیق اختصاصی با استخراج و شناسایی ساختمان شیمیایی هر یک از این مواد و نیز با استفاده از مدل حیوانی دیگری می‌باشد تا بتوان مکانیسم اثرات آرام‌بخشی و ضد اضطرابی آن را مشخص نمود. با ایجاد پل ارتباطی بین پژوهش‌ها و یافته‌های کنونی، معلوم می‌شود که مجاورت پیاپی با سر و صدا، می‌تواند به سلول‌های زنده آسیب برساند که ممکن است در برخی اعضای زنده مثل مغز به شدت دخالت کنند.

نتایج همچنین نشان می‌دهد که افزایش سر و صدای طولانی، ممکن است موجب بیماری شود. بنا بر این، شناسایی یک رابطه‌ی داروشناختی مناسب برای ممانعت از آثار زیان‌بار تنش حاصل از سر و صدا بایستی در رویکردی جامع مورد بررسی قرار گیرد تا دگرگونی‌هایی را که صدا در سیستم‌های فیزیولوژیک مختلف به وجود می‌آورد، کاهش یابد. از این رو، مکانیسم تأثیر مجاورت با سر وصدا بر سلامت عمومی، بسیار پیچیده و تعامل بین سیستم‌های فیزیولوژیک مختلف سهیم در مواجهه با سر و صدا و مکانیسم‌های مختلف تأثیر آن بر رفاه روانی، اجتماعی و سلامتی، اغلب اوقات انکار یا نادیده گرفته شده است. ورزش و به کارگیری داروهای گیاهی، راه‌های گریز از اثرات مخرب آن می‌باشند.

نتیجه‌گیری نهایی این که اختلالات رفتاری در موش‌های در معرض صدای ترافیک به تنهایی ایجاد و با مداخله‌ی تمرینات هوازی رفتارهای اضطرابی و شاخص‌های زیست‌شیمیایی خون (سروتونین و نیتریک اکساید) حیوان تغییر می‌یابد. به نظر می‌رسد که نقش مداخله‌ی ورزش هوازی به تنهایی و همراه با تزریق مقدار معینی از عصاره‌ی گل سفید ختمی، بر کاهش رفتارهای اضطرابی از جنبه‌ی شاخص‌های زیست‌شیمیایی خون کارآمد خواهد بود و این رویکرد، می‌تواند مبنایی برای مطالعات انسانی در بررسی‌های آتی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که در این مطالعه ما را یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Abu-Omar K, Rutten A, Robine JM. Self-rated health and physical activity in the European Union. Soz Praventivmed 2004; 49(4): 235-42.
2. Totzeck A, Unverzagt S, Bak M, Augst P, Diener HC, Gaul C. Aerobic endurance training versus relaxation training in patients with migraine (ARMIG): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2012; 13: 46.
3. Astrand PO, Rodahl K, Dahl H, Stromme SB. Textbook of work physiology: Physiological bases of exercise. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2003.
4. Bhui K, Fletcher A. Common mood and anxiety states: gender differences in the protective effect of physical activity. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2000; 35(1): 28-35.
5. Baptista S, Piloto N, Reis F, Teixeira-de-Lemos E, Garrido AP, Dias A, et al. Treadmill running and swimming imposes distinct cardiovascular physiological adaptations in the rat: focus on serotonergic and sympathetic nervous systems modulation. Acta Physiol Hung 2008; 95(4): 365-81.
6. Anderson E, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. Front Psychiatry 2013; 4: 27.
7. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. Prev Med 2003; 36(6): 698-703.
8. Haarasilta LM, Marttunen MJ, Kaprio JA, Aro HM. Correlates of depression in a representative nationwide sample of adolescents (15-19 years) and young adults (20-24 years). Eur J Public Health 2004; 14(3): 280-5.
9. Rimmele U, Zellweger BC, Marti B, Seiler R, Mohiyeddini C, Ehlert U, et al. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men. Psychoneuroendocrinology 2007; 32(6): 627-35.
10. Samson J, Sheeladevi R, Ravindran R, Senthilvelan M. Stress response in rat brain after different durations of noise exposure. Neurosci Res 2007; 57(1): 143-7.
11. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. Neurochem Int 2005; 46(8): 635-40.
12. Kjellberg A. Subjective, behavioral and psychophysiological effects of noise. Scand J Work Environ Health 1990; 16(Suppl 1): 29-38.
13. Cui B, Wu M, She X. Effects of chronic noise exposure on spatial learning and memory of rats in relation to neurotransmitters and NMDAR2B alteration in the hippocampus. J Occup Health 2009; 51(2): 152-8.
14. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay

between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. Neuroscience 2003; 122(3): 647-57.

15. Haider S, Naqvi F, Batool Z, Tabassum S, Perveen T, Saleem S, et al. Decreased hippocampal 5-HT and DA levels following sub-chronic exposure to noise stress: Impairment in both spatial and recognition memory in male rats. Sci Pharm 2012; 80(4): 1001-11.

16. Khazaei M, Moshayedi MA, Teimouri M, Aghili Sh, Montazeri S, Mehdipour R, et al. The effects of L-arginine (the precursor of nitric oxide) and L-NAME (nitric oxide synthase inhibitor) on coronary angiogenesis in normal rats. J Isfahan Med Sch 2011; 29(158): 1630-6. [In Persian].

17. Sofiabadi M, Sadeghipour HR, Shabanzadeh AR, Zarindast MR, Dehpour AR. Possible involvement of nitric oxide (NO) in anxiety-like behavior induced by female steroid hormones. Koomesh 2001; 2(3): 177-83. [In Persian].

18. Saygin o. Acute effect of speed exercise on nitric oxide (NO) level of footballers. Turk J Med Sci 2009; 39(3): 361-5.

19. Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A. Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. J Appl Physiol (1985) 1997; 82(3): 760-4.

20. Leung A, Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 1995.

21. Karnick CR. Pharmacopoeial standards of herbal plants. Delhi, India: Sri Satguru Publications; 1994.

22. Zargari A. Medicinal plants. Tehran, Iran: Tehran University Press; 1990. p. 106. [In Persian]

23. Mogharnasi M, Gaeini AA, Javadi E, Kordi MR, Ravasi AA, Sheikholeslami D. The effect of endurance training on inflammatory biomarkers and lipid profiles in wistar rats. World Journal of Sport Sciences 2009; 2(2): 82-8.

24. Ghanbari-Niaki A, Khabazian BM, Hossaini-Kakhak SA, Rahbarizadeh F, Hedayati M. Treadmill exercise enhances ABCA1 expression in rat liver. Biochem Biophys Res Commun 2007; 361(4): 841-6.

25. Mogharnasi M, Nasseh M. Relationship between loss of exercise consequences and risk of cardiovascular diseases after detraining. Zahedan J Res Med Sci 2011; 13(2): 20-5. [In Persian].

26. Babri S, Doosti M, Fatehi L, Salari AA. The effects of Scrophularia striata extract on anxiety anddepression behaviors in adult male mice. J Pharm Sci Tabriz Univ Med Sci 2012; 18(2): 133-40.

27. Rezayat M, Roohbakhsh A, Zarrindast MR, Massoudi R, Djahanguiri B. Cholecystokinin and GABA interaction in the dorsal hippocampus of rats in the elevated plus-maze test of anxiety. Physiology and Behavior 2005; 84(5): 775-82.

28. Bueno CH, Zangrossi H, Jr., Viana MB. The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests. Braz J Med Biol Res 2005; 38(11): 1697-701.

29. Yau SK, Lau BWM, Lee TMC, So KF. Differential behavioral outcome of anxiety tests in runner rats treated with corticosterone. J Neurosci Behav Health 2013; 5(1): 5-12.

30. Eser D, Romeo E, Baghai TC, di Michele F, Schule C, Pasini A, et al. Neuroactive steroids as modulators of depression and anxiety. Neuroscience 2006; 138(3): 1041-8.

31. Naqvi F, Haideri S, Perveen T, Haleem DJ. Sub-chronic exposure to noise affects locomotor activity and produces anxiogenic and depressive like behavior in rats. Pharmacol Rep 2012; 64: 64-9.

32. Walker DL, Miles LA, Davis M. Selective participation of the bed nucleus of the stria terminalis and CRF in sustained anxiety-like versus phasic fear-like responses. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33(8): 1291-308.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 18.09.2015

Accepted: 17.11.2015

Effects of Aerobic Training, Extract of Althaea kurdica and Noise Stress on the Anxiety-related Behaviors, Plasma Levels of Nitric Oxide and Serotonin in Wistar Male Rats

Amirhossien Karimi PhD[1], Farzad Nazem PhD[2], Akbar Sazvar MSc[3]

Original Article

Abstract

Background: Physical activity and medicinal plants have been used years for the treatment of different neuropsychological diseases such as anxiety. This study aimed to assess the effects of training, Althaea kurdica extract injection, and noise stress on the anxiety-related behaviors, plasma levels of nitric oxide and serotonin in Wistar male rats.

Methods: Thirty-five male rats were randomly divided into five groups of seven, noise, training + noise, extract + noise, training + noise + extract, and control groups. The aerobic training was performed 5 days per week, for a 60-day period. The noise stress included exposure to traffic noise 5 hours per day over a 60-day period (range: 95 ± 15 dB). The Althaea curdica extract (500 mg/kg of body weight) was injected intraperitoneally (IP) 30 minutes prior to the plus maze test. The control group was not exposed to any noise or exercise, and was kept away from the sources of stress; the rats were kept under the same conditions. At the end of the experiment, blood samples were collected and plasma nitric oxide (NO) and serotonin concentrations were determined with special kits for rat. For the statistical data analysis, ANOVA and Tukey post-hoc tests were used at the significant level of $P \leq 0.05$.

Findings: In the noise + training + extract group, the anxiety was less and nitric oxide and serotonin were more than that of the noise stress group compared with the control group ($P < 0.01$).

Conclusion: It seems that aerobic training and extract injections had eliminated the effect of noise stress, and apparently the effect of aerobic training was more significant than that of the extracts.

Keywords: Aerobic training, Noise stress, Althaea kurdica extract, Nitric oxide, Serotonin, Elevated plus maze test

Citation: Karimi A, Nazem F, Sazvar A. **Effects of Aerobic Training, Extract of Althaea kurdica and Noise Stress on the Anxiety-related Behaviors, Plasma Levels of Nitric Oxide and Serotonin in Wistar Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1843-50

1- Assistant Professor, Department of Physical Education, School of Education and Psychology, University of Sistan and Bluchestan, Zahedan, Iran
2- Associate Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Science, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, School of Literature and Humanities, Malayer University, Malayer, Iran
Corresponding Author: Amirhossien Karimi PhD, Email: amir.karimi@ped.usb.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۸/۲۷

بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

محمد علی حسن‌زاده[۱]، دکتر ناهید اسکندری[۲]، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی[۳]، دکتر رویا شرکت[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نقص ایمنی متغیر شایع (CVID یا Common variable immunodeficiency) مجموعه‌ای ناهمگون از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک است که با کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی (Hypogammaglobulinemia) حداقل در دو ایزوتایپ ایمونوگلوبولینی، نارسایی در پاسخ آنتی‌بادی در برابر عفونت یا واکسن و در نتیجه افزایش ابتلا به عفونت‌ها همراه است. این بیماری، ناشی از ناتوانی سلول‌های B در تمایز و تکثیر پس از تحریک توسط آنتی‌ژن است. هدف این مطالعه، بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع و افراد سالم بود.

روش‌ها: سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC یا Peripheral blood mononuclear cell) از خون هپارینه‌ی داوطلبین سالم و بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع با استفاده از فایکول جدا شدند. سپس، با روش فلوسایتومتری و با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد CD19، CD24 و CD38 مربوط به لنفوسیت‌های B و B گذرا مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج حاکی از تفاوت در نسبت سلول‌های B افراد سالم نسبت به افراد بیمار بود ($P < ۰/۰۰۱$)؛ اما نسبت سلول‌های B Transitional افراد سالم نسبت به افراد بیمار معنی‌دار نبود ($P = ۰/۲۶۷$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، علاوه بر بررسی سلول‌های B و B Transitional، جهت شناخت بیشتر جنبه‌های این بیماری، باید ژن‌های عامل بروز این بیماری را از لحاظ جهش ژنی بررسی کرد.

واژگان کلیدی: پلاسماسل، B-cell activating factor receptor (BAFF-R)، B Transitional، Peripheral blood mononuclear cell

ارجاع: علی حسن‌زاده محمد، اسکندری ناهید، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، شرکت رویا. **بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۵۶-۱۸۵۱

مقدمه

نقص ایمنی متغیر شایع (CVID یا Common variable immunodeficiency)، شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه بعد از کمبود انتخابی IgA است. CVID نشان دهنده‌ی یک گروه بزرگ ناهمگون از سندرم‌هایی است که با سطوح پایین سرمی IgG (Immunoglobulin G)، IgA (Immunoglobulin A) و یا IgM (Immunoglobulin M) مشخص می‌شوند. اختلال در پاسخ آنتی‌بادی در این بیماران، به هر دو آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و پروتئینی است (۱).

هیپوگاماگلوبولینمی این بیماران، در نتیجه‌ی ناتوانی سلول‌های B در تکثیر و تمایز پس از تحریک آنتی‌ژنی است. در این بیماران، میزان پلاسماسل و سلول‌های B خاطره به دلیل نقص‌های ژنتیکی خاصی در گیرنده‌های کمک محرک کاهش می‌یابد. بر خلاف آگاماگلوبینمی وابسته به جنس که یک بیماری نقص سلول B می‌باشد، در بیماری CVID، اختلالات سیگنالینگ سلول‌های T و نقص در تولید سایتوکاین هم گزارش شده است و این می‌تواند، شیوع بالای بیماری‌های خود ایمنی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی سلولی و مولکولی و گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، مرکز تحقیقات نقص ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر ناهید اسکندری
Email: neskandari@med.mui.ac.ir

لنفوپرولیفراتیو، گرانولوماتوز و یا اختلالات نئوپلاستیک و اختلالات روده در بیماران CVID را توضیح دهد. به دلیل پایین بودن سطح آنتی‌بادی، بیشتر بیماران دچار عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی چون سینوزیت، برونشیت و پنومونی می‌شوند (۲).

اکثر مکانیسم‌های ژنتیک که منجر به CVID می‌شوند تا به امروز ناشناخته مانده است. نقص در ژن‌های کد کننده‌ی کمک محرک القایی (ICOS یا Inducible T-cell costimulator)، فعال کننده‌ی غشایی و واکنش دهنده‌ی CAML (TACI)، CD19، پذیرنده‌ی عامل فعال کننده‌ی سلول B (B-cell activating factor receptor یا BAFFR)، CD81، CD20 و CD21 گزارش شده است (۳). بررسی و شناسایی این نقایص ژنی منجر به فرضیه‌ی جدیدی برای پاتوژنز CVID شده؛ با این حال، نقص ژنی حداکثر در ۱۰ درصد از بیماران شناسایی شده است. بنا بر این، نقص‌های ژنی فقط در موارد اندکی عامل ایجاد کننده‌ی CVID محسوب می‌شوند (۴).

پیشرفت و تکامل سلول‌های B بالغ، فرایندی پیچیده و هماهنگ با محصولات ژنی متفاوت است. ابرخانواده‌ی پذیرنده‌ی عامل نکروز دهنده‌ی تومور (Tumor necrosis factor receptor superfamily یا TNFRSF) نقش مهم و متنوعی در فعال شدن و آپوپتوز سلول‌های سیستم ایمنی دارند. مطالعات اخیر بر اهمیت BAFF (که BLyS، TALL-1، THANK و یا zTNF4 نیز نامیده می‌شود) تأکید کرده‌اند. BAFF به طور کلی توسط مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T ترشح می‌شود. افزودن BAFF به محیط کشت سلول‌های B، باعث تغییر کلاس از سلول‌های ترشح کننده‌ی IgM به سلول‌های ترشح کننده‌ی IgG می‌شود (۵).

BAFF به سه گیرنده‌ی فعال کننده‌ی غشایی و واکنش دهنده‌ی CAML (TACI)، پذیرنده‌ی عامل فعال کننده‌ی سلول B (BAFF-R) و نیز آنتی‌ژن بلوغ سلول (BCMA) متصل می‌شود. گر چه هر سه گیرنده به BAFF متصل می‌شوند، گیرنده‌ی BAFF نقش مهم‌تری برای بقای سلول B بالغ دارد و تنها گیرنده‌ی شناخته شده‌ی BAFF می‌باشد که بر سطح اکثر سلول‌های B بالغ قابل ردیابی است (۵).

پذیرنده‌ی BAFF نقش بنیادی در تبدیل سلول‌های گذرای (Transitional) نوع ۱ به سلول‌های گذرای نوع ۲ دارد و در نتیجه، برای تولید سلول‌های B بالغ در طحال اهمیت زیادی دارد؛ به طوری که در موش‌های فاقد BAFF و BAFFR، فقدان کامل سلول‌های B فولیکولار و سلول‌های B ناحیه‌ی حاشیه‌ای و متوقف شدن بلوغ سلول B در مرحله‌ی گذرای نوع ۱ دیده می‌شود (۶). این سلول‌های گذرای B نابالغ در طی بلوغ خود نشانگرهای CD19، CD24 و CD38 را بروز می‌دهند. با توجه به مطالعاتی که نقص ژنی در این بیماران را نقص در ژن BAFFR گزارش کرده‌اند و به دلیل نقش این ژن در تکامل و بلوغ سلول‌های B، دیده شده است که سلول‌های B این افراد در طی تکامل خود در مرحله‌ی گذر باقی می‌مانند و این امر حاکی از نقش مهم ژن BAFFR در بلوغ سلول‌های B می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی زیر مجموعه‌ای از سلول‌های B (Transitonal B cells) در این بیماران جهت شناخت و درک بهتر این بیماری بود.

روش‌ها

از ۱۵ بیمار مبتلا به CVID (۱۰ مرد و ۵ زن و با میانگین سنی ۱۹/۱۳ سال) مراجعه کننده به بخش دی‌کلینیک بیمارستان الزهرای (س) اصفهان و ۱۵ فرد سالم (۱۵ مرد با میانگین سنی ۲۶ سال) نمونه‌ی خون محیطی تهیه شد. برای تمامی بیماران معیارهای انجمن نقص ایمنی اروپا (European Society for Immunodeficiencies یا ESID) جهت تشخیص CVID در نظر گرفته شد. معیارهای ورود و خروج افراد مورد مطالعه مطابق جدول ۱ بود.

در ابتدا، مقدار ۱۰ سی‌سی خون وریدی با سرنگ هپارینه شده از افراد گروه‌های مورد و شاهد گرفته شد و در حداقل زمان ممکن پس از نمونه‌گیری، برای جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC یا Peripheral blood mononuclear cell) مورد استفاده قرار گرفت.

جهت جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی، از روش جداسازی بر روی فایکول استفاده شد؛ بدین صورت که نمونه‌ی خون رقیق شده با PBS (Phosphate-buffered saline) به آرامی بر روی فایکول منتقل و به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد (ترمز سانتریفیوژ باید خاموش باشد). پس از اتمام سانتریفیوژ، لایه‌ی سلول‌های تک هسته‌ای که به صورت یک لایه‌ی سفید رنگ و نازک بین پلاسما و فایکول قرار داشت، به کمک پی‌پت پاستور استریل به طور کامل جمع‌آوری شد. سپس، PBMCها دو بار با محلول PBS شستشو شدند و در پایان ۱ میلی‌لیتر از PBS به ته‌نشین لوله اضافه شد و به صورت سوسپانسیون در آمد.

آن‌گاه، ۵ میکرولیتر از آنتی‌بادی‌های Anti-CD19-FITC (Exbio)، Anti-CD24-PE (Exbio) و Anti-CD38-PerCP (Exbio) به ۱۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون سلولی اضافه گردید و نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در محیط تاریک قرار داده شد. نمونه‌ها پس از انکوباسیون یک بار با بافر PBS شستشو داده شد و در پایان، تمام نمونه‌ها به وسیله‌ی دستگاه فلوسایتومتری (B&D) گروه ایمنی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی آنالیز شدند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه‌ی گروه‌های شاهد و مورد انجام شد و $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱. معیارهای ورود و خروج افراد مورد مطالعه

	معیار ورود	معیار خروج
افراد بیمار	شروع نقص ایمنی بعد از ۴ سالگی کاهش محسوس در سطح IgG (Immunoglobulin G) (حداقل ۲ SD در زیر میانگین سن بیمار) و کاهش در حداقل یکی از رده‌های ایمونوگلوبولین IgM (Immunoglobulin M) و IgA (Immunoglobulin A) فقدان ایزوهماگلوتینین و یا پاسخ ضعیف به واکسن کنار گذاشتن افراد مبتلا به هایپوگاماگلوبولینمی	استفاده از هر گونه داروی سرکوب‌گر ایمنی و یا تزریق ایمونوگلوبولین به صورت وریدی (IV یا Intravenous) و یا SC (Subcutaneous)، ۳ تا ۴ هفته پیش از نمونه‌گیری و ابتلا به عفونت آشکار حداکثر تا ۳ هفته پیش از نمونه‌گیری
افراد سالم	عدم سابقه‌ی عفونت‌های تنفسی یا گوارشی مکرر و بیماری‌های نقص ایمنی	

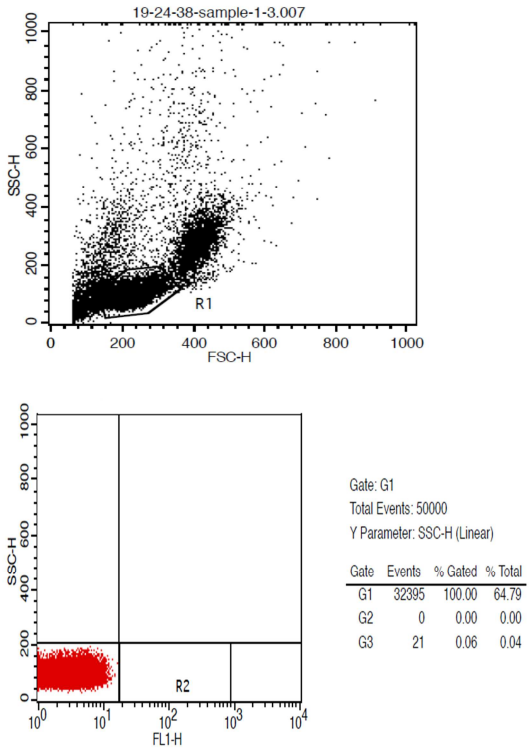
یافته‌ها

تشخیص بیشتر انواع شایع بیماری‌های نقص ایمنی مانند IgAD (Immunoglobulin A deficiency)، CVID و Bruton بر اساس معیارهای بالینی می‌باشد. در صورتی که امروزه بررسی زیر گروه‌های سلول B نیز در تشخیص بهتر این بیماری‌ها از جمله CVID حایز اهمیت می‌باشد. از جمله‌ی این زیر گروه‌ها، سلول‌های B Transitional (گذرا) می‌باشند که با فنوتیپ سلولی $CD24^{high}$ $CD38^{high}$ مشخص می‌شوند. بدین منظور، در این مطالعه فراوانی این سلول‌ها با استفاده از روش فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب که ابتدا از هر داده یک نمودار نقطه‌ای (Dot plot) بر اساس نور پراکنده به جلو (FSC یا Forward scatter) و نور پراکنده به جانب (SSC یا Side scatter) گرفته شد و سپس جمعیت لنفوسیتی Gate گردید (R۱) و نمودار نقطه‌ای دیگری بر اساس FSC و FITC (FL۱) با این Gate گرفته شد (شکل ۱).

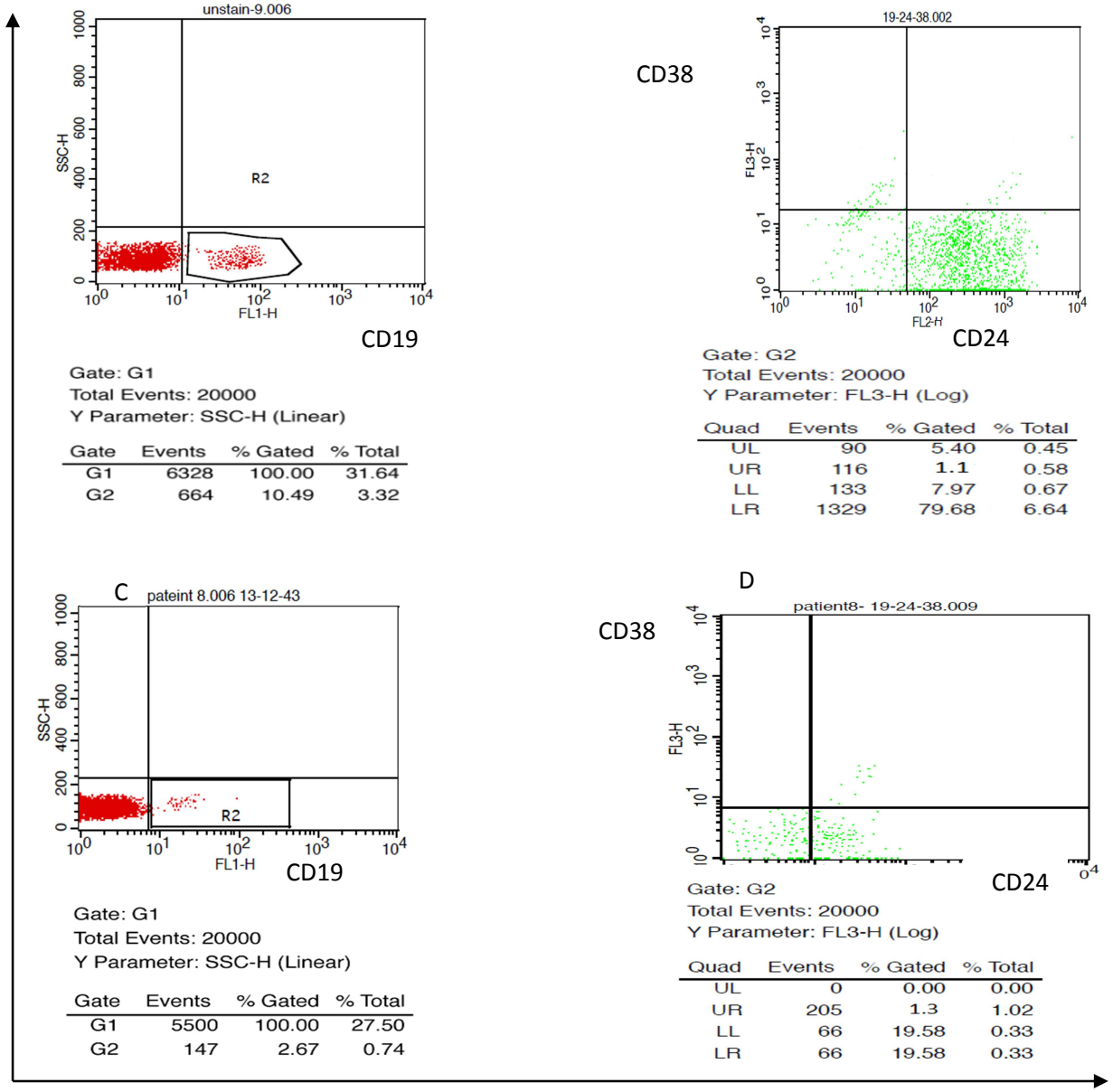
میانگین درصد سلول‌های B و B Transitional در خون محیطی گروه‌های شاهد و مورد محاسبه شد. درصد متوسط سلول‌های B خون محیطی در گروه شاهد (۳/۳۶ ± ۱۰/۴۳) نسبت به گروه مورد (۱/۵۰ ± ۲/۸۵) تفاوت معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۰۱$). در صورتی که درصد متوسط سلول‌های B Transitional در گروه شاهد (۰/۳۸ ± ۱/۰۰) نسبت به گروه مورد (۰/۴۵ ± ۱/۱۳) تفاوت معنی‌داری نداشت ($P < ۰/۲۶۰$) (شکل ۲).

بحث

هدف این مطالعه بررسی فراوانی لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های B گذرای خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر رایج و افراد سالم بود. نارسایی ایمنی متغیر شایع، مجموعه‌ای ناهمگون از ناهنجاری‌ها است که با کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها، نارسایی در پاسخ آنتی‌بادی به عفونت‌ها یا واکسن‌ها و افزایش بروز عفونت‌ها شناخته می‌شود. مشکل این بیماران، در ناتوانی سلول‌های B در تمایز و تکثیر آن‌ها پس از تحریک آنتی‌ژنی می‌باشد. در این بیماران، میزان پلاسماسل و سلول‌های خاطره‌ای B به دلیل نقص‌های ژنتیکی خاصی در گیرنده‌های کمک محرک آن‌ها، کاهش می‌یابد (۷).



شکل ۱. A) لنفوسیت‌ها در نور پراکنده به جلو (FSC یا Forward scatter) و نور پراکنده به جانب (SSC یا Side scatter) به صورت Gate شده. B) جمعیت سلولی ایزوتیپ شاهد بر اساس R۱ Gate.



شکل ۲. تجزیه و تحلیل فلوسیتومتری سلول B و B Transitional در گروه‌های شاهد و مورد

A) درصد متوسط سلول‌های B در گروه شاهد، B) درصد متوسط سلول‌های B Transitional در گروه شاهد، C) درصد متوسط سلول‌های B در گروه مورد، D) درصد متوسط سلول‌های B Transitional در گروه مورد

نقص اصلی بیماری CVID، شکست در بلوغ و تمایز سلول‌های B به سلول‌های تولید کننده‌ی آنتی‌بادی می‌باشد. برای این بیماری از لحاظ ژنتیک چندین نقص ژنی از قبیل TACI، ICOS، CD19، CD81 و BAFFR گزارش شده است. تکامل سلول‌های B بالغ، یک فرایند پیچیده‌ی هماهنگ شده با محصولات ژنی متفاوت است. از میان این ژن‌ها، ژن BAFFR نقش مهمی در فرایند بلوغ و تمایز سلول‌های B بازی می‌کند.

تعداد کل سلول‌های B در بیشتر بیماران CVID، در محدوده‌ی پایین‌تری از سطح طبیعی قرار دارد. در ۱۰ درصد از بیماران CVID، تعداد سلول‌های B کم و یا حتی صفر است (۸). در توافق نسبی با این داده‌ها، نتایج حاصل از فلوسیتومتری در مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که در بیماران CVID در مقایسه با گروه شاهد، درصد لنفوسیت‌های B به طور معنی‌داری در سطح پایین‌تری قرار دارند. از طرفی، برخی از بیماران CVID افزایش درصد سلول‌های B را نشان می‌دهند، که این با نفوذ لنفوسیت های پلی‌کلونال و خود ایمنی همراه است (۹).

همچنین، بر اساس مطالعات انجام شده، تعداد مطلق از همه‌ی زیر مجموعه‌های سلول B در افراد CVID کاهش نشان می‌دهند. مطالعه‌ی زیرجمعیت‌های لنفوسیتی (Subpopulations) یک ابزار مهم در تشخیص بیماری های ایمنی و خون است. هنگامی که تعداد مطلق زیرجمعیت‌های لنفوسیتی خارج از محدوده‌ی مرجع از پیش تعیین شده قرار می‌گیرد، ممکن است نشان دهنده‌ی بیماری باشد. زیرجمعیت‌های لنفوسیتی نیز به طور فزاینده‌ای برای طبقه‌بندی بیماران مبتلا به CVID به زیرگروه‌های با پیش‌آگهی بالینی مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد.

به همین منظور، در این مطالعه زیرمجموعه‌ای از سلول‌های B به نام سلول‌های B گذرا مورد بررسی قرار گرفتند. درصد سلول‌های B گذرا در افراد مورد نسبت به افراد شاهد کاهش داشت، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. از طرفی، همان‌طور که گفته شد، از لحاظ ژنتیک، یکی از ژن‌های دخیل در بروز این بیماری، ژن BAFFR است که با جهش در این ژن، بلوغ سلول‌های B در مرحله‌ی گذرا (Transitional) باقی می‌ماند و سلول B بالغ تولید نمی‌شود. بنا بر این، پیشنهاد می‌شود جهت شناخت بهتر این بیماری جهش ژن BAFFR نیز بررسی شود. شناسایی روابط متقابل بین نقص ژنتیکی، اختلالات ایمونولوژیک و فنوتیپ بالینی، درک ما را از پاتوژنز این بیماری بهبود می‌بخشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد محمدعلی حسن‌زاده به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۲۲۴۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از تمامی افرادی که در اجرای این تحقیق یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? Adv Immunol 2011; 111: 47-107.
2. Mouillot G, Carmagnat M, Gerard L, Garnier JL, Fieschi C, Vince N, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. J Clin Immunol 2010; 30(5): 746-55.
3. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. Lancet 2008; 372(9637): 489-502.
4. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. Clin Exp Immunol 2007; 149(3): 401-9.
5. Losi CG, Silini A, Fiorini C, Soresina A, Meini A, Ferrari S, et al. Mutational analysis of human BAFF receptor TNFRSF13C (BAFF-R) in patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2005; 25(5): 496-502.
6. Sims GP, Ettinger R, Shirota Y, Yarboro CH, Illei GG, Lipsky PE. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. Blood 2005; 105(11): 4390-8.
7. Kopecky O, Lukesova S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. Int J Immunogenet 2007; 34(4): 225-9.
8. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. J Clin Immunol 2003; 23(5): 385-400.
9. Schatorje EJ, Gemen EF, Driessen GJ, Leuvenink J, van Hout RW, van der Burg M, et al. Age-matched reference values for B-lymphocyte subpopulations and CVID classifications in children. Scand J Immunol 2011; 74(5): 502-10.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 10.09.2015

Accepted: 18.11.2015

Investigating the Frequency of the Peripheral Blood B and Transitional B Cells in the Patients with Common Variable Immunodeficiency

Mohammad Alihassanzadeh[1], Nahid Eskandari PhD[2], Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD[3], Roya Sherkat MD[4]

Original Article

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogeneous set of immunological abnormalities including decreased serum levels of antibodies (hypogammaglobolinemia), at least for two isotopes of immunoglobulin, and impaired antibody response to infection or vaccination. Thus, it is associated with increased susceptibility to infections. This study aimed to investigate the frequency of B cells in the patients with CVID in Isfahan city, Iran.

Methods: Blood samples were collected from the patients with substitutive immunoglobulin (Ig) therapy before immunoglobulin infusion. Then, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated via Ficoll-Hypaque density centrifugation. Flow cytometry method was employed to determine the frequency and phenotype of the B and transitional B cells using the antibodies of CD19-FITC (Exebio), CD24-PE (Exebio), and CD38 PE (BD Exebio).

Findings: There was significant difference in the proportion of the peripheral blood B cells in the patients with CVID, compared to the healthy subjects ($P < 0.001$). But, there was insignificant difference in the proportion of the transitional B cells in the patients, compared to the healthy subjects ($P = 0.267$).

Conclusion: The results show that there is insignificant difference in the proportion of the transitional B cells in the patients with CVID, compared to control group. However, more studies should be carried out concerning mutation in the involved genes to understand more aspects of this disease.

Keywords: Plasma cell, BAFF-R, B Transitional, Peripheral blood mononuclear cells (PBMC)

Citation: Alihassanzadeh M, Eskandari N, Ganjalikhani-Hakemi M, Sherkat R. **Investigating the Frequency of the Peripheral Blood B and Transitional B Cells in the Patients with Common Variable Immunodeficiency.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1851-6

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Cellular and Molecular Immunology Research Center AND Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nahid Eskandari PhD, Email: neskandari@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۲

یافته‌های گرافی قفسه‌ی صدری در اپیدمی پنومونی آدنوویروسی در زندان دستگرد اصفهان، پاییز ۱۳۹۰

دکتر علیرضا امامی نائینی[۱]، دکتر بهروز عطایی[۱]، مجید یاران[۲]، زری نخودیان[۳]، پریسا شعاعی[۳]، دکتر دانا دانشمند[۴]، دکتر رضا فدایی نوبری[۵]، دکتر عباسعلی جوادی[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آدنوویروس‌های انسانی قادر به ایجاد طیف وسیعی از سندروم‌های بالینی مانند عفونت‌های تنفسی، بیماری‌های چشمی، گاستروآنتریت‌ها و عفونت مثانه هستند. اگرچه پنومونی آدنوویروسی بیشتر در نوزادان مشکل‌آفرین می‌باشد، اما چندین اپیدمی عفونت حاد تنفسی در سربازخانه‌ها مشاهده شده است. در این مطالعه علاوه بر گزارش وقوع اپیدمی در جمعیتی از زندانیان اصفهان، علایم بالینی و یافته‌های رادیولوژیک بیماران نیز گزارش گردید.

روش‌ها: در یک بررسی مقطعی در پاییز سال ۱۳۹۰ و در فاصله‌ی زمانی دو ماهه، تمام بیماران زندانی که علایم تنفسی حاد و شدید داشتند و به اورژانس بیمارستان الزهرای (س) اصفهان مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تشخیص عامل اتیولوژیک، پانل تشخیص متنوعی از جمله روش مولکولی استفاده شد.

یافته‌ها: از ۲۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۱ نفر PCR (Polymerase chain reaction) مثبت برای آدنوویروس داشتند. سایر آزمایش‌ها از نظر اسمیر گرم مایع و کشت و رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen منفی گزارش شد. یافته‌ی رادیولوژیک شایع به صورت ارتشاح بینابینی دوطرفه مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: آدنوویروس یکی از عوامل مهم عفونت تنفسی در جمعیت‌های بسته مانند سربازخانه‌ها و زندان‌ها می‌باشد. یافته‌های رادیولوژیک اختصاصی نیستند. روش مولکولی در تشخیص زودرس بیماری بسیار ارزشمند می‌باشد.

واژگان کلیدی: آدنوویروس، زندان، عفونت تنفسی، گرافی قفسه‌ی صدری، اصفهان (ایران)

ارجاع: امامی نائینی علیرضا، عطایی بهروز، یاران مجید، نخودیان زری، شعاعی پریسا، دانشمند دانا، فدایی نوبری رضا، جوادی عباسعلی. **یافته‌های گرافی قفسه‌ی صدری در اپیدمی پنومونی آدنوویروسی در زندان اصفهان، پاییز ۱۳۹۰.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۶۱-۱۸۵۷

مقدمه

آدنوویروس یک DNA ویروس از خانواده‌ی آدنوویریده است و از جمله علل شایع بیماری حاد تب‌دار و عفونت حاد ریوی در کودکان به شمار می‌رود که اغلب خودمحدود شونده می‌باشد (۱). عفونت شدید مانند پنومونی، در نوزادان (۲) و در افراد بالغ دارای نقص سیستم ایمنی مانند کسانی که پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان دریافت کرده‌اند یا بیماران دارای ویروس نقص ایمنی انسانی (۳) اتفاق می‌افتد. همه‌گیری‌های بیماری حاد تنفسی شامل پنومونی، درکمپ‌های نظامی مشاهده شده است که به ندرت کشنده می‌باشد (۶-۴). همه‌گیری‌هایی از عفونت آدنوویروسی در مراکز نگهداری و بخش‌های بیمارستانی همراه با مواردی از پنومونی کشنده گزارش شده (۷)، اما پنومونی آدنوویروسی کسب شده از اجتماع در افراد بالغ دارای سیستم ایمنی سالم، به ندرت ثبت شده است.

یافته‌های گرافی قفسه‌ی صدری در مبتلایان به پنومونی آدنوویروسی متفاوت است (۱۰-۸). این یافته‌ها می‌تواند به صورت کدورت لوبار یا ارتشاح بینابینی یک‌طرفه یا دوطرفه و حتی فقط پلورال افیوژن باشد. مواردی از پنومونی آدنوویروسی با گرافی طبیعی نیز گزارش شده است. با توجه به این‌که این یافته‌ها اختصاصی

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- مسؤول آزمایشگاه، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز بهداشت استان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- استاد، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر دانا دانشمند
Email: daneshmand.dana@gmail.com

نمی‌باشند و در انواع عفونت‌های باکتریال، مایکوباکتریال، قارچی و یا ویروسی مشاهده می‌شوند، قرار دادن آدنوویروس در تشخیص افتراقی بیمارانی که با تب و علایم تحتانی تنفسی مراجعه می‌نمایند وگرافی آن‌ها به یکی از صورت‌های فوق می‌باشد (به خصوص آن‌هایی که به درمان‌های معمول جواب نداده‌اند)، ارزشمند است.

با توجه به این که تا کنون درمان قطعی برای پنومونی آدنوویروسی وجود ندارد، اهمیت تشخیص آن، در تعیین پیش‌آگهی و جلوگیری از انتقال به دیگران است. ضمن این که چنین مطالعاتی می‌تواند جهت یافتن درمان ضد ویروسی مناسب، مبنای تحقیقات بعدی قرار گیرد. این مطالعه به بررسی تغییرات گرافی قفسه‌ی صدری در موارد قطعی پنومونی آدنوویروسی در همه‌گیری زندان اصفهان پرداخت. همچنین، علایم کلینیکی وآزمایشگاهی همراه که می‌تواند مطرح کننده‌ی پنومونی آدنوویروسی باشد، ارزیابی گردید. طبق اطلاعات به دست آمده، تا زمان انجام این بررسی، مطالعه‌ی دیگری در کشور در این زمینه انجام نشده بود.

روش‌ها

در پاییز سال ۱۳۹۰، ۴۰ نفر از زندانیان زندان اصفهان که با علایم تنفسی به درمانگاه زندان مراجعه کرده بودند، طی دو ماه به اورژانس بیمارستان الزهرای (س) اصفهان اعزام شدند. این ۴۰ نفر از ابتدا علایم شدید داشتند که با توجه به نیاز به مراقبت بیشتر، به بیمارستان اعزام شده بودند یا به درمان سرپایی و یا بستری در نقاهتگاه زندان پاسخ نداده بودند و به مرکز بیمارستانی ارجاع شدند. درمان خارج بیمارستانی بنا به تشخیص پزشک، شامل درمان نگهدارنده با یا بدون آنتی‌بیوتیک بود. از ۴۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا (س)، ۱۷ بیمار به درمان آنتی‌بیوتیک که بنا به شرایط بیمار توسط متخصصان عفونی تجویز شده بود، جواب دادند، اما ۲۳ نفر از بیماران بهبود نیافتند. تمام این ۲۳ نفر، دارای کشت خون، اسمیر و کشت خلط منفی بودند و برای تمام آن‌ها، لاواژ برونکوآلوئولار انجام گرفت.

نمونه‌های اخذ شده برای انجام آزمایش‌های اسمیر و کشت باکتری و قارچ، اسمیر و کشت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، PCR (Polymerase chain reaction) جهت ویروس‌های سنسیشیال تنفسی، آنفولانزای نوع A، آدنوویروس و پنوموسیستیس کارینی، به آزمایشگاه مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری اصفهان ارسال شد.

تمام نمونه‌ها از نظر آنتی‌بادی ضد ویروس نقص سیستم ایمنی انسانی بررسی شدند که منفی بود. با توجه به این‌که PCR برای آدنویروس در ۲۱ نفر از ۲۳ نفر مثبت بود و آن‌ها هیچ یافته‌ی مثبت دیگری در نمونه‌ی ارسالی از لاواژ برونکوآلوئولار نداشتند، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی وگرمسیری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با بررسی گرافی‌ها و مدارک این بیماران، مطالعه‌ای به روش سرشماری نمونه‌های موجود، جهت بررسی تغییرات گرافی در پنومونی آدنوویروسی در زندان اصفهان طراحی نمود. طرح تحقیقاتی به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید.

یافته‌ها

از ۲۳ بیمار که تحت لاواژ برونکوآلوئولار قرار گرفتند، ۲۱ نفر PCR مثبت برای آدنوویروس و دو نفر PCR مثبت برای آنفولانزای نوع A داشتند. سایر بررسی‌ها شامل میکروب‌ها، قارچ‌ها، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و سایر ویروس‌ها در تمام نمونه‌ها منفی بود. همه‌ی بیماران دارای PCR مثبت آدنوویروس، مرد بودند و سن متوسط آن‌ها ۴۰ سال بود (بین ۱۸ تا ۶۰ سال). هیچ کدام از نمونه‌ها، بیماری زمینه‌ای جدی نداشتند.

جدول ۱ خصوصیات رادیولوژیک، فراوانی علایم مختلف بالینی، انواع یافته‌های معاینه فیزیکی، علایم آزمایشگاهی و سیر کلینیکی و نتیجه نمونه‌های مطالعه را نشان می‌دهد.

گرافی قفسه‌ی صدری در بدو ورود در ۱۹ نفر (۹۰/۵ درصد) از بیماران غیرطبیعی بود. شایع‌ترین یافته در این بیماران، ارتشاح دو طرفه‌ی بینابینی بود که در ۵۷/۱ درصد یافت شد. ۲۳/۸ درصد ضایعه‌ی لوبار داشتند و ۹/۵ درصد هم دارای گرافی طبیعی بودند. در ۴/۸ درصد پلورال افیوژن و در ۴/۸ درصد هم ارتشاح بینابینی یک‌طرفه مشاهده شد.

میانگین مدت وجود علایم قبل از پذیرش ۵ روز بود. شایع‌ترین علامت بالینی، تب (۹۰/۵ درصد) و بعد از آن سرفه (۸۰/۹ درصد) و شایع‌ترین یافته‌ی معاینه‌ی فیزیکی، سمع غیرطبیعی ریه (۹۰/۵ درصد) بود. متوسط تعداد گلبول‌های سفید در زمان ورود به بیمارستان ۷۷۰۰ (بین ۲۸۰۰۰–۳۹۰۰) به دست آمد و نوتروفیلی هم تا حدودی شایع (۳۳/۳ درصد) بود.

نیاز به انتوباسیون و تنفس مکانیکی در ۶۶/۷ درصد بیماران ایجاد شد و به طور متوسط ۱/۵ روز بعد از پذیرش اتفاق افتاد. هیچ یک از بیماران فوت نکردند. متوسط زمان بستری در بیمارستان نیز ۲۱ روز بود.

بحث

یافته‌های رادیولوژیک مطالعه‌ی حاضر شامل، ارتشاح بینابینی دوطرفه، کدورت لوبار، گرافی طبیعی، پلورال افیوژن و ارتشاح بینابینی یک‌طرفه بود که بیشتر آن‌ها در پنومونی اولیه‌ی آنفولانزا هم مشاهده می‌شود (۱۳–۱۱). همچنین، کدورت لوبار که در یک چهارم (۵ نفر) بیماران وجود داشت، یافته‌ی شایع گرافی پنومونی باکتریال می‌باشد.

جدول ۱. خصوصیات رادیولوژیک، علایم بالینی، یافته‌های معاینه‌ی فیزیکی، علایم آزمایشگاهی و سیر کلینیکی و نتیجه‌ی ۲۱ بیمار مورد مطالعه

	یافته‌ها	تعداد (درصد)
خصوصیات رادیولوژیک	ارتشاح بینابینی دوطرفه	۱۲ (۵۷/۱)
	کدورت لوبار	۵ (۲۳/۸)
	طبیعی	۲ (۹/۵)
	ارتشاح بینابینی یک‌طرفه	۱ (۴/۸)
	پلورال افیوژن	۱ (۴/۸)
علایم بالینی	تب	۱۹ (۹۰/۵)
	سرفه	۱۷ (۸۰/۹)
	تنگی نفس	۱۵ (۷۱/۴)
	بدن درد	۱۱ (۵۲/۴)
	گلودرد	۶ (۲۸/۶)
	دل‌درد	۳ (۱۴/۳)
	اسهال	۲ (۹/۵)
یافته‌های معاینه‌ی فیزیکی	سمع غیر طبیعی	۱۹ (۹۰/۵)
	درجه‌ی حرارت بالای ۳۸ درجه‌ی سانتی گراد	۱۷ (۸۰/۹)
	هایپوکسی	۱۶ (۷۶/۲)
	فارنژیت	۴ (۱۹/۰)
	کونژونکتویت	۴ (۱۹/۰)
	راش	۱ (۴/۸)
علایم آزمایشگاهی	متوسط تعداد گلبول‌های سفید (بین ۲۸۰۰۰-۳۹۰۰)	۷۷۰۰
	نوتروفیلی (بیش از ۷۰۰۰)	۷ (۳۳/۳)
	لنفوپنی (زیر ۱۰۰۰)	۱۱ (۵۲/۴)
	ترومبوسیتوپنی (زیر ۱۵۰۰۰۰)	۴ (۱۹/۰)
	افزایش ترانس‌آمینازها	۶ (۲۸/۶)
	افزایش CPK	۶ (۲۸/۶)
سیر کلینیکی و نتیجه	نیاز به انتوباسیون	۱۴ (۶۶/۷)
	متوسط زمان انجام انتوباسیون پس از ورود (بین ۸-۰/۲۵روز)	۱/۵
	متوسط تعداد روز بستری (بین ۱۲۳-۳روز)	۲۱
	فوت	۰ (۰/۰)

CPK: Creatine phosphokinase

در پژوهش Klinger و همکاران، مواردی از پنومونی آدنوویروسی در یک مرکز مراقبت معلولان ذهنی گزارش گردید که شایع‌ترین یافته‌ی گرافی، کدورت لوبار (۶۰/۰ درصد) و پس از آن، ارتشاح بینابینی دوطرفه (۳۰/۰ درصد) و پلورال افیوژن (۱۰/۰ درصد) بود (۷). تفاوت یافته‌های مطالعه‌ی Klinger و همکاران (۷) با تحقیق حاضر می‌تواند به علت میانگین سنی بالاتر نمونه‌های مطالعه‌ی آنان و همچنین، بیماری‌های متعدد زمینه‌ای از جمله نقص ایمنی باشد.

Clark و همکاران یک مورد پنومونی آدنوویروسی با گرافی قفسه‌ی صدری طبیعی را گزارش نمودند و هم‌زمان ۲۰ مورد پنومونی آدنوویروسی نیز از مطالعات مختلف جمع‌آوری کردند. شایع‌ترین یافته‌ی گرافی، ارتشاح بینابینی دوطرفه (۶۰/۰ درصد) و پس از آن پنومونی لوبار (۲۵/۰ درصد) بود (۱۴). Hakim و Tleyjeh نیز مواردی از پنومونی آدنوویروسی را جمع‌آوری و بیماران را از بین مهاجران، سربازان و

کارکنان بهداشتی انتخاب نمودند. شایع‌ترین یافته‌ی آنان، ارتشاح بینابینی دوطرفه بود (۱۵). نتایج مطالعات Clark و همکاران (۱۴) و Hakim و Tleyjeh (۱۵) با نتایج بررسی حاضر مشابهت داشت.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که پنومونی آدنوویروسی در افراد دارای ایمنی سالم، می‌تواند به صورت یک عفونت تنفسی تحتانی غیر اختصاصی و تب‌دار تظاهر کند که یافته‌های گرافی و آزمایشگاهی، بر یک عفونت ویروسی و یا حتی باکتریال دلالت دارد. این بیماری ممکن است به سرعت به سمت نارسایی تنفسی پیشرفت کند که اغلب به تهویه‌ی مکانیکی نیاز می‌گردد. از PCR مایع لاواژ برونکوآلوئولار می‌توان به عنوان روش تشخیص موارد پنومونی اکتسابی از جامعه که به درمان‌های آنتی‌میکروبیال پاسخ نداده‌اند، استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی کسانی که در این پژوهش همکاری نمودند سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ, Jeffries BC, Arrobio JO, Rindge B, et al. Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. Am J Epidemiol 1969; 90(6): 484-500.
2. Abzug MJ, Levin MJ. Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature. Pediatrics 1991; 87(6): 890-6.
3. Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. Am J Med 1997; 102(3A): 71-4.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Two fatal cases of adenovirus-related illness in previously healthy young adults--Illinois, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50(26): 553-5.
5. Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, Cersovsky SB, Polyak CS, Mitchell-Raymundo F, et al. Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. Clin Infect Dis 2002; 35(7): 808-18.
6. Sanchez JL, Binn LN, Innis BL, Reynolds RD, Lee T, Mitchell-Raymundo F, et al. Epidemic of adenovirus-induced respiratory illness among US military recruits: epidemiologic and immunologic risk factors in healthy, young adults. J Med Virol 2001; 65(4): 710-8.
7. Klinger JR, Sanchez MP, Curtin LA, Durkin M, Matyas B. Multiple cases of life-threatening adenovirus pneumonia in a mental health care center. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(2): 645-9.
8. Leers WD, Sarin MK, Kasupski GJ. Lobar pneumonia associated with adenovirus type 7. Can Med Assoc J 1981; 125(9): 1003-4.
9. Pearson RD, Hall WJ, Menegus MA, Douglas RG, Jr. Diffuse pneumonitis due to adenovirus type 21 in a civilian. Chest 1980; 78(1): 107-9.
10. Chong S, Lee KS, Kim TS, Chung MJ, Chung MP, Han J. Adenovirus pneumonia in adults: radiographic and high-resolution CT findings in five patients. AJR Am J Roentgenol 2006; 186(5): 1288-93.
11. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. AJR Am J Roentgenol 2009; 193(6): 1488-93.
12. Busi RE, Schinina V, Ferraro F, Rovighi L, Cristoforo M, Chiappetta D, et al. Radiological findings of pneumonia in patients with swine-origin influenza A virus (H1N1). Radiol Med 2010; 115(4): 507-15.
13. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. Radiographics 2002; 22(Spec No): S137-S149.
14. Clark TW, Fleet DH, Wiselka MJ. Severe community-acquired adenovirus pneumonia in an immunocompetent 44-year-old woman: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2011; 5: 259.
15. Hakim FA, Tleyjeh IM. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27(2): 153-8.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 30.09.2015

Accepted: 23.11.2015

Clinical Manifestations and Radiologic Findings in Adenovirus Respiratory Outbreak in Isfahan Dastgerd Prison, Iran, 2012

Alireza Emami-Naeini MD[1], Behrouz Ataei MD[1], Majid Yaran MD[2], Zari Nokhodian MSc[3], Paraisa Shoaei MSc[3], Dana Daneshmand MD[4], Reza Fadaei-Nobari MD[5], Abbasali Javadi MD[6]

Original Article

Abstract

Background: Human adenoviruses can cause a wide spectrum of infections including respiratory and ocular disease, gastroenteritis and cystitis. Although adenovirus respiratory infection occurs in children and neonates but several outbreaks of acute respiratory disease (ARD) are documented in military recruits.

Methods: In a cross-sectional survey in autumn 2012, all prisoner patients with acute lower respiratory disease referred to Emergency room of Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, were enrolled in this study. For diagnosis of the etiology, a panel of different tests was used including PCR (polymerase chain reaction) for respiratory pathogens.

Findings: From 23 cases, 21 were positive for adenovirus types in PCR assay of brochoalveolar lavage (BAL). All other Microbiologic tests including Gram staining, culture, and Ziehl-Neelsen staining were negative. The most prevalent radiologic finding in chest X-ray was bilateral interstitial infiltration.

Conclusion: Acute respiratory infection by adenovirus may be a cause in respiratory outbreaks in closed environments like prisons and military recruits. PCR is a valuable diagnostic method for early and accurate diagnosis.

Keywords: Adenovirus prison, Respiratory infection, Chest X-ray, Iran

Citation: Emami Naeini A, Ataei B, Yaran M, Nokhodian Z, Shoaei P, Daneshmand D, et al. **Clinical Manifestations and Radiologic Findings in Adenovirus Respiratory Outbreak in Isfahan Dastgerd Prison, Iran, 2012.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1857-61

1- Associate Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Technical Manager, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- PhD Student, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Specialist in Infections Diseases, Hospital Infections Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Specialist in Infections Diseases, Isfahan Province Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6- Professor, Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Dana Daneshmand MD, Email: daneshmand.dana@gmail.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۴
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۵

تأثیر پیاسکلیدین بر القای کندروژنز از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسان در داربست فیبرین

مجتبی اسماعیلی[۱]، دکتر بتول هاشمی بنی[۲]، دکتر علی والیانی[۳]، دکتر نوشین امیرپور[۳]، بابک پورملاعباسی[۴]، محمد کاظمی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آسیب‌های بافت غضروف یکی از مشکلات موجود در کلینیک است و روش‌های درمانی رایج منجر به ترمیم کامل آسیب‌ها نمی‌شود. از این رو، مهندسی بافت در این جهت مورد توجه است. در مهندسی بافت از مواد زیستی، عوامل رشد و سلول مناسب استفاده می‌شود. از آن جایی که عوامل رشد مانند TGF-β (Transforming growth factor beta) منجر به هایپرتروفه شدن بافت غضروف تهیه شده می‌گردد، دستیابی به عوامل القا کننده‌ی مناسب‌تر ضرورت دارد. مطالعات نشان داده است که پیاسکلیدین بر کندروسیت‌های کشت یافته تأثیر مثبت داشته است. از این رو، در این تحقیق تأثیر پیاسکلیدین بر القای کندروژنز و غضروف‌سازی از سلول‌های بنیادی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: نمونه‌های چربی از سه بیمار، طی جراحی لیپوساکشن به دست آمد. سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (Adipose tissue-derived stem cells یا ADSCs) از بافت چربی استخراج و تا پاساژ سوم تکثیر داده شد. سپس، سلول‌ها در داربست فیبرین تحت تأثیر محیط کشت القای کندروژنیک به مدت ۲۱ روز کشت داده شد. میزان تکثیر و بقای سلول‌ها با روش MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] و میزان بیان ژن‌های اگریکان،کلاژن II و X با استفاده از تکنیک Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction) مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان تکثیر و بقای سلول‌ها در داربست فیبرین، در گروهای مختلف، تفاوت قابل توجهی نداشت ($P > ۰/۰۵$)؛ اما میزان بیان ژن‌های کلاژن II و اگریکان تحت پیاسکلیدین به طور چشم‌گیری در مقایسه با گروه دارای TGF-β افزایش و بیان ژن کلاژن X به طور معنی‌داری کاهش نشان داد ($P < ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: ترکیب پیاسکلیدین در روند القای غضروف‌سازی از سلول‌های بنیادی به طور کامل مؤثر است و بر کاهش هایپرتروفه شدن سلولی نیز تأثیر چشم‌گیری دارد.

واژگان کلیدی: کندروژنز، سلول بنیادی، پیاسکلیدین

ارجاع: اسماعیلی مجتبی، هاشمی بنی بتول، والیانی علی، امیرپور نوشین، پورملاعباسی بابک، کاظمی محمد. **تأثیر پیاسکلیدین بر القای کندروژنز از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسان در داربست فیبرین.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۷۰-۱۸۶۲

مقدمه

آسیب‌های بافت غضروف، یکی از معضلات گسترده‌ی جهانی است و انسان‌های زیادی را درگیر می‌نماید (۱). درمان‌های رایج مورد استفاده برای این بیماری‌ها، هنوز راضی کننده نمی‌باشد. امروزه، مهندسی بافت ترکیبی از اصول مهندسی و دانش بیولوژی است که در زمینه‌ی ترمیم غضروف مورد توجه قرار گرفته است (۲). مهندسی بافت، به دنبال مشخص نمودن داربست ها و عوامل رشد مناسب برای تحریک تولید غضروف مفصلی هیالن است که بتواند آن را به منظور درمان آسیب های مفصلی به بدن انتقال دهد (۲). در مهندسی بافت، از منابع سلولی مختلفی از جمله سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و سلول‌های بنیادی مغز استخوان استفاده می‌شود (۳).

سلول های بنیادی مشتق از چربی، دارای پتانسیل بالایی برای غضروف‌سازی می‌باشد که از طریق اندازه‌گیری میزان بیان ژن‌های ویژه ی غضروف از جمله کلاژن II، کلاژن X و اگریکان و نیز تولید پروتئین‌های ماتریکس مشخص می‌شود (۴).

مواد زیستی، نقش اساسی در مهندسی بافت جهت ساخت

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی بافت، دانشکده‌ی مهندسی پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، نجف‌آباد، ایران
۵- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: : دکتر بتول هاشمی بنی
Email: hashemibeni@med.mui.ac.ir

داربست دارند (۵). این داربست‌ها به صورت طبیعی یا مصنوعی جهت درمان یا ترمیم مفاصل ساخته می‌شوند. این داربست‌ها از نظر ساختار فیزیکی به دو نوع متخلخل و هیدروژل تقسیم می‌شوند (۶). داربست متخلخل به طور معمول از پلیمرهای زیست‌تخریب پذیر ساخته می‌شود (۷).

در این میان، داربست فیبرین یکی از ترکیبات مواد زیستی طبیعی محسوب می‌شود که از پروتئین فیبرین تشکیل شده است. فیبرین از فیبرینوژن و ترومبین ساخته می‌شود که شبکه‌ی تور مانندی ایجاد می‌نماید (۸). داربست فیبرین اجازه‌ی مهاجرت، تکثیر و همچنین انتقال مواد غذایی، انتقال پیام‌های مولکولی و دفع مواد متابولیکی را فراهم می‌کند (۹). مطالعات نشان می‌دهد زمانی که داربست فیبرین برای کشت سلول‌های بنیادی مغز استخوان در شرایط In vitro و In vivo استفاده می‌شود، امکان تکثیر و بقا برای سلول‌ها در این داربست وجود دارد (۱۰). این داربست، دارای خاصیت ویسکوالاستیک منحصر به فردی می‌باشد که همین خاصیت باعث تفاوت بین انواع ژل‌های فیبرین شده است (۱۱).

عوامل رشد، نقش مهمی در تکثیر، آپوپتوز و تمایز سلولی دارند و در تنظیم چرخه‌ی سلولی و سیستم ایمنی دخالت دارند. از جمله‌ی این عوامل، می‌توان به خانواده‌ی Transforming growth factor-β (TGF-ß) اشاره کرد که به طور وسیعی در مهندسی بافت غضروف و ترمیم استفاده می‌شود (۱۲). این عوامل، موجب بیان یک سری از ژن‌ها از جمله کلاژن II و ساخت گلیکوز آمینو گلیکان‌ها می‌شوند (۱۳). TGF-β اثر القا کننده در روند کندروژنز از سلول‌های بنیادی مغز استخوان و بافت چربی BM-MSCs (Bone marrow mesenchymal stem cells) و سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (Adipose tissue-derived stem cells یا ADSCs) دارند؛ به طوری که بیان کلاژن II و اگریکان را افزایش می‌دهند (۱۵-۱۴). با این حال، این عوامل رشد دارای قیمت زیادی هستند و نیمه‌ی عمر کوتاهی از ۲۴ ساعت تا ۳ روز دارند و همچنین، باعث هایپرتروفه شدن بافت غضروف می‌شوند (۱۶).

پیاسکلیدین نوعی ترکیب گیاهی حاوی عصاره‌ی گیاه آواکادو و سویا به نسبت ۱/۳ آواکادو به ۲/۳ سویا است که به صورت غیرصابونی تهیه شده است (Avocado Soyabean unsaponifiable یا ASU) (۱۷). مطالعات نشان داده است که پیاسکلیدین باعث مهار IL-1B (Interleukin-1 beta) می‌شود. کاهش IL-1B باعث تحریک ساخت کلاژن II و پروتئوگلیکان‌ها و تولید اگریکان در کندروسیت‌ها می‌گردد (۱۸). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که پیاسکلیدین باعث افزایش عوامل رشد از جمله TGF-B و کاهش عملکرد اینترلوکین‌ها می‌شود (۱۹).

از آن جایی که هدف مهندسی غضروف دستیابی به بافت مشابه با غضروف هیالین طبیعی است و اثرات منفی TGF-Bs و هایپرتروفه شدن بافت غضروفی در روند کندروژنز مطرح است، در پژوهش حاضر، تأثیر پیاسکلیدین بر روند القای کندروژنز از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسانی در داربست فیبرین مورد ارزیابی قرار گرفت.

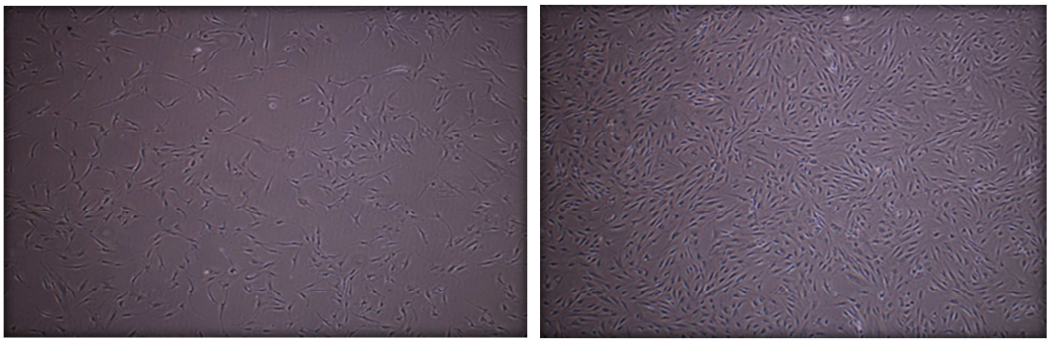
روش‌ها

آماده‌سازی نمونه‌ها جهت کشت اولیه: بافت چربی زیر جلدی در لوله‌ی فالکون محتوی سرم فیزیولوژی از سه مریض سالم ۴۵-۲۷ ساله، که جهت عمل لیپوساکشن به بیمارستان مراجعه نموده بودند، تهیه گردید. قبل از تهیه‌ی چربی، فرم رضایت نامه از بیماران دریافت شد. جهت تجزیه‌ی بافت از آنزیم کلاژناز نوع IA (Sigma، آمریکا) استفاده شد. پس از اضافه شدن مقدار مناسب آنزیم، نمونه‌ها در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه گردید. پس از اطمینان از تجزیه شدن کامل بافت، هم حجم محلول آنزیم به کار رفته، محیط کشت Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) (Gibco، انگلیس) حاوی FBS (Fetal bovine serum) ۱۰ درصد (Sigma، آمریکا) و Penicillin/ Streptomycin ۱ درصد (Gibco، انگلیس) جهت خنثی کردن فعالیت آنزیم به سوسپانسیون سلولی اضافه گردید.

در ادامه‌ی کار، سوسپانسیون در لوله‌های فالکون ۱۵ میلی‌لیتری به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و مایع رویی همراه با سلول‌های چربی تخلیه گردید. رسوب سلولی به دست آمده در فلاسک ۲۵ سانتی‌متر مربع در محیط کشت FBS ۱۰ درصد + Penicillin/Streptomycin ۱ درصد + DMEM در انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، CO_2 (Carbon dioxide) ۵ درصد و رطوبت نسبی کشت داده شد (۲۰). پس از گذشت چند ساعت، سلول های تک هسته ای شروع به چسبیدن به کف فلاسک کردند. با تعویض محیط کشت بعد از ۲۴ ساعت، سلول های اضافی تخلیه گردید (شکل ۱).

تهیه ی پیاسکلیدین: پیاسکلیدین از شرکت Experience فرانسه تهیه شد. ۰/۱ میلی‌گرم از این پودر در ۱۰ میلی‌لیتر اتانول ۱۰۰ درجه حل گردید تا به غلظت ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر برسد.

تهیه‌ی ترومبین: یک کیسه‌ی FFP (Fresh frozen plasma) از بانک خون استان اصفهان تهیه و به آزمایشگاه کشت سلول منتقل شد و به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه بن‌ماری در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی گراد ذوب گردید. بعد از ضد عفونی سطح خارجی کیسه با الکل ۷۰ درصد در زیر هود کلاس II با استفاده از سرنگ ۵۰ میلی لیتری با رعایت شرایط استریل، محتویات داخل کیسه به لوله‌ی فالکون ۵۰ میلی‌لیتر منتقل گردید؛ به طوری که درون هر لوله‌ی



a b

شکل ۱. تصویر میکروسکوپ اینورت از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی زنده در کشت تک لایه‌ای در پاساژ دوم (بزرگ‌نمایی ۴۰ ×)

(a: روز دوم و b: روز پنجم)

فالکون ۱۶ میلی‌لیتر FFP بود. سپس به هر لوله‌ی فالکون، یک ویال ۱۰ میلی لیتری از آمپول گلوکونات کلسیم اضافه شد. پس از آن در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۹۰-۶۰ دقیقه انکوبه شدند. پس از سانتریفیوژ لوله‌های فالکون با سرعت ۲۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، مایع رویی شفاف حاوی ترومبین که برای هر لوله حدود ۱/۵-۱ میلی‌لیتر بود، به دست آمد و در حجم ۱ میلی‌لیتر الیکوت و در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد (۲۱).

انتقال سلول‌ها به داربست فیبرین: کیسه‌ی Cryocipitate تهیه شده از بانک خون استان اصفهان، به مدت ۱۰ دقیقه در بن‌ماری در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی گراد گذاشته شد؛ پس از ضد عفونی سطح خارجی کیسه با الکل ۷۰ درصد، به هود کلاس II منتقل گردید و تحت شرایط استریل با استفاده از سرنگ ۱۰ میلی‌لیتر، محتویات درون آن در سرنگ کشیده شد. میزان ۳۰۰ میکرولیتر (به ازای هر چاهک) از آن که حاوی فیبرینوژن فراوان است، به چاهک های پلیت ۲۴ خانه، منتقل شد. بعد از جدا کردن سلول های حاصل از پاساژ سوم از فلاسک‌ها، سوسپانسیون سلول شمارش شد و به هر چاهک از پلیت ۲۴ خانه، ۳۰ میکرولیتر محیط کشت خالص دارای یک میلیون سلول اضافه شد و به هر چاهک ۳۰۰ میکرولیتر ترومبین اضافه گردید و به مدت ۱۰ دقیقه پلیت در زیر هود بی‌حرکت ماند تا ترومبین، فیبرینوژن را به شکل شبکه‌ی فیبرین تبدیل کند و داربست فیبرین تشکیل گردد (۲۱).

آن گاه، برای هر گروه سه تکرار گذاشته شد. به گروه اول محیط کشت القای کندروژنیک شامل DMEM high glucose (Gibco، انگلیس)، Penicillin/Streptomycin ۱ درصد (Gibco، انگلیس)، 10^{-8} مول Dexamethasone (Sigma، آمریکا)، ITS (Insulin, Transferrin, Selenium) ۱ درصد (Sigma، آمریکا)، BSA (Bovine serum albumin) ۱ درصد (Sigma، آمریکا)، ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ASP (Ascorbate 2 phosphate) (Sigma، آمریکا) و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر Linoleic acid (Sigma، آمریکا) حاوی ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر TGF-β1، به گروه دوم محیط کشت القای کندروژنیک حاوی ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر پیاسکلیدین و به گروه سوم محیط کشت القای کندروژنیک محتوی ۱۰ میکروگرم بر میلی‌میتر پیاسکلیدین و ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر TGF-β1 اضافه گردید. سلول‌ها در داربست فیبرین پس از گذشت ۲۱ روز بررسی شدند و هر ۳ روز یک بار محیط کشت القای آن‌ها تعویض گردید.

روش انجام تکنیک MTT [(3,4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium-bromide]

پس از ۲۱ روز القای کندروژنیک، محیط کشت چاهک‌ها تخلیه و با PBS (Phophate buffered saline) شستشو داده شد. سپس، به میزان ۴۰۰ میکرولیتر DMEM HG خالص و ۴۰ میکرولیتر محلول MTT (Sigma، آمریکا) (۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) به هر چاهک اضافه شد. پلیت به مدت ۴ ساعت در انکوباتور CO_2 با حرارت ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس، این مایع تخلیه و ۴۰۰ میکرولیتر DMSO (Dimethyl sulfoxide) (Sigma، آمریکا) به چاهک‌ها اضافه و ۲ ساعت در تاریکی و دمای اتاق قرار داده شد. DMSO با حل کردن کریستال‌های فورمازان تولید رنگ ارغوانی می‌کند.

در انتها، ۱۰۰ میکرولیتر از هر چاهک را به پلیت ۹۶ خانه منتقل و میزان جذب نوری (OD یا Optical density) با دستگاه ELISA reader (Enzyme-linked immunosorbent assay reader) (Hyperion MPR4) و طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. برای هر نمونه سه بار تکرار (Triplicate) صورت گرفت (۲۳-۲۲).

روش انجام تکنیک Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction): این روش برای بررسی بیان ژن های اگریکان، کلاژن نوع II و X در روند کندروژنز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ADSCs) در روز ۲۱ انجام گرفت.

در ابتدا، داربست فیبرین با PBS شستشو داده شد و برای استخراج RNA از سلول‌های ایمپلنت شده در داربست فیبرین، از RNeasy mini kit (Qiagen, Cat. No. 74101) استفاده شد. برای تجزیه‌ی سلول‌ها، ۹۹۰ میکرولیتر ترایزول به همراه ۱۰ میکرولیتر مرکاپتو اتانول به توده‌ی سلولی اضافه گردید و ۵ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به این محلول اضافه و پس از تکان شدید به مدت ۱۵ ثانیه، به مدت ۳-۲ دقیقه در دمای آزمایشگاه قرار داده شد. سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه ی سانتی‌گراد و سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه انجام شد.

محلول رویی شامل ۳ بخش، به یک اپندورف ۱/۵ میلی‌لیتری منتقل و هم حجم آن الکل ۷۵ درصد به آن اضافه و با تکان دادن دست مخلوط گردید. محلول حاصل به تیوب فیلتردار داخل کیت (ستون) انتقال یافت (همین عمل برای باقی مانده ی محلول تکرار گردید). سپس، طبق دستور موجود در کیت، استخراج RNA صورت گرفت. برای از بین بردن DNAهای موجود، DNAase استفاده شد. تعیین میزان RNA استخراج شده با دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر بررسی گردید.

برای سنتز cDNA (Complementary DNA) مطابق دستور سازنده، از RevertAidTM First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas، انگلیس) استفاده شد. اندازه‌گیری میزان بیان نسبی ژن‌های اگریکان، کلاژن II و X با استفاده از پرایمر GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) به عنوان شاهد داخلی و همچنین، با به کار گیری کیت Maxima SYBR®Green/RoxqPCR master Mix 2X (Fermentas، انگلیس) با روش Comparative Ct (ΔΔ Ct) انجام شد. برای هر ژن، علاوه بر سه تکرار برای هر گروه، یک گروه شاهد منفی نیز در نظر گرفته شد. در آخرین مرحله نیز تیوب‌های نواری به دستگاه Real-time PCR طبق برنامه‌ی زیر منتقل گردید:

برنامه‌ی اول برای Denaturation در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه شروع شد. Denaturation در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، Annealing در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و Extension در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و کل این فرایندها در ۴۰ چرخه صورت گرفت (۲۵-۲۴). در پایان، منحنی ذوب (Melt curve) رسم شد. این برنامه برای هر سه ژن به کار رفت. همه‌ی پرایمرهای مورد استفاده در Real-time PCR، با استفاده از نرم‌افزار Allele ID نسخه‌ی ۷/۶ طبق جدول ۱ طراحی شد.

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov و برای آنالیز داده‌ها از روش One-way ANOVA و آزمون‌های LSD (Least significant difference)، Post-hoc و نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده گردید.

یافته‌ها

بررسی نتایج بقا و تکثیر سلول‌های بنیادی

به دنبال استفاده از محلول MTT، کریستال های فورمازان آبی تیره در ADSCs نشانگر فعالیت متابولیکی آن‌ها بود. با این وجود، استفاده از پپاسکلیدین، میزان تکثیر و بقای ADSCs تمایز یافته به کندروسیت‌ها را افزایش داد، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه با گروه شاهد دیده نشد ($P > ۰/۰۵$) (شکل‌های ۲ و ۳).

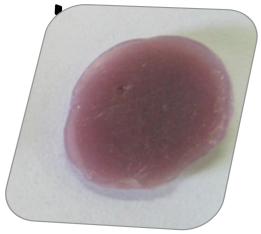
Real-time PCR

نتایج Real-time PCR نشان داد که بیان ژن‌های کلاژن II، X و اگریکان تفاوت معنی داری نسبت به یکدیگر داشتند ($P < ۰/۰۱$). بیان ژن کلاژن II در روز ۲۱ به ویژه در گروه TP

جدول ۱. ژن و پرایمرهای به کار رفته در Real-time Polymerase chain reaction

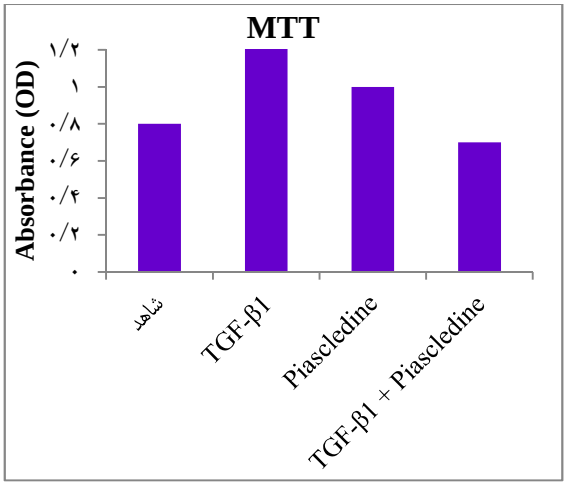
نام ژن	توالی پرایمر	Scale (میکرو مول)
Col II-F	CTGGTGATGATGGTGAAG	۰/۰۲
Col II-R	CCTGGATAACCTCTGTGA	
Aggre-F	GTGGGACTGAAGTTCTTG	۰/۰۲
Aggre-R	GTTGTCATGGTCTGAAGTT	
GAPDH-F	AAGCTCATTTCCTGGTATG	۰/۰۲
GAPDH-R	CTTCCTCTTGTGCTCTTG	
Col X-F	AGAATCCATCTGAGAATATGC	۰/۰۲
Col X-R	AGAATCCATCTGAGAATATGC	

F: Forward primer; R: Reverse primer, Col II; Collagene type II; Col X; Collagene type X; Aggre: Aggrecan; GAPDH: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase



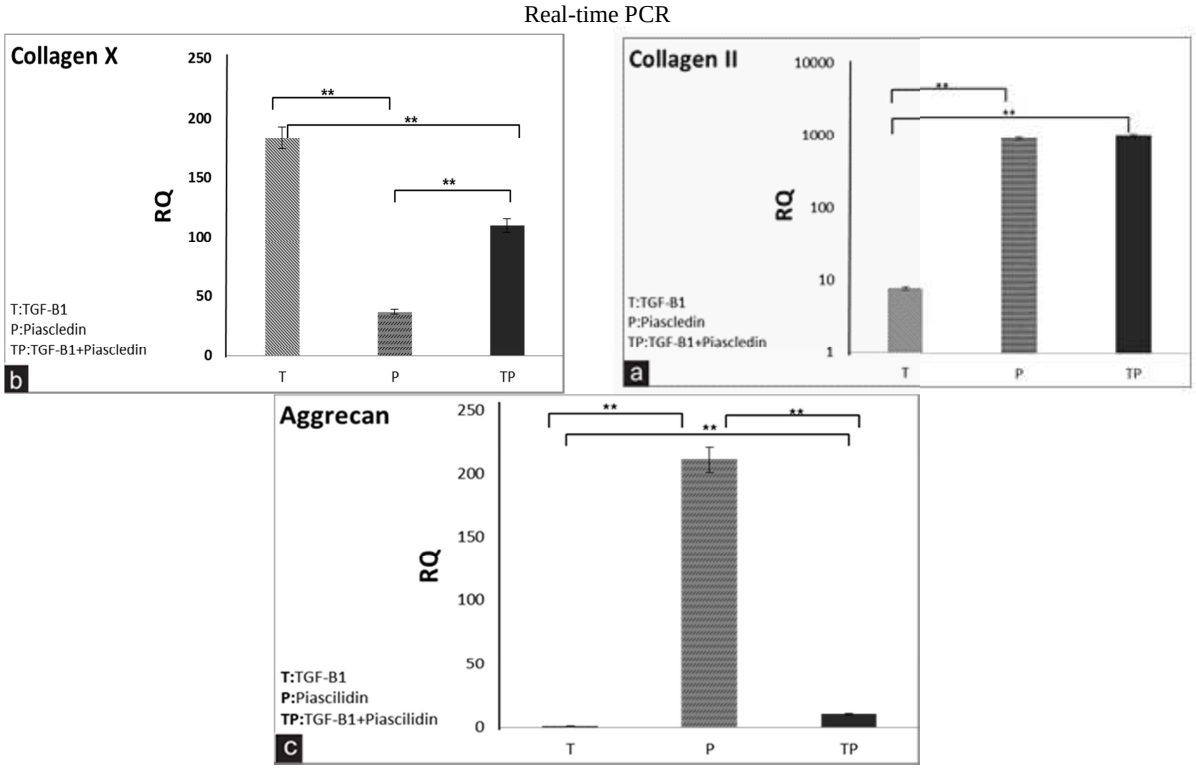
شکل ۲. نتایج حاصل از MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]
رنگ بنفش حاصل از فعالیت متابولیکی سلول‌ها در داربست فیبرین

(TGF-β1 + Piascledine) نسبت به گروه T (TGF-β1) حدود ۱۰۰ برابر و بیان این ژن در گروه P (Piascledine) در مقایسه با گروه T (TGF-β1) حدود ۹۰ برابر بود (شکل a-۴). بیان ژن هایپرتروفه ی کلاژن X در گروه T نسبت به گروه P حدود ۵ برابر و نسبت به گروه TP حدود ۱/۵ برابر بود (شکل b-۴). نتایج Real-time PCR نشان داد که بیان ژن اگریکان در گروه تحت تأثیر پیاسکلیدین بیشتر از گروه‌های دیگر بود؛ بیان این ژن، در گروه P نسبت به گروه T حدود ۲۰۰ برابر و نسبت به گروه TP حدود ۲۰ برابر بود (شکل c-۴).



شکل ۳. مقایسه‌ی نتایج MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] در این سه گروه. تفاوت معنی‌داری بین این سه گروه و گروه شاهد وجود نداشت (P > ۰/۰۵).

Real-time PCR



شکل ۴. نتایج Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction) برای ژن کلاژن II (a)، کلاژن X (b) و اگریکان (c). در همه‌ی گروه‌ها نتایج در روز ۲۱ مشاهده شده است. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار مربوط به سه آزمایش است.

علامت ** نشان دهنده‌ی معنی‌دار بودن تفاوت گروه‌ها با یکدیگر است (P < ۰/۰۱).

P: گروهی که تحت تأثیر پیاسکلیدین بوده است؛ T: گروهی که تحت تأثیر TGF-β1 بوده است؛ TP: گروهی که تحت تأثیر پیاسکلیدین و TGF-β1 بوده است.

بحث

امروزه، یکی از چالش های موجود در مهندسی بافت، استفاده از داربست‌های مناسب است. این داربست‌ها، باید شباهت زیادی به ماتریکس خارج سلولی غضروف داشته باشند (۲۶، ۲۰). از طرفی، ثبات مکانیکی و غیر فعال بودن این داربست ها برای تحویل دادن سلول و حفظ مواد زیستی نیازمند کنترل چسبندگی سلول، تکثیر و تمایز در مکان آسیب دیده می باشد (۲۹-۲۷). در مهندسی بافت، مواد زیستی مورد استفاده برای هر بافت اختصاصی می‌باشد و اغلب از هیدروژل های مرکب از پروتئین های ماتریکس خارج سلولی مانند فیبرین به دفعات به عنوان داربست استفاده می‌شود (۲۹).

داربست فیبرین، دارای توزیع یکنواخت سلولی است و می تواند مولکول های زیستی را به راحتی در داخل خود جای دهد (۹). این داربست، از لحاظ زیست تخریب پذیری مناسب است و در ترمیم بافت های مختلف استفاده می‌شود (۳۰). علاوه بر این، میزان استحکام داربست فیبرین با به کار بردن آن به همراه مواد زیستی جامد دیگر قابل تقویت است (۳۱).

Dragoo و همکاران نشان دادند که داربست فیبرین مناسب ترین داربست برای ترمیم غضروف مفصلی خرگوش است (۳۲). Wei و همکاران گزارش کردند که مخلوط کردن کندرویتین سولفات به همراه داربست فیبرین در مقایسه با داربست فیبرین فاقد کندروایتین سولفات، باعث افزایش بیان ژن کلاژن II و GAG (Group-specific antigen) می‌شود (۳۳). Connelly و همکاران نشان دادند که داربست فیبرین باعث افزایش میزان سولفات گلیکوز آمینوگلیکان ها می شود (۳۱). در گزارش Thompson و همکاران، مشخص گردید که داربست فیبرین موقع تشکیل شدن و تخریب شدن باعث آزادسازی عوامل کموتاکتیک می‌شود (۳۴).

Ryan و همکاران نشان دادند که ترومبین تشکیل دهنده‌ی داربست فیبرین باعث تشکیل شبکه‌ای از فیبرهای کوتاه نازک و سوراخ‌های کوچک می‌شود (۳۵). Carr گزارش نمود که فیبرهای نازک با فضاهای کوچک به طور قابل توجهی باعث کاهش مهاجرت سلول‌ها در شرایط In vitro می شود و استفاده از فیبرهای ضخیم با فضاهای بزرگ مناسب‌تر است؛ چرا که، اندازه‌ی این فضاها به اندازه‌ی تهاجم سلول‌ها مهم است (۳۶).

مطالعه‌ی حاضر مشخص نمود زمانی که پیاسکلیدین، TGF-β1 و ترکیب هر دوی آن‌ها در سه محیط کشت جدا گانه اضافه شد، میزان تکثیر و بقای آن ها نسبت به گروه شاهد که فاقد این ترکیبات بود، تفاوت قابل توجهی نداشت. نتایج به دست آمده مشابه نتایج مطالعات Bensaid و همکاران (۳۷) و Lin و همکاران (۳۸) بود. آن‌ها مشخص نمودند که بقا و تکثیر BMSCs (Bone marrow stromal cells) در داربست فیبرین حفظ می شود. همچنین Girandon و همکاران نشان دادند که ADSCs قادر به تکثیر و بقا در داربست فیبرین هستند (۳۹). در تحقیق حاضر، بر خلاف مطالعات قبلی که بیشتر از فیبرین تجاری تهیه شده از خون حیوان استفاده می شد، از فیبرین با منشأ انسانی که به صورت دستی تهیه شد، استفاده گردید.

در تحقیق حاضر، تجزیه و تحلیل نتایج Real-time PCR برای بیان ژن‌های کلاژن II و X و اگریکان برای سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، پس از کشت در محیط کشت کندروژنیک طی ۲۱ روز در داربست فیبرین در حضور پیاسکلیدین، TGF-B و ترکیب هر دوی آن ها مورد ارزیابی قرار گرفت. نکته‌ی قابل توجه در نتایج به دست آمده این است که پیاسکلیدین به عنوان یک القا کننده‌ی قوی کندروژنیک عمل کرد. لازم به ذکر است که در زمینه‌ی القای کندروژنز سلول‌های بنیادی تحت تأثیر پیاسکلیدین، هیچ گونه گزارشی به دست نیامد و این مطالعه، اولین مورد در به کارگیری پیاسکلیدین در مهندسی بافت غضروف بود.

در زمینه‌ی بررسی تأثیر پیاسکلیدین در کشت سلول‌های کندروسیت طبیعی، Henrotin و همکاران نشان دادند که این ترکیب، موجب افزایش تولید اگریکان در کندروسیت‌ها در شرایط In vitro می‌شود (۴۰). از نتایج مهم دیگر مطالعه‌ی حاضر، بیان ژن کلاژن نوع II که از ترکیبات مهم غضروف هیالین محسوب می‌شود، به میزان ۹۰ برابر در گروه حاوی پیاسکلیدین نسبت به گروه دارای TGF-β می‌باشد؛ مقایسه‌ی بیان ژن های مخصوص غضروف مانند اگریکان و کلاژن II نشان داد که پیاسکلیدین به عنوان یک ترکیب گیاهی، قادر است بهتر و بیشتر از عامل رشد TGF-β1 در القای سلول های بنیادی مزانشیمی بافت چربی جهت مهندسی بافت غضروف مؤثر واقع شود. لازم به ذکر است بیان ژن کلاژن X که عامل هایپرتروفه شدن کندروسیت‌ها و مرگ این سلول ها است، در گروه پیاسکلیدین بسیار کمتر از گروه TGF-β بوده است و یک کاهش ۵ برابری نسبت به گروه TGF-β نشان می‌دهد. بررسی این نتایج نشان داد که ژن های ویژه‌ی غضروف مانند کلاژن نوع II و اگریکان در گروه‌های مختلف بیان متفاوتی دارند. لازم به ذکر است که جهت دستیابی به غضروف هیالین، باید در شرایط القای کندروژنز از سلول های بنیادی، بیان ژن کلاژن نوع X کاهش یابد تا از هایپرتروفه شدن جلوگیری به عمل آید و غضروف طراحی شده، دارای ثبات مناسبی باشد تا امکان استفاده‌ی بالینی فراهم گردد.

گرچه TGF-β1 عامل رشدی است که برای تمایز به کندروسیت در In vitro بیشترین استفاده را دارد و در شروع روند کندروژنز نقش اصلی را ایفا می‌کند (۴۱)، مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که افزودن پیاسکلیدین به TGF-β1 در بیان ژن‌های کلاژن II اثر مثبت داشته و میزان بیان این ژن را افزایش داده است. به طور کلی، می‌توان از نتایج

تحقیق حاضر به این نکته رسید که گرچه همراهی دو عامل TGF-β1 و پیاسکلیدین تأثیر مثبتی بر افزایش ژن‌های غضروفی و کاهش ژن هایپرتروفه در روند کندروژنز دارد، اما به کارگیری پیاسکلیدین به تنهایی نقش مؤثرتری در این فرایند دارد و علاوه بر افزایش بیان کلاژن II و اگریکان به صورت قابل ملاحظه، موجب کاهش کلاژن X نیز می‌شود و غضروف به دست آمده، به کندروسیت‌های طبیعی غضروف هیالین نزدیک‌تر و شبیه‌تر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاسگزاری خود را از حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تصویب طرح به شماره‌ی ۳۹۳۷۲۲ را اعلام می‌دارند.

References

1. Fazelipour S, Kiaei SB, Eghtesad AH, Tootian Z. The effect of soya bean meal on tibial articular cartilage growth in mice after suckling period: A histomorphometric and biochemical study. Turk J Med Sci 2012; 42(2): 253-8.
2. Mardani M, Hashemibeni B, Ansar MM, Zarkesh Esfahani SH, Kazemi M, Goharian V, et al. Comparison between chondrogenic markers of differentiated chondrocytes from adipose derived stem cells and articular chondrocytes in vitro. Iran J Basic Med Sci 2013; 16(6): 763-73.
3. Guilak F, Cohen DM, Estes BT, Gimble JM, Liedtke W, Chen CS. Control of stem cell fate by physical interactions with the extracellular matrix. Cell Stem Cell 2009; 5(1): 17-26.
4. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 2002; 13(12): 4279-95.
5. Breen A, Dockery P, O'Brien T, Pandit A. Fibrin scaffold promotes adenoviral gene transfer and controlled vector delivery. J Biomed Mater Res A 2009; 89(4): 876-84.
6. Zhao H, Ma L, Gong Y, Gao C, Shen J. A polylactide/fibrin gel composite scaffold for cartilage tissue engineering: fabrication and an in vitro evaluation. J Mater Sci Mater Med 2009; 20(1): 135-43.
7. Ragetly GR, Griffon DJ, Lee HB, Fredericks LP, Gordon-Evans W, Chung YS. Effect of chitosan scaffold microstructure on mesenchymal stem cell chondrogenesis. Acta Biomater 2010; 6(4): 1430-6.
8. Zhou H, Xu HH. The fast release of stem cells from alginate-fibrin microbeads in injectable scaffolds for bone tissue engineering. Biomaterials 2011; 32(30): 7503-13.
9. Buser Z, Liu J, Thorne KJ, Coughlin D, Lotz JC. Inflammatory response of intervertebral disc cells is reduced by fibrin sealant scaffold in vitro. J Tissue Eng Regen Med 2014; 8(1): 77-84.
10. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM, De Groote DD, Zheng SX, Guillou GB, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. Clin Rheumatol 1998; 17(1): 31-9.
11. Zhao H, Ma L, Gao C, Shen J. A composite scaffold of PLGA microspheres/fibrin gel for cartilage tissue engineering: fabrication, physical properties, and cell responsiveness. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2009; 88(1): 240-9.
12. Davidson EB, Vitters E, van Beuningen H, van de Loo F, van den Berg W, van der Kraan P. Osteophytes in experimental osteoarthritis resemble TGF-β-induced osteophytes. limited role of BMP in early osteoarthritic osteophyte formation. In: Davidson EB, editor. TGF-β in osteoarthritis. Nijmegen, Netherlands: Radboud University Nijmegen; 2007.
13. Ab-Rahim S, Selvaratnam L, Raghavendran HR, Kamarul T. Chondrocyte-alginate constructs with or without TGF-beta1 produces superior extracellular matrix expression than monolayer cultures. Mol Cell Biochem 2013; 376(1-2): 11-20.
14. Thorpe SD, Buckley CT, Vinardell T, O'Brien FJ, Campbell VA, Kelly DJ. The response of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to dynamic compression following TGF-beta3 induced chondrogenic differentiation. Ann Biomed Eng 2010; 38(9): 2896-909.
15. Estes BT, Wu AW, Guilak F. Potent induction of chondrocytic differentiation of human adipose-derived adult stem cells by bone morphogenetic protein 6. Arthritis Rheum 2006; 54(4): 1222-32.
16. Saraf A, Mikos AG. Gene delivery strategies for cartilage tissue engineering. Adv Drug Deliv Rev 2006; 58(4): 592-603.
17. Pavelka K, Coste P, Geher P, Krejci G. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. Clin Rheumatol 2010; 29(6): 659-70.
18. Mauviel A, Daireaux M, Hartmann DJ, Galera P, Loyau G, Pujol JP. Effects of unsaponifiable extracts of avocado/soy beans (PIAS) on the production of collagen by cultures of synoviocytes, articular chondrocytes and skin fibroblasts. Rev Rhum Mal Osteoartic 1989; 56(2): 207-11. [In French].
19. Altinel L, Saritas ZK, Kose KC, Pamuk K, Aksoy Y, Serteser M. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tohoku J Exp Med 2007; 211(2): 181-6.
20. Hashemibeni B, Razavi Sh, Esfandiary E, Karbasi S, Mardani M, Nasresfahani M. Induction of chondrogenic differentiation of human adipose-derived stem cells with TGF-β3 in pellet culture system. Iran J Basic Med Sci 2008; 11(1): 10-7.

21. Yang SH, Wu CC, Shih TT, Chen PQ, Lin FH. Three-dimensional culture of human nucleus pulposus cells in fibrin clot: comparisons on cellular proliferation and matrix synthesis with cells in alginate. Artif Organs 2008; 32(1): 70-3.
22. Esfandiary E, Valiani A, Hashemibeni B, Moradi I, Narimani M. The evaluation of toxicity of carbon nanotubes on the human adipose-derived-stem cells in-vitro. Adv Biomed Res 2014; 3: 40.
23. Yan J, Dong L, Zhang B, Qi N. Effects of extremely low-frequency magnetic field on growth and differentiation of human mesenchymal stem cells. Electromagn Biol Med 2010; 29(4): 165-76.
24. Creecy CM, O'Neill CF, Arulanandam BP, Sylvia VL, Navara CS, Bizios R. Mesenchymal stem cell osteodifferentiation in response to alternating electric current. Tissue Eng Part A 2013; 19(3-4): 467-74.
25. Ruettger A, Neumann S, Wiederanders B, Huber R. Comparison of different methods for preparation and characterization of total RNA from cartilage samples to uncover osteoarthritis in vivo. BMC Res Notes 2010; 3: 7.
26. Hunziker EB. Growth-factor-induced healing of partial-thickness defects in adult articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage 2001; 9(1): 22-32.
27. George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan--a review. J Control Release 2006; 114(1): 1-14.
28. Rabie A, Esfandiari E, Fesharaki M, Sanaie M, Aminmansur B, Hashemibeni B. Access to a three dimentional osteoblasts culture originating human carvaria in Iran. J Isfahan Med Sch 2010; 27(102): 777-87. [In Persian].
29. Harrison P, Wilbourn B, Debili N, Vainchenker W, Breton-Gorius J, Lawrie AS, et al. Uptake of plasma fibrinogen into the alpha granules of human megakaryocytes and platelets. J Clin Invest 1989; 84(4): 1320-4.
30. Le Nihouannen D, Guehennec LL, Rouillon T, Pilet P, Bilban M, Layrolle P, et al. Micro-architecture of calcium phosphate granules and fibrin glue composites for bone tissue engineering. Biomaterials 2006; 27(13): 2716-22.
31. Connelly JT, Vanderploeg EJ, Mouw JK, Wilson CG, Levenston ME. Tensile loading modulates bone marrow stromal cell differentiation and the development of engineered fibrocartilage constructs. Tissue Eng Part A 2010; 16(6): 1913-23.
32. Dragoo JL, Carlson G, McCormick F, Khan-Farooqi H, Zhu M, Zuk PA, et al. Healing full-thickness cartilage defects using adipose-derived stem cells. Tissue Eng 2007; 13(7): 1615-21.
33. Wei Y, Hu Y, Hao W, Han Y, Meng G, Zhang D, et al. A novel injectable scaffold for cartilage tissue engineering using adipose-derived adult stem cells. J Orthop Res 2008; 26(1): 27-33.
34. Thompson WD, Smith EB, Stirk CM, Marshall FI, Stout AJ, Kocchar A. Angiogenic activity of fibrin degradation products is located in fibrin fragment E. J Pathol 1992; 168(1): 47-53.
35. Ryan EA, Mockros LF, Weisel JW, Lorand L. Structural origins of fibrin clot rheology. Biophys J 1999; 77(5): 2813-26.
36. Carr ME. Fibrin formed in plasma is composed of fibers more massive than those formed from purified fibrinogen. Thromb Haemost 1988; 59(3): 535-9.
37. Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. Biomaterials 2003; 24(14): 2497-502.
38. Lin N, Lin J, Bo L, Weidong P, Chen S, Xu R. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells in an alginate scaffold. Cell Prolif 2010; 43(5): 427-34.
39. Girandon L, Kregar-Velikonja N, Bozikov K, Barlic A. In vitro models for adipose tissue engineering with adipose-derived stem cells using different scaffolds of natural origin. Folia Biol (Praha) 2011; 57(2): 47-56.
40. Henrotin YE, Deberg MA, Crielaard JM, Piccardi N, Msika P, Sanchez C. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. J Rheumatol 2006; 33(8): 1668-78.
41. Weiss S, Hennig T, Bock R, Steck E, Richter W. Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. J Cell Physiol 2010; 223(1): 84-93.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 05.09.2015

Accepted: 26.11.2015

Effect of Piasclidin on Induction of Chondrogenesis by Human Adipose-Derived Stem Cells in Fibrin Scaffold

Mojtaba Esmaeily[1], Batool Hashemibeni PhD[2], Ali Valiani PhD[3], Noushin Amirpour PhD[3], Babak Purmollaabbasi[4], Mohammad Kazemi MSc[5]

Original Article

Abstract

Background: Cartilage tissue damage is one of the problems in the clinic and the current treatment methods would not be lead to full repair of damage; therefore, tissue engineering in this field is considered. In tissue engineering, biomaterials such as growth factors and appropriate cells are used. Since the growth factors such as transforming growth factor beta (TGF-β) leads to hypertrophy of cartilage, it is essential to achieve the appropriate inducer factors. Studies have shown that piasclidine had a positive effect on cultured chondrocytes. In this study, the effect of the piasclidine on chondrogenesis of human adipose-derived stem cells was examined.

Methods: Fat samples were obtained from three liposuction surgeries. Stem cells were extracted from adipose tissue and proliferated via the third passage. Then, the cells were transferred to the fibrin scaffold and cultured for 21 days under the influence of the chondrogenic imedium in three groups. The rate of cell proliferation was evaluated using MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] method and the rate of gene expression of aggrecan and types II and X collagen was evaluated via real-time polymerase chain reaction (PCR) method.

Findings: The rate of proliferation and survival of cells in a fibrin scaffold was not different significantly between the groups ($P > 0.05$); but the gene expression of type II collagen and aggrecan was significantly more expression of type X collagen was significantly less in piasclidine group compared to the of TGF-β group ($P < 0.01$).

Conclusion: Piasclidine is an effective factor in induction of chondrogenesis of stem cells and also has a significant effect on reduction of the cell hypertrophy.

Keywords: Adipose-derived stem cell, Chondrogenesis, Piasclidine

Citation: Esmaeily M, Hashemibeni B, Valiani A, Amirpour N, Purmollaabbasi B, Kazemi M. **Effect of Piasclidin on Induction of Chondrogenesis by Human Adipose-Derived Stem Cells in Fibrin Scaffold.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1862-70

1- MSC Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- MSC Student, Department of Tissue Engineering, School of Basic Engineering, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
5- PhD Student, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Batool Hashemibeni PhD, Email: hashemibeni@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۷

بررسی اثرات L-Arginine و L-NAME در نیمه‌ی اول بارداری بر بافت بیضه‌ی جنین و فرزند موش سوری قبل و بعد از تولد

سیما صباغ[۱]، دکتر مهناز آذرنیا[۲]، دکتر مژگان مختاری[۳]، مهسا رستمی[۱]، لیلا دهقانی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت نقش نیتریک اکسید (NO یا Nitric oxide) در عملکرد انواع سیستم‌های فیزیولوژیک بدن از جمله سیستم تولید مثل و سطح بحرانی نیتریک اکسید در برقراری بارداری موفقیت‌آمیز، تغییرات بافت بیضه‌ی جنین و فرزندان موش سوری با تحریک و مهار سنتز این مولکول در مادر باردار بررسی شد.

روش‌ها: ۳۵ سر موش ماده‌ی بالغ پس از مشاهده‌ی پلاک، در پنج گروه هفت‌تایی به طور تصادفی تقسیم شدند. گروه اول گروه شاهد در نظر گرفته شد. سایر گروه‌ها به ترتیب ال- آرژنین (L-Arginin)، نیترو ال- آرژنین متیل استر (L-NAME یا L-nitro-arginine methyl ester)، نرمال سالین و مخلوط دو ماده‌ی L-Arginin و L-NAME را به طور هم‌زمان و به صورت تزریق داخل صفاقی، در سه روز مشخص نیمه‌ی اول حاملگی دریافت کردند. یک روز پیش از زمان زایمان و پیش از بلوغ، بیضه‌ی جنین‌ها و فرزندان به صورت لاپاراتومی خارج گردید. تغییرات ایجاد شده در نمونه‌ها پس از تثبیت، پاساژ بافتی و رنگ‌آمیزی عمومی هماتوکسیلین- ائوزین (H&E یا Hematoxylin and Eosin) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در بافت بیضه‌ی جنین و فرزند موش‌های دریافت کننده‌ی L-Arginin، به هم ریختگی نظم سلولی، کاهش قطر غلاف سفید و لوله‌های منی‌ساز مشاهده شد؛ اما تزریق L-NAME به موش باردار افزایش قطر غلاف سفید و کاهش در دره‌های سلولی به علاوه از هم گسیختگی نظم سلولی را در بافت بیضه‌ی جنین و فرزندان آن‌ها به همراه داشت.

نتیجه‌گیری: از مطالعه‌ی حاضر چنین بر می‌آید که مهار و تحریک سنتز نیتریک اکسید در بدن مادر باعث ایجاد ناهنجاری و بی‌نظمی در بافت بیضه‌ی فرزندان می‌شود که اختلال در عملکرد بیضه و تأثیر بر قدرت باروری را به همراه دارد.

واژگان کلیدی: نیتریک اکسید، L-Arginine، L-nitro-arginine methyl ester (L-NAME)، بیضه، تکوین جنین

ارجاع: صباغ سیما، آذرنیا مهناز، مختاری مژگان، رستمی مهسا، دهقانی لیلا. **بررسی اثرات L-Arginine و L-NAME در نیمه‌ی اول بارداری بر بافت بیضه‌ی جنین و فرزند موش سوری قبل و بعد از تولد.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۷۷-۱۸۷۱

مقدمه

نیتریک اکسید (NO یا Nitric oxide) مولکولی گازی شکل، متشکل از یک اتم اکسیژن و یک اتم نیتروژن است (۱)؛ به عنوان یکی از عوامل تعیین کننده‌ی بیولوژی و فیزیولوژی سیستم تولید مثل شناخته می‌شود (۲) و اعمال دفاعی، هموستاتیک و تکوینی را به طور مستقیم (نیتروزیله کردن پروتئین‌ها) یا به واسطه‌ی پیام‌رسانی داخل سلولی به عهده دارد.

سنتز این مولکول از پیش‌ماده‌ی ال- آرژنین (L-Arginine) و به واسطه‌ی فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS یا Nitric oxide synthase) صورت می‌گیرد (۴-۳).

این آنزیم، در سه ایزوفرم که محصول ژن‌های جداگانه‌ای هستند، یافت می‌شود (۵). ایزوفرم اول NOS مغز (bNOS یا Brain NOS) یا NOS نورونی (nNOS، Neural NOS یا NOS1) و ایزوفرم دوم NOS اندوتلیال (eNOS، Endothelial NOS یا NOS3) است که

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۲- استاد، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۳- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- مربی پژوهشی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: لیلا دهقانی
Email: leiladehghani@azh.mui.ac.ir

همچنین، به عنوان NOS ساختمانی (Constructional NOS یا cNOS) خوانده می‌شود. این دو، مسؤول آزادسازی مداوم NO هستند و هر دو برای فعالیت به کلسیم/کالمودولین وابسته‌اند (۴-۳). ایزوفرم سوم، شکل غیر وابسته به کلسیم قابل القا (Inducable NOS، iNOS یا NOS2) است که تنها در پاسخ به سیتوکاین‌های التهابی و لیپوپلی‌ساکاریدها بیان می‌شود (۷-۶).

ال- آرژنین تنها دهنده‌ی فیزیولوژیک نیتروژن برای واکنش کاتالیز شده توسط NOS است؛ از این رو، در دست بودن این ماده‌ی ضروری، تعیین کننده‌ی نرخ تولید NO می‌باشد (۸). همچنین، انتقال آرژنین به درون سلول منجر به تنظیم فعالیت NOS (۹) و مهار رقابتی جذب آن توسط ال- لیزین، ال- اورنیتین و نیترو ال- آرژنین متیل استر (L-nitro-arginine methyl ester یا L-NAME) یا Ng- مونومتیل ال- آرژنین مونواستات (L-NMMA یا NG-Monomethyl-L-arginine, monoacetate، آنالوگ آرژنین) منجر به کاهش سنتز NO می‌شود (۱۰).

NO به راحتی از غشای سلول عبور می‌کند و توانایی اتصال به فلزات (به ویژه آهن) را دارد (۱۲-۱۱). از مطالعات چنین بر می‌آید که برقراری بارداری موفقیت‌آمیز، به سطح بحرانی NO در محل لانه‌گزینی نیاز دارد و سطوح افزایش یافته‌ی آن ممکن است برای لانه‌گزینی زیان‌آور باشد. همچنین، شواهد غیر مستقیم نشان می‌دهد که این ماده بسته به غلظت آن، قادر به تحریک یا مهار تکوین جنین و لانه‌گزینی است (۱۴-۱۳) و ماده‌ای کلیدی در تنظیم رگزایی، تشکیل رویان و رشد جفت و جنین می‌باشد (۱۶-۱۵).

NO تولید شده توسط سلول‌های عصبی به عنوان یک انتقال دهنده‌ی عصبی عمل می‌کند و از آن جایی که نورون‌ها، عروق خونی و سلول‌های سیستم ایمنی، بخش جدایی ناپذیر از اندام‌های تناسلی می‌باشند و با در نظر گرفتن نقش مهم عملکردی NO در این سیستم‌ها، به نظر می‌رسد که این ماده، یک تنظیم کننده‌ی مهم در بیولوژی و فیزیولوژی سیستم تناسلی است (۱۲).

دستگاه تولید مثل در جنس مذکر در پستانداران، به طور کلی از بیضه‌ها (Testis)، مجاری تولید مثلی (Reproductive ducts)، غدد ضمیمه (Accessory glands) و اندام تناسلی مردانه (Penis) اشکیل شده است. بیضه توسط یک کپسول ضخیم از جنس بافت پیوندی به نام تونیکا آلبوژینهآ (Tunica alboginea) پوشیده شده است. این پوشش با نفوذ به درون بیضه، بخش‌های هرمی شکلی به نام لوبول‌های بیضه (Testicular lobules) را می‌سازد. در درون هر لوبول نیز ۴-۱ لوله‌ی اسپرم‌ساز (Seminiferous tubules) وجود دارد. بستر این لوله‌ها را بافت پیوندی حاوی عروق خونی و لنفاوی، اعصاب و سلول‌های لایدیگ (Leydig cells) پر می‌کند. لوله‌های منی‌ساز در واقع محل ساخت سلول‌های جنسی مرد (اسپرم) است و سلول‌های لایدیگ نیز محل اصلی تولید هورمون جنسی مردانه (تستوسترون) می‌باشد. وظیفه‌ی فیزیولوژیک بیضه نیز در واقع انجام همین دو عمل (تولید سلول و هورمون جنسی) است (۱۷).

NO، منجر به تنظیم نعوظ آلت تناسلی و ساختار بافت بیضه، تحرک اسپرم و لقاح، استروئیدوژنز و رفتار جنسی در سیستم تناسلی نر می‌گردد (۱۲). تنظیم جریان خون، نفوذ پذیری سلول و عملکرد انقباضی میوفیبروبلاست‌ها که به نوبه‌ی خود تنظیم کننده‌ی سنتز استروئید و انتقال آن می‌باشد، از تأثیرات NO بر بافت بیضه است (۱۹-۱۸). مطالعات فراوانی در مورد تأثیر این ماده بر بیضه صورت گرفته است که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

در مطالعه‌ای، حضور سطح پایین فعالیت آنزیم NOS ساختمانی در بیضه و سطوح بالای آن در دیگر اندام‌های تناسلی گزارش شده است (۲۰)؛ این یافته‌ها توسط ایمنوهیستوشیمی درجا در مطالعه‌ی دیگری تأیید شدند (۲۱). اهمیت نقش NO در بیضه با کشف حضور آنزیم مسؤول برای تولید ال- آرژنین (۲۲) و ایزوزیم هم- اکسیژناز آن مشخص شد. ایزوزیم هم- اکسیژناز این آنزیم به صورت اکسیداتیو، مولکول هم را برای تولید NOS می‌شکافد (۲۳). در راستای ارزیابی فعالیت آنزیم NOS، فعالیت cNOS در سلول‌های لایدیگ سرتولی و اندوتلیال بیضه‌ی انسان شناسایی شد (۲۴). سنتز NO و بیان آنزیم NOS غیروابسته به کلسیم قابل القا (iNOS) در سلول‌های سرتولی (۲۵) و سلول‌های لایدیگ کشت شده (۲۶) نشان داده شده است. این یافته‌ها، حضور مسیر NO-cGMP (Nitric oxide- cyclic guanosine monophosphate) در بیضه را نشان می‌دهد که ممکن است در تنظیم عملکردهای بیضه از جمله اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز شرکت داشته باشد (۲۴)؛ اگر چه NO، می‌تواند اثرات زیستی خود را از طریق مسیرهای غیر وابسته به cGMP نیز القا کند (۲۷).

مشاهده‌ی بیان NO اندوتلیالی (eNOS) در سلول‌های سرتولی و لایدیگ در تمام مراحل اسپرماتوژنز، در اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها قبل از بلوغ و حضور آن در سلول‌های جنسی در حال آپوپتوز داخل اپیتلیالی، نشانگر نقش این آنزیم در اسپرماتوژنز و انحطاط سلول‌های جنسی است (۱۹-۱۸).

هدف از انجام این تحقیق، بررسی اثر NO بر رشد بافت بیضه‌ی جنین و فرزندان نر موش‌های تیمار شده در دوران بارداری با ال- آرژنین و L-NAME بود.

روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های کوچک آزمایشگاهی سفید نژاد NMRI

(Naval Medical Research Institute) خریداری شده از انستیتو پاستور ایران استفاده گردید. موش‌ها به اتاق حیوانات دانشگاه خوارزمی با شرایط استاندارد (۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲ ± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد) در قفس‌های مخصوص منتقل شدند. این موش‌ها دارای محدوده‌ی وزنی ۲۹/۲۵–۲۸/۵۰ گرم و سن متوسط ۹–۸ هفته بودند که پس از جفت‌گیری و مشاهده‌ی پلاک واژینال (روز صفر بارداری)، ۳۵ سر موش به پنج گروه هفت‌تایی تقسیم شدند.

گروه اول، گروه شاهد بدون دریافت هیچ گونه دارو در نظر گرفته شد. گروه دوم ۲۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم ال- آرژنین، گروه سوم ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم L-NAME، گروه چهارم (Sham) مقدار ۲ میلی‌لیتر در کیلوگرم نرمال سالین و گروه پنجم ترکیبی از این دو ماده را به طور هم‌زمان دریافت کردند (۲۹–۲۸). این مواد در ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین حل شدند. تزریق به صورت درون صفاقی در روزهای سوم، چهارم و پنجم بارداری انجام شد (۳۰).

نیمی از موش‌های مورد آزمایش، ۱۸ روز پس از بارداری با اتر بیهوش شدند. پس از تشریح، جنین‌ها خارج و توزین شدند. نیم دیگر آن‌ها نیز وضع حمل کردند. در نهایت، جنین‌های خارج شده و فرزندان نر ۷ و ۲۴ روزه، تشریح شدند و بیضه‌ی آن‌ها جدا گردید. در جنین موش نر ۱۸ روزه، مجاری تناسلی به طور کامل مشخص است. لوله‌های منی‌ساز هنوز توپر و به سیستم شبکه‌ی بیضه متصل است. در روز ۲۴ بعد از تولد، هنوز اسپرم وجود ندارد؛ اما در بعضی لوله‌ها تعداد بی‌شماری اسپرماتید جوان دیده می‌شود (۳۱). نمونه‌ها به فرمالین ۱۰ درصد منتقل شدند. مراحل پاساژ بافتی و قالب‌گیری پارافینی انجام شد و برش‌هایی با ضخامت ۵–۳ میکرون تهیه گردید. این نمونه‌ها با روش هماتوکسیلین- ائوزین (H&E یا Hematoxylin and Eosin) رنگ‌آمیزی شدند (۳۲).

جهت انجام مطالعات، از میکروسکوپ نوری (الیمپوس CH40، ژاپن) استفاده شد. اندازه‌گیری اقطار با میکرومتری که به صورت افقی و عمودی مدرج شده بود، انجام شد. سلول‌ها در هر ۱۰ HPF (High power fields) شمارش و میانگین در نظر گرفته شد.

آزمون‌های آماری One-way ANOVA، Mann-Whitney، Kruskal-Wallis و آزمون Post hoc با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های کیفی

بررسی بافت‌شناسی ساختمان بیضه در مقایسه‌ی گروه‌های تحت تیمار و گروه شاهد نشان داد که استفاده از تیمار ال- آرژنین در جنین‌های موش‌های مادر تیمار شده که یک روز پیش از تولد تشریح شده بودند، منجر به کاهش قطر غلاف سفید و تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز گردید. همچنین، در گروه فرزندان هفت روزه، علاوه بر کاهش قطر غلاف و تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز، از هم گسیختگی نظم سلولی نیز مشاهده شد، اما در گروه فرزندان ۲۴ روزه، تغییرات قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نگردید. تغییر معنی‌داری در تعداد سلول‌ها دیده نشد.

نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که استفاده از تیمار L-NAME در موش مادر باردار در جنین‌هایی که یک روز قبل از تولد تشریح شده بودند، منجر به از هم گسیختگی نظم سلولی، افزایش ضخامت غلاف و کاهش در تعداد سلول‌های ژرم و لایدیگ در مقایسه با گروه شاهد شد، اما تغییر معنی‌داری در تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز در مقایسه با گروه شاهد دیده نشد. در گروه فرزندان ۷ روزه نیز افزایش قطر غلاف و کاهش تعداد سلول‌های ژرم و لایدیگ در مقاسه با گروه شاهد مشاهده شد. نتایج مشاهده شده در گروه فرزندان ۲۴ روزه نیز حاکی از افزایش قطر غلاف، کاهش تعداد سلول‌های ژرم و لایدیگ و همچنین، کاهش در تعداد سلول‌های سرتولی بود. سایر موارد از قبیل تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز تفاوت معنی‌داری را با گروه شاهد نشان ندادند.

در گروهی که ال- آرژنین و L-NAME را هم‌زمان دریافت کردند، نسبت به گروه شاهد تغییری دیده نشد.

یافته‌های کمی

نتایج مقایسه‌ی شدت تغییرات بافتی در گروه‌ها: شدت تغییرات بافتی در این آزمایش با آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney بررسی و به صورت +، ++ و +++ نسبت به گروه شاهد (۰) در نظر گرفته شد. نتایج حاصل در مورد گروه ال- آرژنین نشان داد که کاهش تعداد لوله‌های منی‌ساز و کاهش قطر غلاف سفید در زمان جنینی و از هم گسیختگی نظم سلولی ۷ روز پس از تولد در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بود (جدول ۱).

در گروه L-NAME، از هم گسیختگی نظم سلولی در زمان جنینی، افزایش ضخامت غلاف و کاهش تعداد سلول‌های ژرم ۷ روز پس از تولد اختلاف معنی‌داری را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد. همچنین، در این گروه، افزایش قطر غلاف و کاهش در تعداد سلول‌های ژرم، لایدیگ و سرتولی ۲۴ روز پس از تولد دارای تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد بود (جدول ۲).

بحث

NO یک رادیکال آزاد است، مولکول گازی با نیمه‌ی

جدول ۱. میانگین تغییرات بافتی گروه تیمار شده با ال- آرژنین در مقایسه با گروه شاهد

تغییرات بافتی	گروه تیمار شده با ال- آرژنین			گروه شاهد			مقدار P		
	e	۷	۲۴	e	۷	۲۴	e	۷	۲۴
به هم ریختگی نظم سلولی	۰	۱-	۰	۰	۰	۰	> ۰/۹۹۹	۰/۰۴۰	> ۰/۹۹۹
تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز	۲-	۱-	۰	۰	۰	۰	۰/۰۳۰	۰/۱۶۰	> ۰/۹۹۹
قطر غلاف سفید	۱-	۱-	۰	۰	۰	۰	۰/۰۳۰	۰/۰۰۴	> ۰/۹۹۹
تعداد سلول‌های ژرم	۰	۰	۰	۰	۰	۰	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹
تعداد سلول‌های لایدیگ	۰	۰	۰	۰	۰	۰	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹
تعداد سلول‌های سرتولی	۰	۰	۰	۰	۰	۰	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹

e: گروه جنین‌هایی که یک روز پیش از تولد از رحم خارج و تشریح شدند.

۷: گروه فرزندانی که در ۷ روزگی تشریح شدند؛ ۲۴: گروه فرزندانی که در ۲۴ روزگی تشریح شدند؛ شدت تغییرات بافتی در این آزمایش با آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney بررسی و به صورت +، ++ و +++ نسبت به شاهد (۰) در نظر گرفته شد.

جدول ۲. میانگین تغییرات بافتی گروه تیمار شده با L-NAME (L-nitro-arginine methyl ester) در مقایسه با گروه شاهد

تغییرات بافتی	گروه تیمار شده با L-NAME			گروه شاهد			مقدار P		
	e	۷	۲۴	e	۷	۲۴	e	۷	۲۴
به هم ریختگی نظم سلولی	۱-	۱-	۰	۰	۰	۰	۰/۰۲۰	۰/۰۴۰	> ۰/۹۹۹
تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز	۰	۰	۰	۰	۰	۰	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹
قطر غلاف سفید	+	+	+	۰	۰	۰	۰/۰۶۰	۰/۰۴۰	۰/۰۱۰
تعداد سلول‌های ژرم	۱-	۲/۳-	۲-	۰	۰	۰	۰/۰۶۰	۰/۰۰۳	۰/۰۱۰
تعداد سلول‌های لایدیگ	۲-	۱-	۱/۶-	۰	۰	۰	/۰۶۰	۰/۰۷۰	۰/۰۱۰
تعداد سلول‌های سرتولی	۰	۰	۱-	۰	۰	۰	> ۰/۹۹۹	> ۰/۹۹۹	۰/۰۱۰

L-NAME: L-nitro-arginine methyl ester

e: گروه جنین‌هایی که یک روز پیش از تولد از رحم خارج و تشریح شدند.

۷: گروه فرزندانی که در ۷ روزگی تشریح شدند؛ ۲۴: گروه فرزندانی که در ۲۴ روزگی تشریح شدند؛ شدت تغییرات بافتی در این آزمایش با آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney بررسی و به صورت +، ++ و +++ نسبت به شاهد (۰) در نظر گرفته شد.

عمر چند ثانیه که به عنوان یک پیام‌رسان داخل سلولی و خارج سلولی در بافت‌های مختلف عمل می‌کند (۳۳). NO به عنوان یک محصول اصلی ترشحی شناخته شده در سلول‌های پستانداران (۱۱)، دارای نقشی عمده در عملکرد انواع سیستم‌های فیزیولوژیک است (۱۶). آن چه NO را از دیگر مولکول‌های بدن متمایز می‌کند، ایفای نقش‌های متفاوت در بدن (۳۵-۳۴) از جمله مهم‌ترین انتقال دهنده‌ی عصبی درگیر در کنترل غیرآدرنرژیک و غیرکولینرژیک در دستگاه تناسلی است (۳۶). همچنین، این مولکول می‌تواند به دو صورت میانجی فیزیولوژیک و عامل سیتوتوکسیک در سلول عمل نماید و تولید بیش از حد آن تحت بعضی از شرایط منجر به آسیب بافتی و تغییرات التهابی می‌شود (۳۷).

همچنین در سال‌های گذشته، NO خود را به عنوان یک مولکول چند ظرفیتی که نقشی تعیین کننده در تنظیم عملکردهای چندگانه در سیستم تولید مثلی زنان و مردان ایفا می‌کند، ثابت کرده است (۱۶). یافته‌های Pathak و Lal نشان می‌دهد که ایزوفرم‌های NOS به طور متنوع در انواع مختلف سلول‌ها در بیضه ی گربه‌ماهی که از نظر باروری فعال است، بیان شده است. این تحقیقات، همچنین نشان می‌دهد که NO تولید تستوسترون را در بیضه را مهار می‌کند (۳۸).

Liman و همکاران نشان دادند که NO در گربه‌ی خانگی ممکن است نقش مهمی در تراکم کروماتین، شکل دادن به اسپرماتید و انتشار نهایی اسپرم از اپی‌تلیوم اسپرماتوژنیک بازی کند. علاوه بر این، NO نیز ممکن است در اسپرمیوژنز، استروئیدوژنز و آپوپتوز نقش داشته باشد (۳۹).

Banerjee و همکاران دریافتند که در سن بالا، کاهش میزان هورمون استروژن علت افزایش غلظت NO است که به نوبه‌ی خود باعث کاهش تولید استروئید در بیضه و آپوپتوز سلول‌های جنسی در موش می‌شود (۴۰).

این حقیقت که NO در فیزیولوژی، زیست‌شناسی و پاتوفیزیولوژی سیستم تولید مثل درگیر است، ممکن است مفاهیم بالینی مهمی در تکوین راهبردهای درمانی برای جلوگیری از

اختلالات تولید مثل مرتبط با NO داشته باشد (۱۶)، اما این که «آیا افزایش یا مهار سنتز NO در شرایط مختلف مفید است؟»، بحث‌انگیز باقی می‌ماند. شرایطی وجود دارد که در آن، افزایش و یا مهار انتخابی تشکیل NO ممکن است مطلوب باشد (۴۱). در این مطالعه، ال- آرژنین پیش‌ساز NO برای افزایش سنتز این ماده و L-NAME، مهار کننده‌ی رقابتی NO سنتاز، برای کاهش تشکیل آن، به منظور بررسی تغییرات بافتی در بیضه‌ی جنین و فرزند موش سوری در دوران بارداری مادر استفاده شد.

نتایج به دست آمده از مقایسه‌ی شدت تغییرات بافتی در این تحقیق، نشان می‌دهد که NO مازاد تولید شده در بدن مادر، بر روی بافت بیضه‌ی جنین و فرزند ۷ روزه تأثیر مضر دارد که در صورت ماندگاری این تغییرات، می‌تواند موجب به هم ریختگی نظم سلولی و ساختار کلی بافت بیضه شود. اما بخش اعظم این علایم، ۲۴ روز پس از تولد محسوس نبودند. ممکن است علت از بین رفتن علایم بعد از گذشت ۲۴ روز، حساس بودن NO و یا کوتاه بودن نیمه‌ی عمر این مولکول باشد (۴۲).

همچنین، نتایج به دست آمده از این بررسی مشخص می‌کند که مهار سنتز NO در مادر باردار اثرات به مراتب شدیدتر، اساسی‌تر و پایدارتری نسبت به سنتز مضاعف این ماده ایجاد می‌کند، که این اثرات باعث کاهش تعداد رده‌های سلولی به خصوص سلول‌های جنسی و همچنین، به هم ریختگی نظم سلولی و در نتیجه تخریب نظم بافت بیضه شده است؛ به طوری که به نظر می‌رسد سلول‌ها توانایی تولید اسپرم را از دست داده‌اند که تأکیدی بر نتایج مطالعات گذشته مبنی بر لزوم حضور NO در تکوین طبیعی جنین است و نشان می‌دهد که کمبود این ماده در خون مادر، عواقب جبران ناپذیری بر بافت بیضه‌ی فرزند به همراه خواهد داشت. علاوه بر آن، در گروه‌هایی که هر دو ماده‌ی ال- آرژنین و L-NAME را به طور هم‌زمان دریافت کرده بودند، نتایج به دست آمده مشابه گروه دریافت کننده‌ی نرمال سالین و گروه شاهد بود؛ بدین معنا که اثرات این دو ماده با به کار بردن توأم آن‌ها خنثی می‌شود که نشان‌گر دخالت مستقیم سنتز یا عدم سنتز NO در بروز اثرات تخریبی مشاهده شده می‌باشد.

در کل، ایجاد هر گونه ناهنجاری در بافت بیضه منجر به ایجاد اختلال در عملکرد سیستم تناسلی، کاهش باروری و در نهایت عقیمی می‌شود. در مجموع، این تحقیق نشانگر سطح بحرانی و اهمیت NO در تکوین جنین در حال رشد و سلامت تولید مثل نسل بعدی است. اگر چه مهار این ماده در بدن مادر باردار اثرات مخربی در پی دارد، اما در زمان حاملگی مکمل‌های حاوی NO نیز توصیه نمی‌شود.

با این وجود، به علت اهمیت بسیار زیاد NO و برای مشخص نمودن مکانیسم‌های عملکرد و تأثیرگذاری این مولکول به ویژه در انتقال از مادر به جنین در حال رشد ضروری می‌باشد. همچنین، انجام بررسی‌های تکمیلی از جمله تکرار آزمایش با مدت زمان طولانی‌تر تزریق به منظور بررسی ماندگاری اثرات، ادامه‌ی مطالعه برای ارزیابی اثرات پس از بلوغ، بررسی تغییرات سطح هورمون‌های جنسی در خون فرزندان و به کارگیری دوزهای متفاوت در روزهای متفاوت مفید به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل یک پروژه تحقیقاتی با هزینه‌ی شخصی نویسنده‌ی اول می‌باشد

References

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2012. p.331.
2. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. FASEB J 1993; 7(2): 349-60.
3. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. Annu Rev Physiol 1995; 57: 707-36.
4. Snyder SH. Nitric oxide. No endothelial NO. Nature 1995; 377(6546): 196-7.
5. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. J Biol Chem 1994; 269(19): 13725-8.
6. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. J Leukoc Biol 1993; 54(2): 171-8.
7. Nussler AK, Billiar TR, Liu ZZ, Morris SM. Coinduction of nitric oxide synthase and argininosuccinate synthetase in a murine macrophage cell line. Implications for regulation of nitric oxide production. J Biol Chem 1994; 269(2): 1257-61.
8. Morris SM, Jr. Regulation of enzymes of urea and arginine synthesis. Annu Rev Nutr 1992; 12: 81-101.
9. Sax HC, Hasselgren PO, Talamini MA, Edwards LL, Fischer JE. Amino acid uptake in isolated, perfused liver: effect of trauma and sepsis. J Surg Res 1988; 45(1): 50-5.
10. Bogle RG, Baydoun AR, Pearson JD, Moncada S, Mann GE. L-arginine transport is increased in macrophages generating nitric oxide. Biochem J 1992; 284 (Pt 1): 15-8.
11. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992; 6(12): 3051-64.
12. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. Hum Reprod Update 1998; 4(1): 3-24.

13. Ariel I, Hochberg A, Shochina M. Endothelial nitric oxide synthase immunoreactivity in early gestation and in trophoblastic disease. J Clin Pathol 1998; 51(6): 427-31.
14. Fabregues F, Balasch J, Manau D, Creus M, Jimenez W, Carmona F, et al. Circulating levels of nitric oxide in successful and unsuccessful implantation after in vitro fertilization and embryo transfer. Relationship to estradiol and progesterone. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(7): 564-9.
15. Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the placenta. Biol Reprod 2001; 64(4): 1033-40.
16. Hefler LA, Reyes CA, O'Brien WE, Gregg AR. Perinatal development of endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. Biol Reprod 2001; 64(2): 666-73.
17. Azarnia M, Tahamtani Y, Rajabi M. An introduction to animal reproduction. Tehran, Iran: Jahad Daneshgahi Publications; 2007. p. 421-2.[In Persian].
18. Adams ML, Meyer ER, Sewing BN, Cicero TJ. Effects of nitric oxide-related agents on rat testicular function. J Pharmacol Exp Ther 1994; 269(1): 230-7.
19. Davidoff MS, Middendorff R, Mayer B, Holstein AF. Nitric oxide synthase (NOS-I) in Leydig cells of the human testis. Arch Histol Cytol 1995; 58(1): 17-30.
20. Ehren I, Adolfsson J, Wiklund NP. Nitric oxide synthase activity in the human urogenital tract. Urol Res 1994; 22(5): 287-90.
21. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993; 150(1): 73-6.
22. Yu Y, Terada K, Nagasaki A, Takiguchi M, Mori M. Preparation of recombinant argininosuccinate synthetase and argininosuccinate lyase: expression of the enzymes in rat tissues. J Biochem 1995; 117(5): 952-7.
23. Ewing JF, Maines MD. Distribution of constitutive (HO-2) and heat-inducible (HO-1) heme oxygenase isozymes in rat testes: HO-2 displays stage-specific expression in germ cells. Endocrinology 1995; 136(5): 2294-302.
24. Zini A, O'Bryan MK, Magid MS, Schlegel PN. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death. Biol Reprod 1996; 55(5): 935-41.
25. Stephan JP, Guillemois C, Jegou B, Bauche F. Nitric oxide production by Sertoli cells in response to cytokines and lipopolysaccharide. Biochem Biophys Res Commun 1995; 213(1): 218-24.
26. Tatsumi N, Fujisawa M, Kanzaki M, Okuda Y, Okada H, Arakawa S, et al. Nitric oxide production by cultured rat Leydig cells. Endocrinology 1997; 138(3): 994-8.
27. Lancaster JR, Jr., Langrehr JM, Bergonia HA, Murase N, Simmons RL, Hoffman RA. EPR detection of heme and nonheme iron-containing protein nitrosylation by nitric oxide during rejection of rat heart allograft. J Biol Chem 1992; 267(16): 10994-8.
28. Dashti N, Ansari M, Shabani M, Vardasti S, Mirsalehian A, Noori Mughehi MH, et al. The effect of nitric oxide donor in diabetic wound healing. Iran J Public Health 2003; 32(4): 59-63.
29. Noori Mugahi SMH. Effect of nitric oxide (NO) system on cardiovascular development of rat embryo. Proceedings of the 10th International Congress of Toxicology; 2004 Jul 11-15; Tampere, Finland.
30. Hogg N, Struck A, Goss SPA, Santanam N, Joseph J, Parthasamthy S, et al. Inhibition of macrophage-dependent low density lipoprotein oxidation by nitric oxide donors. J Lipid Res 1995; 36; 1756-62.
31. Parivar K, Mohseni Koochesfahani H. Atlas of embryology and experimental embryology. Tehran, Iran: Jahad Daneshgahi Publication; 1994. [In Persian].
32. Mohseni Koochesfahani H, Parivar K. Methods in histology, embryology and animal biology. Tehran, Iran: Alhossein Publications; 2000. [In Persian].
33. Senayli A, Ekici F, Yilmaz R, Erdogan H. Measurement of hydroxyproline and nitric oxide, and comparison of sac fluid acidity in different inguinal pathologies. J Pediatr Urol 2013; 9(6 Pt B): 1122-5.
34. Murad F. Regulation of cytosolic guanylyl cyclase by nitric oxide: the NO-cyclic GMP signal transduction system. Adv Pharmacol 1994; 26: 19-33.
35. Khan FA, Scholtz EL, Chenier TS. The nitric oxide system in equine reproduction: Current status and future directions. J Equine Vet Sci 2015; 35(6): 481-7.
36. Heuer O, Uckert S, Machtens SA, Stief CG, Tsikas D, Frolich JC, et al. Effects of various nitric oxide donating agents on the contractility and cyclic nucleotide turnover of human seminal vesicles in vitro. Urology 2002; 59(6): 958-62.
37. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43(2): 109-42.
38. Nee Pathak ND, Lal B. Seasonality in expression and distribution of nitric oxide synthase isoforms in the testis of the catfish, Clarias batrachus: role of nitric oxide in testosterone production. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2010; 151(3): 286-93.
39. Liman N, Alan E, Beyaz F, Gurbulak K. Endothelial and inducible nitric oxide synthase (NOS) immunoreactivity and NOS-associated NADPH-diaphorase histochemistry in the domestic cat (Felis catus) testis. Theriogenology 2013; 80(9): 1017-32.
40. Banerjee A, Anjum S, Verma R, Krishna A. Alteration in expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta, and aromatase in the testis and its relation with changes in nitric oxide during aging in mice. Steroids 2012; 77(6): 609-20.
41. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Muhtaroglu S, Tekin Y. The role of nitric oxide in testicular ischemia-reperfusion injury. J Pediatr Surg 2000; 35(1): 101-3.
42. Stamler JS, Jaraki O, Osborne J, Simon DI, Keaney J, Vita J, et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89(16): 7674-7.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 25.09.2015

Accepted: 28.11.2015

Effects of L-Arginine and L-Nitro-Arginine Methyl Ester (L-NAME) in the First Half of Pregnancy on Embryos and Offspring Testis Tissue Before and After Birth

Sima Sabbagh MSc[1], Mahnaz Azarnia PhD[2], Mojgan Mokhtari PhD[3], Mahsa Rostami MSc[1], Leila Dehghani MSc[4]

Original Article

Abstract

Background: Considering nitric oxide (NO) as one of the important molecular regulators in genital organs, and according to the critical level of it in establishing a successful pregnancy, we assessed the changes in testis tissue of embryo and offspring via treating pregnant mice.

Methods: 35 adult female mice, after observing the vaginal plug, were randomly divided into five groups of seven. The first one was the control group. Remaining groups, respectively, received L-Arginin, L-nitro-arginine methyl ester (L-NAME), normal saline, and a mixture of L-Arginin and L–NAME, three days in first half of pregnancy. One day before the delivery, and before maturation, embryos' and offspring's testes were removed through laparotomy. Pathological and histological changes of samples were assessed using histotechnique method and general Hematoxylin and Eosin (H&E) staining.

Findings: In L-NAME group, in addition to disorganization in tissue order, tunica albuginea diameter was considerably increased whereas the number of germ cells was significantly decreased in embryos and offspring. L. Arginine treatment in pregnant mice led to reduce the number of seminiferous tubules and decrease tunica albuginea diameter and dissemination.

Conclusion: Stimulating or inhibiting the synthesis of nitric oxide in pregnant mice can interfere with the organ normal function and influence fertility parameters via causing abnormally and malformations in testis tissue, specially in the next generation.

Keywords: Nitric oxide, L-Arginine, L-NAME, Testis, Embryonic development

Citation: Sabbagh S, Azarnia M, Mokhtari M, Rostami M, Dehghani L. **Effects of L-Arginine and L-Nitro-Arginine Methyl Ester (L-NAME) in the First Half of Pregnancy on Embryos and Offspring Testis Tissue Before and After Birth.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1871-7

1- Department of Animal Biology, School of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Animal Biology, School of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
3- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Research Instructor, Isfahan Neurosciences Research Center, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Leila Dehghani MSc, Email: leiladehghani@azh.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۱۴

تأثیر هشت هفته تمرین در آب بر فاکتور ۸ و زمان انعقاد خون (PTT) در مردان مبتلا به هموفیلی

مرضیه سلطانی[۱]، دکتر مهدی کارگر فرد[۲]، مریم نادی[۳]، مهدی حسینی[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کمبود فاکتورهای انعقادی و تأخیر در زمان انعقاد خون (Partial thromboplastin time یا PTT) در پی یک خون‌ریزی، از جمله مشکلات اساسی بیماران مبتلا به هموفیلی محسوب می‌شود. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر تمرین در آب بر فاکتور ۸ و PTT در بیماران مبتلا به هموفیلی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی نیمه تجربی، با استفاده از طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون و گروه شاهد، ۲۰ مرد مبتلا به هموفیلی مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای اصفهان به صورت داوطلبانه انتخاب شدند و به طور تصادفی در دو گروه تجربی (۱۰ نفر) و شاهد (۱۰ نفر) قرار گرفتند. آزمودنی‌های گروه ورزش درمانی در آب، به مدت ۸ هفته و هر هفته در سه جلسه‌ی ۴۵ تا ۶۰ دقیقه‌ای به تمرین در آب پرداختند؛ در حالی که گروه شاهد در این مدت هیچ‌گونه فعالیت ورزشی را تجربه نکردند و فقط پی‌گیری شدند. سطح فاکتور ۸ و PTT آزمودنی‌ها با نمونه‌گیری خون در ابتدا و پس از مداخله اندازه‌گیری گردید و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۸ هفته تمرین در آب کاهش معنی‌داری در میزان PTT افراد گروه تجربی نسبت به گروه شاهد ایجاد نمود (P = ۰/۰۰۲)، در واقع، زمان انعقاد خون در گروه تجربی از ۸۰/۹۰ به میزان ۷۴/۲۰ ثانیه کاهش داشت؛ در حالی که گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان نداد (پیش‌آزمون = ۷۷/۲۰ و پس‌آزمون = ۷۹/۵۰ ثانیه). میزان تغییرات در سطح فاکتور ۸ معنی‌دار نبود. سطح فاکتور ۸ در گروه تجربی از میزان ۱/۶ به ۲/۱ واحد بین‌المللی بر دسی‌لیتر افزایش یافت، اما این یافته‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (P > ۰/۰۵۰).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که تمرین در آب می‌تواند باعث کاهش معنی‌داری در زمان انعقاد خون بیماران مرد مبتلا به هموفیلی گردد.

واژگان کلیدی: هموفیلی، تمرین در آب، فاکتور ۸، زمان انعقاد خون (PTT)

ارجاع: سلطانی مرضیه، کارگر فرد مهدی، نادی مریم، حسینی مهدی. **تأثیر هشت هفته تمرین در آب بر فاکتور ۸ و زمان انعقاد خون (PTT) در مردان مبتلا به هموفیلی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۸۳-۱۸۷۸

مقدمه

بیماری هموفیلی از نقص یا فقدان فاکتورهای انعقادی در خون ناشی می‌شود و یک بیماری خون‌ریزی دهنده می‌باشد که علت ارثی و ژنتیکی دارد و به طور مادام‌العمر گریبان‌گیر فرد مبتلا است. شایع‌ترین انواع هموفیلی عبارت است از هموفیلی A یا کلاسیک که به دلیل کمبود یا فقدان فاکتور انعقادی ۸ (VIII) و هموفیلی نوع B که به دلیل کمبود یا فقدان فاکتور انعقادی ۹ (IX) ایجاد می‌شود. فاکتورهای ۸ و ۹ فقط دو ماده از ۱۳ ماده‌ی انعقادی در خون انسان است که به آن‌ها فاکتورهای انعقادی می‌گویند و تعادل و تنظیم در آن‌ها باعث جلوگیری از خون‌ریزی‌های داخلی و خارجی و به اصطلاح انعقاد خون می‌شود (۱).

هموفیلی نوع A یا کمبود فاکتور انعقادی ۸، شایع‌ترین نوع هموفیلی می‌باشد که از هر ۱۰۰۰۰ کودک تازه متولد شده، یک نفر به این بیماری مبتلا است. این افراد به شکل غیرطبیعی دچار کمبود فاکتور انعقادی خون هستند (۲) و شدت بیماری نیز بسته به سطح فاکتور انعقادی ۸، متفاوت می‌باشد. چنانچه سطح فاکتور ۸ بین ۵ تا ۴۰ درصد میزان طبیعی باشد، فرد دارای هموفیلی خفیف است و در این‌گونه بیماران به ندرت خون‌ریزی خود به خودی مشاهده می‌شود. در نوع متوسط این بیماری، سطح فاکتور ۸ کمتر از ۵ درصد و در نوع شدید آن به کمتر از ۱ درصد حالت طبیعی می‌رسد (۳).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مریم نادی
Email: maryam.nadii@gmail.com

زمانی که افراد مبتلا به این بیماری در معرض آسیب ناشی از گونه‌های مختلف ورزش و فعالیت بدنی قرار می‌گیرند، نسبت به افراد سالم، خطر بزرگ‌تری برای خون‌ریزی درون مفاصل (هموآرتروزیس) و عضلات و اندام داخلی، آن‌ها را تهدید می‌کند (۳). به تازگی دانشمندان برای درمان و بازتوانی بیماران مبتلا به هموآرتروزیس، به سمت روش‌های غیر جراحی روی آورده‌اند. آن‌ها عقیده دارند که جایگزینی فاکتور انعقادی در مرحله‌ی اول آسیب، بیشترین اهمیت را دارد (۳-۲). بسته به شدت و موقعیت خون‌ریزی، بی‌تحرکی و ثابت کردن عضو توسط آتل و اسپلینت ضروری به نظر می‌رسد (۵-۴).

در مقابل، برخی دیگر از دانشمندان با بی‌تحرکی مخالف هستند و به درمان و رفع هموآرتروزیس با استفاده از فعالیت بدنی معتقد می‌باشند (۶). از نظر این دانشمندان، حتی یک دوره‌ی مختصر بی‌تحرکی، می‌تواند اثرات زیان‌باری همچون دگرگونی استخوان در محل مفصل، خشکی مفصل، تخریب مفصل، ضعف لیگامنت‌ها و آتروفی عضلانی برای وضعیت مفصل به همراه داشته باشد. (۷). Thomas و همکاران در تحقیق خود تأثیر برنامه‌ی تمرینی شش هفته‌ای را بر مبتلایان به اختلالات خونی و آرتریت ناشی از هموفیلی مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که تمرینات به کار گرفته شده، باعث هیچ گونه آسیب‌دیدگی، ادم و خون‌ریزی نشد (۸).

بنابراین، برای کاهش آسیب و زیان ناشی از بی‌تحرکی باید یک برنامه‌ی تمرین بدنی مناسب طراحی گردد. برخی از متخصصان عقیده دارند که تمرینات ایزوکینتیک و ایزوتونیک به علت خطر بالای آسیب عضلانی و لیگامنتی، برای شروع درمان مناسب نیستند و تنها روش برای شروع درمان، تمرینات ایزومتریک می‌باشد (۹). در ادامه‌ی روند بهبودی، باید تمرینات فعال و مقاومتی به تدریج اضافه گردد (۵-۴). شاید دلیل اصلی استفاده از تمرینات ایزومتریک در بدو امر، این باشد که در این تمرینات فشار و میزان انقباض عضله قابل کنترل است و درد و آسیب احتمالی کمتری متوجه بیمار می‌شود (۹).

به هر حال، هر روش تمرینی دارای مزایا و معایب خاص خود می‌باشد و نمی‌توان به طور مطلق در مورد آن اظهارنظر کرد. از آن‌جایی که در چند سال اخیر ورزش درمانی رشد چشم‌گیری داشته است، به نظر می‌رسد می‌توان از آن به عنوان یک درمان جایگزین برای بازتوانی بیماران خاص، استفاده‌های زیادی کرد. در حال حاضر، بین متخصصان در طراحی نوع برنامه‌ی تمرینی برای بیماران مبتلا به هموفیلی اختلاف نظر وجود دارد (۱۰). نتایج تحقیق Vallejo و همکاران که به بررسی تأثیر تمرین در آب بر کارایی حرکتی ۱۳ بیمار مبتلا به هموفیلی پرداخت، نشان داد که تمرینات ورزشی بدون داشتن هرگونه عوارض جانبی، می‌تواند ظرفیت هوازی افراد بیمار را بهبود بخشد (۱۱).

آنچه مسلم است این که، ورزش درمانی از طریق تقویت عضلات اطراف مفصل و کاهش فشار وارد بر آن، در کاهش درد و افزایش دامنه‌ی حرکتی مفاصل در بیمارانی که از این مشکلات رنج می‌برند، مؤثر است. حال اگر این ورزش درون آب و به ویژه در آب گرم انجام گیرد، می‌تواند مشکلات سر راه بیماران مبتلا به هموفیلی در انجام تمرینات بدنی در خشکی را از میان بردارد. با توجه به خواص آب در ایجاد مقاومت، سبک‌سازی و کم کردن فشار وارد آمده بر مفصل و خاصیت فرح‌بخشی آن، انجام ورزش در آب آسان‌تر و با صدمه‌ی کمتری است و نتیجه‌ی بهتری در بهبود قوای جسمانی، وضعیت تنفسی و کاهش اضطراب و افسردگی دارد (۱۲). از آن‌جا که تأثیرات مثبت تمرینات بدنی در ارتقای فاکتورهای جسمانی و روانی افراد سالم ثابت شده است (۱۳)، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر یک برنامه‌ی تمرینی ویژه در آب بر فاکتورهای خونی مانند فاکتور ۸ و PTT انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی نیمه تجربی با استفاده از طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون و گروه شاهد انجام گرفت. ۲۰ بیمار مبتلا به هموفیلی مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای اصفهان انتخاب شدند و به صورت تصادفی در دو گروه تجربی (۱۰ نفر) و شاهد (۱۰ نفر) قرار گرفتند. بعد از مکاتبات اولیه با بیمارستان و مراکز درمانی که این بیماران را پذیرش می‌کردند، تعداد ۲۷ نفر بیمار مبتلا به هموفیلی نوع A به صورت هدفمند و در دسترس انتخاب شدند. روبه‌رو شدن بیماران با عمل جراحی پیش از انجام طرح و یا در حین آن، شرکت در هر ورزش یا برنامه‌ی درمانی دیگر، خون‌ریزی شدید با وجود مصرف فاکتور انعقادی و وجود زخم باز، از جمله موارد حذف افراد از این طرح بود.

در جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک بیماران آمده است. تفاوت آماری معنی‌داری بین افراد گروه شاهد و تجربی وجود نداشت. از آن‌جا که دامنه‌ی سنی افراد شرکت کننده ۱۸ تا ۲۲ سال بود، میزان وزن در دامنه‌های پایین قرار داشت. لازم به ذکر است که در بیان این داده‌ها هیچ‌گونه سوگیری وجود نداشت.

برنامه‌ی گروه تمرین در آب به صورت ۸ هفته و هر هفته در سه جلسه‌ی ۴۵ تا ۶۰ دقیقه‌ای انجام گرفت. تمرینات با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه شروع شد و در هفته‌های آخر به صورت پیش‌رونده به ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه رسید. همچنین، تمامی اصول تمرینی شامل شدت، مدت و اصل اضافه بار و اختصاصی بودن تمرین در نظر گرفته شد. قبل از نمونه‌گیری خون، بیماران به مدت ۵ تا ۷ روز فاکتور انعقادی دریافت نکردند تا سطح فاکتور به میزان

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک آزمودنی‌ها

ویژگی‌های بدنی	گروه‌ها (میانگین ± انحراف معیار)	
	گروه تجربی	گروه شاهد
سن (سال)	۲۲/۹۰ ± ۷/۶۰	۱۸/۱۰ ± ۶/۳۰
قد (سانتی‌متر)	۱۷۵/۰۰ ± ۱۱/۵۰	۱۶۴/۰۰ ± ۱۳/۳۰
وزن (کیلوگرم)	۶۰/۲۰ ± ۹۰/۰۰	۵۵/۷۵ ± ۱۷/۸۰

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار زمان انعقاد خون بیماران مبتلا به هموفیلی گروه تجربی و شاهد قبل و بعد از انجام مداخله

متغیر	گروه	قبل از مداخله (میانگین ± انحراف معیار)	بعد از مداخله (میانگین ± انحراف معیار)	معنی‌داری	تفاضل میانگین	t	P
مقدار PTT (ثانیه)	تجربی	۸۰/۹۰ ± ۲۲/۶۰	۷۴/۲۰ ± ۲۵/۹۴	۰/۰۲	۸/۷۰۰۰	۳/۶۵۷	۰/۰۰۲
	شاهد	۷۷/۲۰ ± ۳۷/۵۴	۷۹/۵۰ ± ۳۶/۸۲	۰/۰۱	-۲/۳۰۰۰		

PTT: Partial thromboplastin time

طبیعی خود برسد و خون‌گیری برای ارزیابی فاکتور ۸ و PTT انجام شد. لازم به ذکر است که درجه‌ی حرارت آب به طور تقریبی بین ۲۷ تا ۳۰ درجه‌ی سانتی‌گراد حفظ شد.

به منظور انجام مقایسه بین دو گروه، ابتدا تمامی متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov از نظر طبیعی بودن توزیع داده‌ها تأیید شدند. سپس، برای بررسی تغییرات درون گروهی از آزمون Paired t و برای مقایسه‌ی بین دو گروه پژوهش از آزمون Independent t (با محاسبه‌ی تفاضل میانگین‌های قبل و بعد) استفاده گردید. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد. آنالیز آماری در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت.

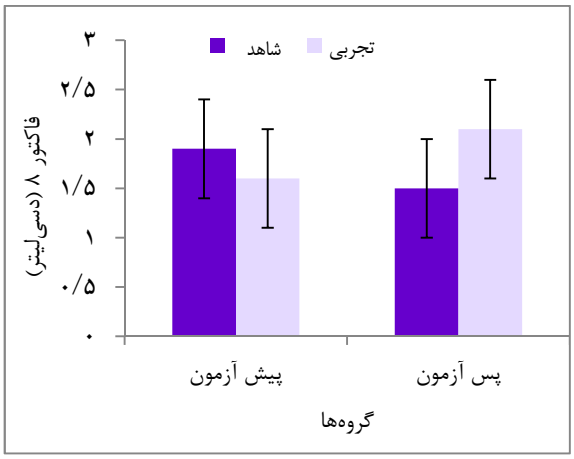
یافته‌ها

جدول ۲ نتایج مقایسه‌ی زمان انعقاد خون بیماران مبتلا به هموفیلی گروه تجربی و شاهد قبل و بعد از انجام مداخله را نشان می‌دهد.

تغییرات میزان PTT پیش و پس از مداخله درمانی، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد. در واقع، زمان انعقاد خون در بیماران تحت مداخله کاهش یافت.

بین میانگین و انحراف معیار PTT در گروه تجربی قبل و بعد از ۸ هفته تمرین در آب تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت؛ در حالی که این تفاوت در گروه شاهد معنی‌دار نبود. همچنین، مقایسه‌ی تفاضل بین میانگین‌های PTT در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از آزمون Independent t تفاوت معنی‌داری را نشان داد. بنابراین، با توجه به نتایج حاصل شده می‌توان اظهار نمود که ۸ هفته تمرین در آب بر میزان PTT بیماران مبتلا به هموفیلی تأثیرگذار بود و موجب کاهش معنی‌داری در PTT گروه تجربی نسبت گروه شاهد گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌های آماری تغییرات معنی‌داری را در سطح فاکتور ۸ پیش و پس از اعمال مداخله درمانی نشان نداد. بین میانگین و انحراف معیار فاکتور ۸ در گروه تجربی قبل (۱/۰۷ ± ۱/۶ دسی‌لیتر) و بعد از ۸ هفته تمرین در آب (۱/۲۸ ± ۲/۱ دسی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P < ۰/۰۵۰$). این تغییرات در گروه شاهد (از ۱/۱ ± ۱/۹ به ۰/۵۲ ± ۱/۵۰ دسی‌لیتر) نیز معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$). همچنین، بین تفاضل میانگین‌های فاکتور ۸ در دو گروه با استفاده از آزمون Independent t تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵۰$). بنابراین، با توجه به نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها می‌توان اظهار نمود که ۸ هفته تمرین در آب، بر فاکتور ۸ بیماران مبتلا به هموفیلی تأثیری نداشت و موجب افزایش معنی‌داری در فاکتور ۸ گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد نگردید (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار فاکتور ۸ گروه‌های تجربی و شاهد قبل و بعد از مداخله

بحث

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که انجام ۸ هفته تمرین در آب، باعث کاهش معنی‌داری در زمان انعقاد خون بیماران مبتلا به هموفیلی گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد می‌شود. ورزش منظم یکی از اجزای مهم در مدیریت بیماری هموفیلی است. محدودیت حرکتی در این بیماران، اساس خونریزی‌های مزمن درون مفصلی است که منجر به پاسخ تهاجمی در طول زمان می‌شود و ناراحتی‌های مفصلی خاص بیماران را به همراه دارد. تعداد دفعات خونریزی در بیماران با میزان محدودیت در دامنه‌ی حرکتی رابطه‌ی معنی‌داری را نشان داده است (۱۴). در واقع زمانی که فرد دچار خونریزی می‌شود، در اولین اقدام تحرک خود را کاهش می‌دهد و مستعد از دست دادن قدرت، تعادل و حس عمقی مفاصل می‌گردد (۳). بنابراین، بیماران مبتلا به هموفیلی که به طور منظم ورزش می‌کنند، کمتر در معرض خونریزی قرار دارند و توانایی انجام کارهای روزانه در آن‌ها تا حدودی با هم‌سالان غیر بیمارشان مطابقت دارد. ورزش برای بیماران مبتلا به هموفیلی به صورت جهانی ترویج می‌شود و فعالیت بدنی کم‌خطر، تحت عنوان راهنمای ورزش برای بیماران مبتلا به هموفیلی توسعه یافته است (۱۱، ۸).

در تحقیق Beltrame و همکاران، ۱۰ فرد بزرگسال مبتلا به هموفیلی در یک جلسه‌ی تمرینی ۲۰ دقیقه‌ای با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب در آب به تمرین پرداختند و نتایج حاصل از نمونه‌های خونی افراد شرکت کننده حاکی از کاهش میزان PTT در این بیماران بود (۱۵) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مشابهت داشت.

ورزش با شدت و مدت زمان مختلف، بر روی میزان فعالیت فاکتور انعقادی ۸ و VWF (von Willebrand factor) اثر تحریکی دارد (۱۶). این موضوع که خون گرفته شده پس از فعالیت ورزشی دارای خاصیت انعقادی بالاتری می‌باشد، طی سال‌های متمادی اثبات شده است (۱۷). این مطلب با استفاده از آزمایش زمان انعقاد خون در مطالعه‌ی حاضر نیز تأیید شد.

از جمله عوامل منجر به فعال شدن پلاکت‌ها، افزایش سطوح هورمورال موادی مانند ADP (Adenosine diphosphate)، یون کلسیم و اپی‌نفرین می‌باشد. این عوامل از جمله عوامل مهم و تأثیرگذار در تشکیل پاهای کاذب در پلاکت‌ها و رهایش عوامل تنظیمی دیگر در مسیر انعقاد خون هستند (۱۸). همچنین، حضور کلسیم در تبدیل فرم‌های غیر فعال عوامل انعقادی به فرم‌های فعال، نقش بارزی دارد. این در حالی است که انجام فعالیت بدنی می‌تواند سطوح آزادسازی کلسیم به جریان خون را افزایش دهد (۱۹).

این موضوع توسط تغییر در PTT فعال شده (Activated PTT) که بیانگر فعالیت مسیرهای معمولی و بی‌واسطه‌ی انعقاد خون می‌باشد، نیز منعکس گردیده است. پس از ورزش، کاهشی در حدود ۷ تا ۳۸ درصد در این زمان مشاهده می‌شود (۲۰).

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، تغییرات معنی‌داری را در سطح فاکتور ۸ بیماران نشان نداد. شدت و تعداد دفعات خونریزی در بیماران بسیار مختلف و متفاوت است. این موضوع حتی در مورد بیمارانی که از نظر سطح فعالیت فاکتور انعقادی با هم برابر هستند نیز صادق است و در طول دوره‌های زمانی مختلف، بسیار متفاوت خواهد بود (۲۱). عقیده بر آن است که عامل انعقادی فاکتور ۸، متغیر انعقادی و مسؤول حالت انعقادی بیش از حد پس از فعالیت ورزشی در افراد سالم می‌باشد. در واقع فعالیت ورزشی می‌تواند این عامل را افزایش دهد. هرچند ساز و کار این فرایند افزایشی ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد این افزایش با مسیر گیرنده‌های بتا- آدرنرژیک ارتباط داشته باشد؛ چرا که با انسداد این نوع گیرنده‌ها، پاسخ‌های انعقادی مهار می‌شود (۲۲). بنابراین، چنین فرضیه‌ای وجود دارد که این شرایط در ادامه منجر به کاهش خونریزی و به دنبال آن دریافت کمتر فاکتور انعقادی در آزمودنی‌هایی که پروتکل تمرین در آب را پیگیری کرده بودند، می‌گردد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، تمرین در آب باعث کاهش زمان انعقاد خون بیماران مبتلا به هموفیلی در گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد شد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از جناب آقای دکتر مجید غیاث (پزشک معتمد دانشگاه اصفهان)، تمام بیماران شرکت کننده در تحقیق، کارکنان محترم بیمارستان سیدالشهدای اصفهان و کلیه‌ی عزیزانی که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. مقاله حاضر به تصویب دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه اصفهان رسیده است.

References

1. Giampaolo A, Abbonizio F, Puopolo M, Arcieri R, Mannucci PM, Hassan HJ, et al. Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy. Transfus Med 2011; 21(4): 280-4.
2. Santagostino E, Mancuso ME. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. Haemophilia 2008; 14(Suppl 6): 16-9.
3. Hilberg T, Herbsleb M, Gabriel HH, Jeschke D, Schramm W. Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects. Haemophilia 2001; 7(6): 582-8.

4. Smolander J, Blair SN, Kohl HW, III. Work ability, physical activity, and cardiorespiratory fitness: 2-year results from Project Active. J Occup Environ Med 2000; 42(9): 906-10.
5. Schoenmakers MA, Gulmans VA, Helders PJ, van den Berg HM. Motor performance and disability in Dutch children with haemophilia: a comparison with their healthy peers. Haemophilia 2001; 7(3): 293-8.
6. Bonhauser M, Fernandez G, Puschel K, Yanez F, Montero J, Thompson B, et al. Improving physical fitness and emotional well-being in adolescents of low socioeconomic status in Chile: results of a school-based controlled trial. Health Promot Int 2005; 20(2): 113-22.
7. Mulder K, Cassis F, Seuser DR, Narayan P, Dalzell R, Poulsen W. Risks and benefits of sports and fitness activities for people with haemophilia. Haemophilia 2004; 10(Suppl 4): 161-3.
8. Thomas AW, White KP, Drost DJ, Cook CM, Prato FS. A comparison of rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients and healthy controls exposed to a pulsed (200 microT) magnetic field: effects on normal standing balance. Neurosci Lett 2001; 309(1): 17-20.
9. Anderson A, Forsyth A. Playing it safe: Bleeding disorder, sports and exercise. New York, NY: National Haemophilia Foundatio; 2005.
10. Pelletier JR, Findley TW, Gemma SA. Isometric exercise for an individual with hemophilic arthropathy. Phys Ther 1987; 67(9): 1359-64.
11. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. Haemophilia 2010; 16(1): 155-61.
12. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Curtin JA, Selvadurai HC. The effect of an exercise intervention on aerobic fitness, strength and quality of life in children with haemophilia (ACTRN012605000224628). BMC Blood Disord 2006; 6: 2.
13. Falk B, Portal S, Tiktinsky R, Weinstein Y, Constantini N, Martinowitz U. Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients. Med Sci Sports Exerc 2000; 32(1): 52-7.
14. Seid M, Varni JW, Segall D, Kurtin PS. Health-related quality of life as a predictor of pediatric healthcare costs: a two-year prospective cohort analysis. Health Qual Life Outcomes 2004; 2: 48.
15. Beltrame LG, Abreu L, Almeida J, Boullosa DA. The acute effect of moderate intensity aquatic exercise on coagulation factors in haemophiliacs. Clin Physiol Funct Imaging 2015; 35(3): 191-6.
16. Corrall RJ, Webber RJ, Frier BM. Increase in coagulation factor VIII activity in man following acute hypoglycaemia: mediation via an adrenergic mechanism. Br J Haematol 1980; 44(2): 301-5.
17. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. Am J Hematol 2007; 82(8): 731-5.
18. Querol F, Pérez-Alenda S, Gallach JE, Devís-Devís J, Valencia-Perisc A, Moreno LMG. Haemophilia: exercise and sport. Apunts Medicina de l'Esport 2011; 46(169): 29-39.
19. Berkarda B, Akokan G, Derman U. Fibrinolytic response to physical exercise in males. Atherosclerosis 1971; 13(1): 85-91.
20. Mandalaki T, Dessypris A, Louizou C, Bossinakou I, Panayotopoulou C, Antonopoulou A. Marathon run I: effects on blood coagulation and fibrinolysis. Thromb Haemost 1977; 37(3): 444-50.
21. Koch B, Luban NL, Galioto FM, Rick ME, Goldstein D, Kelleher JF. Changes in coagulation parameters with exercise in patients with classic hemophilia. Am J Hematol 1984; 16(3): 227-33.
22. Longo DL. Harrison's hematology and oncology. Yale J Biol Med 2011; 84(1): 64.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 17.09.2015

Accepted: 05.12.2015

The Effect of 8-Weeks Exercise in Water on Factor VIII and Partial Thromboplastin Time (PTT) of Men with Hemophilia

Marziyeh Soltani[1], Mehdi Kargarfard PhD[2], Maryam Nadi MSc[3], Mehdi Hoseini[1]

Original Article

Abstract

Background: Following a bleeding, deficiency of coagulation factors and delayed blood clotting time are of problems with patients with hemophilia. This study aimed to assess the effect of 8-weeks exercise in water on factor VIII and partial thromboplastin time (PTT) in men with hemophilia.

Methods: In this semi-experimental study, using pretest and posttest method, 20 men with hemophilia were randomly divided into two groups of 10. Patients in experimental group, exercised in the water for 8 weeks, 3 sessions of 45-60 minutes per week; while the control group did not perform any kind of physical activity and were followed only. The levels of factor VIII and PTT were measured before and after the intervention and analyzed.

Findings: 8-weeks exercise in water established a significant reduction in the amount of PTT in experimental group compared to the control group ($P = 0.002$); The PTT decreased from 80.90 to 74.20 seconds in the experimental group, whereas no significant decrease was seen in the control group (pre- and posttest PTT of 77.20 and 79.50 seconds, respectively). There were no significant changes in the level of factor VIII; in the experimental group, this amount increased from 1.6 to 2.1 IU/dl, but this finding was not statistically different ($P > 0.050$).

Conclusion: The results of this study showed that exercise in water can significantly reduce clotting time (PTT) in men with hemophilia.

Keywords: Hemophilia, Factor VIII Exercise in water, Partial thromboplastin time (PTT)

Citation: Soltani M, Kargarfard M, Nadi M, Hoseini M. **The Effect of 8-Weeks Exercise in Water on Factor VIII and Partial Thromboplastin Time (PTT) of Men with Hemophilia.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1878-83

1- MSc Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Maryam Nadi MSc, Email: maryam.nadii@gmail.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۷/هفته اول دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۳۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۸/۳۰

بررسی شیوع افسردگی و ارتباط آن با عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲

صدیقه انصاری‌پور[۱]، اکبر حسن‌زاده[۲]، دکتر ناهید گرامیان[۱]، دکتر شهره اخوان[۱]، طاهره مقدس[۱]

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: افسردگی یکی از اختلالات شایع خلقی در بیشتر جوامع بشری است که موجب افت قابل ملاحظه در عملکرد شغلی، تحصیلی، اجتماعی و یا خانوادگی می‌شود. این پژوهش با هدف تعیین میزان افسردگی و تأثیر آن بر عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲ انجام گرفت.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی از نوع همبستگی بود که در آن تعداد ۲۹۷ نفر از بهورزان شاغل در خانه‌های بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، به روش نمونه‌گیری سیستماتیک انتخاب شدند. برای اندازه‌گیری میزان افسردگی از پرسش‌نامه‌ی PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) استفاده گردید و عملکرد بهورزان مورد مطالعه نیز توسط مربیان مرکز آموزش بهورزی با استفاده ازچک‌لیست‌های تهیه شده در واحد آموزش بهورزی سنجیده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های همبستگی Pearson و Spearman، Independent t و One-way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: شیوع افسردگی در بهورزان مورد مطالعه، ۵۳/۹ درصد بود. ۲۶/۶ درصد دارای افسردگی خفیف، ۱۱/۸ درصد افسردگی متوسط و ۱۶/۵ درصد دارای افسردگی شدید تا بسیار شدید بودند. افسردگی در بهورزان زن نسبت به بهورزان مرد شیوع بالاتری داشت. ارتباط افسردگی با سن، سابقه‌ی کار و نوع سکونت معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵۰$). عملکرد بهورزان با شدت افسردگی آن‌ها رابطه‌ی معکوس داشت ($P < ۰/۰۵۰$). همچنین، سطح تحصیلات بهورزان با افسردگی رابطه‌ی معکوس و با عملکرد رابطه‌ی مستقیم داشت.

نتیجه‌گیری: شیوع افسردگی در بهورزان بالا است و این افسردگی، بر روی عملکرد آن‌ها نیز تأثیر دارد. برنامه‌ریزی برای کاهش افسردگی در آنان نقش مهمی در ارتقای برنامه‌های سلامت ایفا می‌نماید.

واژگان کلیدی: افسردگی، بهورز، مقیاس افسردگی Patient Health Questionnaire-9

ارجاع: انصاری‌پور صدیقه، حسن‌زاده اکبر، گرامیان ناهید، اخوان شهره، مقدس طاهره. **بررسی شیوع افسردگی و ارتباط آن با عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۷): ۱۸۹۰-۱۸۸۴

مقدمه

افسردگی یکی از اختلالات شایع خلقی در بیشتر جوامع بشری است که به زمان، مکان و شخص خاصی محدود نمی‌گردد و همه‌ی گروه‌ها و طیف‌های مختلف جامعه را در بر می‌گیرد (۱).

امروزه، میزان بروز افسردگی رو به افزایش گذاشته است؛ به طوری که بر اساس پیش‌بینی سازمان جهانی بهداشت تا سال ۲۰۲۰ میلادی، بیماری افسردگی به دومین بیماری جهان تبدیل خواهد شد (۲). اختلال افسردگی اساسی، اختلالی شایع است که شیوع آن در مردان ۱۲-۵ و در زنان ۲۵-۱۰ درصد می‌باشد (۳).

زمانی از افسردگی به عنوان بیماری یاد می‌شود که موجب افت قابل ملاحظه در عملکرد شغلی، تحصیلی، اجتماعی و یا خانوادگی انسان بشود و یا آرامش درونی او را به طور بارزی بر هم زده باشد (۴). طبق مطالعه‌ی اخیر مشترک سازمان بهداشت جهانی، دانشگاه هاروارد و بانک جهانی، افسردگی مهم‌ترین علت ناتوانی و ناکارآمدی در سطح جهان می‌باشد (۵). شیوع اختلالات افسردگی در کشور ما ۱۳/۶ درصد است که این میزان برای زنان ۱۶/۵ و برای مردان ۱۰/۷ درصد می‌باشد (۶).

یکی از مهم‌ترین و مخرب‌ترین عوارض افسردگی، کاهش میل به کار و فعالیت می‌باشد. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، افسردگی در رأس علل مهم ناتوانی و از کار افتادگی قرار دارد (۷).

۱- معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان ،ایران
۲- مربی، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: صدیقه انصاری‌پور
Email: s_ansaripour@mail.mui.ac.ir

همچنین، کارمندان افسرده، دقت کمی را در خصوص ایمنی کار از خود نشان می‌دهند و بیشتر در معرض صدمات شغلی و تصادفات قرار دارند (۸).

دهقان و همکاران در مطالعه‌ای در لارستان شیوع افسردگی را در بهورزان مورد بررسی قرار دادند. این بررسی نشان داد که بسیاری از بهورزان علایم افسردگی دارند و این افسردگی بر عملکرد آنان تأثیر منفی گذاشته است (۹). نتایج مطالعه‌ی دیگری که توسط فلاح و همکاران انجام شد، بیانگر شیوع ۴۰ درصدی افسردگی خفیف تا شدید در کارکنان دانشگاه علوم پزشکی زنجان بود که در مقایسه با آمارهای جهانی که میزان شیوع افسردگی در جمعیت عمومی را ۱۵ درصد ذکر کرده‌اند، بیشتر است (۱۰).

Liu و همکاران با تحقیق خود در چین نشان دادند که اضافه کاری، شیفت شب، تعداد بیماران می‌تواند باعث افسردگی در پرستاران و پزشکان شود (۱۱).

همچنین، بررسی‌های دیگر در این رابطه نشان داده است که افسردگی بر پیشرفت کار فرد و بهره‌وری تأثیر می‌گذارد (۱۳-۱۲).

نیروی انسانی یکی از بزرگ‌ترین منابع و سرمایه‌های هر سازمانی محسوب می‌شود که سلامت آن‌ها در افزایش بهره‌وری نقش تعیین کننده دارد. از این رو، هر گونه برنامه‌ریزی و حتی سرمایه‌گذاری در این بخش که منتهی به حفظ و ارتقای سطح سلامت کارکنان گردد، می‌تواند در نهایت منجر به افزایش کارایی شود و با بازگشت سرمایه همراه باشد (۱۴).

بهورزان از نیروهای کلیدی و بومی شاغل در خانه‌های بهداشت هستند که سالم نگهداشتن این قشر زحمتکش در درجه‌ی اول به عنوان یک انسان و در مرحله‌ی بعد به عنوان فردی که حافظ سلامت و تندرستی جامعه‌ی روستایی است، ضرورت دارد.

لازم است، میزان شیوع افسردگی در بهورزان سنجیده شود تا بر اساس نتایج به دست آمده گام‌هایی در جهت حفظ و ارتقای سلامت روان آن‌ها برداشته شود. تعیین شیوع و شناخت بهورزان افسرده و درمان آن‌ها باعث افزایش کارکرد آن‌ها و جلوگیری از تحمیل هزینه‌های ناشی از آن بر جامعه می‌شود. پژوهش حاضر، با هدف تعیین میزان افسردگی و تأثیر آن بر عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲ انجام گرفت.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی از نوع همبستگی بود. جامعه‌ی مورد پژوهش در این مطالعه، ۱۲۳۵ نفر بهورز شاغل در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۲ بودند که با روش نمونه‌گیری سیستماتیک، ۳۰۰ نفر از آنان انتخاب شدند.

معیار ورود به مطالعه، بهورزان شاغل در خانه‌های بهداشت با بیش از یک سال سابقه‌ی کار بود. ابزار جمع‌آوری داده‌ها پرسش‌نامه‌ای مشتمل بر دو بخش بود که در بخش نخست آن مشخصات فردی (سن، جنس، سابقه‌ی کار، مدرک تحصیلی، محل کار، تعداد فرزند، وضعیت تأهل، محل سکونت و شغل همسر) و در بخش دوم آن سؤالات افسردگی (۹ گویه) مطرح شد.

پرسش‌نامه‌ی Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) یکی از رایج‌ترین ابزارهای مورد استفاده برای غربال‌گری افسردگی و پرسش‌نامه‌ای معتبر است که روایی محتوایی آن در مطالعات قبل ثابت شده است (۱۵). حساسیت این آزمون ۷۷ و اختصاصیت آن ۱۰۰ درصد برای جمعیت عمومی می‌باشد (۱۶).

بر اساس این پرسش‌نامه‌ی ۹ سؤالی، درجه‌بندی افسردگی به این صورت بود که نمره‌ی صفر نشان دهنده‌ی عدم افسردگی، نمرات ۴-۱ افسردگی بسیار کم (کمترین حد)، ۹-۵ افسردگی خفیف، ۱۴-۱۰ افسردگی متوسط، ۱۹-۱۵ افسردگی به نسبت شدید و ۲۷-۲۰ افسردگی شدید بود.

جهت سنجش عملکرد بهورزان نیز از چک‌لیست‌های تهیه شده توسط واحد آموزش بهورزی استان با همکاری کارشناسان معاونت بهداشتی که نمره‌ی عملکرد بهورزان را به صورت درصد (۱۰۰-۰) نشان می‌داد، استفاده گردید. امتیاز سؤالات چک‌لیست‌ها بر حسب انجام یا عدم انجام فرایند، نمره‌ی صفر یا یک در نظر گرفته شد. در انتها، حداقل امتیاز هر کدام از چک‌لیست‌ها صفر و حداکثر آن ۱۰۰ امتیاز محاسبه شد که نمره‌ی عملکرد بهورز، از میانگین نمره‌ی به دست آمده از چک‌لیست‌ها استخراج شد. روایی چک‌لیست‌ها توسط کارشناسان معاونت بهداشتی و با انجام یک مطالعه‌ی آزمایشی بر روی ۳۰ نفر از مربیان مراکز آموزش بهورزی تأیید شد. پایایی آن نیز با استفاده از Cronbach's alpha سنجیده شد که برابر ۸۸ درصد بود.

پس از رعایت کلیه‌ی موازین اخلاق در پژوهش، پرسش‌نامه‌های افسردگی بین نمونه‌ها به صورت خودایفا و چک‌لیست‌ها در خانه‌های بهداشت در هنگام ارایه‌ی خدمت، توسط مربیان مربوط به صورت مشاهده و حضوری تکمیل شد.

داده‌های جمع‌آوری شده پس از ورود به رایانه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های همبستگی Pearson و Spearman، Independent t و One-way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در مجموع از ۲۹۷ نفر بهورز مورد مطالعه، ۷۹/۵ درصد زن و بقیه مرد بودند. میانگین سن بهورزان مورد مطالعه، ۶/۰ ± ۳۶/۵ با دامنه‌ی

۵۵-۲۲ سال بود. از نظر سطح تحصیلات، ۱۶۸ نفر (۵۶/۶ درصد) دیپلم بودند، ۸۷ نفر (۲۹/۳ درصد) تحصیلات تا حد سیکل داشتند و ۳۱ نفر (۱۰/۵ درصد)دارای تحصیلات ابتدایی و بقیه بالاتر از دیپلم بودند. همچنین، میانگین سابقه‌ی کار آن‌ها ۶/۷ ± ۱۴/۲ با حداقل یک و حداکثر ۲۹ سال بود. محل کار ۸۳/۲ درصد بهورزان خانه‌ی بهداشت بود. ۶۸ درصد آن‌ها ساکن روستا و ۹۱/۹ درصد آن‌ها متأهل بودند.

میانگین نمره‌ی عملکرد بهورزان مورد مطالعه ۵/۶ ± ۸۶/۰ از حداکثر ۱۰۰ نمره بود که به تفکیک حیطه‌های مورد بررسی بیشترین و کمترین امتیاز، به ترتیب مربوط به برنامه‌های سلامت مادران و مشارکت مردمی بود.

ضریب همبستگی Spearman نشان داد که بین نمره‌ی عملکرد بهورزان با شدت افسردگی آن‌ها رابطه‌ی معکوس وجود داشت (P = ۰/۰۴۷ و r = −۰/۱۱۴)؛ به عبارت دیگر، افرادی که افسردگی آن‌ها کمتر بود، عملکرد بهتری داشتند.

همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود، نمره‌ی افسردگی با سن و سابقه‌ی کار بهورزان مورد مطالعه رابطه‌ی مستقیم داشت و با تعداد فرزند رابطه‌ی معنی‌داری نداشت. همچنین، سطح تحصیلات آن‌ها (طبق ضریب همبستگی Spearman) با افسردگی رابطه‌ی معکوس و با عملکرد رابطه‌ی مستقیم داشت، اما نمره‌ی عملکرد با متغیرهای سن، سابقه‌ی کار و تعداد فرزند رابطه‌ی معکوس داشت و معنی‌دار نبود (جدول ۱).

میانگین نمره‌ی عملکرد بهورزان زن و مرد (طبق آزمون Independent t) با هم تفاوت معنی‌داری نداشت (P = ۰/۴۳۰)؛ اما میانگین نمره‌ی افسردگی در بهورزان زن به طور معنی‌داری بیشتر از بهورزان مرد بود (P = ۰/۰۰۱) (جدول ۲).

میانگین نمره‌ی عملکرد در بهورزانی که محل سکونت آن‌ها در شهر و روستا بود، تفاوت معنی‌دار نداشت (P = ۰/۲۵۶)، اما میانگین نمره‌ی افسردگی در بهورزانی که ساکن روستا بودند، کمتر از بهورزان ساکن شهر بود (P = ۰/۰۴۹) (جدول ۳).

افسردگی و عملکرد با هیچ یک از متغیرهای شغل همسر و محل کار بهورزان (طبق آزمون ANOVA) ارتباط آماری معنی‌داری نداشت (P > ۰/۰۵۰).

جدول ۱. ضرایب همبستگی بین نمره‌ی افسردگی و عملکرد بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با متغیرهای مختلف

متغیر	نمره‌ی افسردگی		نمره‌ی عملکرد	
	r	مقدار P	r	مقدار P
سن	۰/۱۵۹	۰/۰۰۶	−۰/۰۱۱	۰/۰۶۰
سابقه‌ی کار	۰/۲۲۲	۰/۰۰۱	−۰/۰۱۱	۰/۰۶۰
مدرک تحصیلی	−۰/۲۴۴	۰/۰۰۱	۰/۱۴۸	۰/۰۱۰
تعداد فرزند	۰/۰۳۰	۰/۶۲۰	−۰/۰۲۰	۰/۶۹۰

آزمون ضریب همبستگی Spearman

جدول ۲. میانگین نمره‌ی عملکرد و نمره‌ی افسردگی بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تفکیک جنس

متغیر	بهورز زن	بهورز مرد	مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
نمره‌ی عملکرد	۸۶/۱ ± ۵/۸	۸۵/۵ ± ۵/۰	۰/۴۳
نمره‌ی افسردگی	۷/۶ ± ۶/۶	۳/۸ ± ۴/۵	۰/۰۰۱

آزمون Independent t

جدول ۳. میانگین نمره‌ی عملکرد و نمره‌ی افسردگی بهورزان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تفکیک محل سکونت

متغیر	روستا	شهر	مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
نمره‌ی عملکرد	۸۶/۴ ± ۵/۸	۸۵/۰ ± ۶/۴	۰/۲۵۶
نمره‌ی افسردگی	۶/۳ ± ۶/۰	۷/۷ ± ۷/۱	۰/۰۴۹

بحث

۵۳/۹ درصد از نمونه‌های مورد مطالعه درجات مختلف افسردگی را داشتند. ۷۹ نفر (۲۶/۶ درصد) افسردگی خفیف، ۳۵ نفر (۱۱/۸ درصد) افسردگی متوسط و ۴۶ نفر (۱۶/۵ درصد) افسردگی شدید تا بسیار شدید داشتند. در کتب مرجع، شیوع افسردگی در جمعیت عمومی، ۲۵–۱۵ درصد ذکر شده است (۱۷)؛ در حالی که نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان افسردگی بین بهورزان در مقایسه با جمعیت عمومی بیشتر است و نیاز است بیشتر مورد بررسی و کنکاش از نظر پیش‌گیری، غربال‌گری و درمان به موقع قرار گیرد.

در مطالعه‌ای که به منظور بررسی افسردگی در بهورزان شاغل در شهرستان لارستان شیراز توسط دهقان و همکاران انجام شد، از مجموع ۹۹ نفر بهورز مورد مطالعه، ۴۳/۴ درصد به درجات مختلف افسردگی مبتلا بودند. ۱۶/۲ درصد افسردگی خفیف، ۲۰/۲ درصد افسردگی متوسط و ۷/۱ درصد افسردگی شدید داشتند (۹). افسردگی در این قشر می‌تواند مربوط به حجم و تنوع کار که باید در تمام زمینه‌های خدمات اولیه‌ی بهداشتی فعال باشند و همچنین فشار واحدها و عدم توانایی بهورزان در انجام کلیه‌ی امور محوله، مرتبط باشد.

به جز مطالعه‌ی دهقان و همکاران (۹) در مورد میزان افسردگی در بهورزان، مطالعه‌ی دیگری جهت مقایسه پیدا نشد، اما در مطالعه‌ی دیگری که بر روی کارکنان دانشگاه علوم پزشکی زنجان انجام گرفت، از ۴۱۵ نفر کارکنان مورد مطالعه، در ۲۳ درصد موارد افسردگی خفیف، ۱۳ درصد موارد افسردگی متوسط و ۴ درصد افسردگی شدید بود (۱۰). از نتایج مطالعه‌ی حاضر و نتایج مطالعات دیگر این طور به نظر می‌رسد که میزان افسردگی در بین جمعیت عمومی و جمعیت خاص، اختلاف زیادی دارد، اما بین افراد با گروه‌های مشابه اختلاف چندانی وجود ندارد.

شیوع افسردگی در بهورزان زن نسبت به بهورزان مرد بیشتر بود که با مطالعات انجام شده در بهورزان و دیگر گروه‌های جمعیتی، سازگار است (۲۰–۱۸). همچنین، بر اساس مطالعه‌ی Kaplan و Sadock بررسی‌های انجام شده در جهان بدون توجه به فرهنگ و کشور نشان می‌دهد که زن‌ها دو برابر بیشتر از مردان به افسردگی مبتلا می‌شوند (۲۱).

علت افسردگی بیشتر بهورزان زن ممکن است به دلیل وظایف خانه‌داری، مسؤولیت تربیت فرزندان، استرس‌های زایمان و آثار هورمونی باشد. اگر چه آمار زنان تحت تأثیر رخدادهای زندگی یکسان است، اما واکنش زنان نسبت به این فشارها شدیدتر است و همین مسأله باعث آسیب پذیری بیشتر در آنان می‌شود.

در بررسی انجام شده، بین سطح تحصیلات و شدت افسردگی ارتباط معنی‌دار معکوس وجود داشت؛ به این صورت که با افزایش سطح تحصیلات، شدت افسردگی کمتر می‌شد. این مطالعه با پژوهش‌های Chevalier و Feinstein (۲۲)، Lambert و Lambert (۲۳) و خواجه‌نصیری (۲۴) همخوانی دارد، اما در مطالعه‌ی دهقان و همکاران، افسردگی با میزان تحصیلات ارتباط معنی‌دار نداشت (۹). به نظر می‌رسد بهورزان دارای سطح تحصیلات پایین‌تر، به طور معمول دارای مهارت کمتری می‌باشند، از این رو، با توجه به برنامه‌های وسیع نظام سلامت و حجم زیاد کار، دچار استرس و احساس عدم کارایی بیشتری می‌شوند.

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، بین افسردگی و سن واحدهای مورد پژوهش ارتباط معنی‌داری وجود داشت. در تأیید این یافته، می‌توان به نتایج پژوهش‌های دهقان و همکاران (۹)، فلاح و همکاران (۱۰) و نیز خواجه‌نصیری و همکاران (۲۵) اشاره کرد. در حالی که یافته‌های Mackin و Sinclair (۲۶) و احمدنیا (۲۷) مغایر با نتایج پژوهش حاضر می‌باشد. طبق مطالعات صورت گرفته، سن شیوع بیماری بین سنین ۵۰–۲۰ سالگی و سن متوسط در زمان شروع این اختلال حدود ۴۰ سالگی است (۲۱). افزایش سن می‌تواند منجر به کاهش فعالیت‌های اجتماعی فرد و ایجاد افسردگی گردد.

تحقیق حاضر همچنین نشان داد که بین سابقه‌ی کار و شدت افسردگی ارتباط معنی‌داری وجود دارد که با مطالعه‌ی خواجه‌نصیری و همکاران (۲۵) و نیز گلیان تهرانی و همکاران (۲۸) همخوانی دارد؛ اما سایر تحقیقات انجام گرفته، نتایج متفاوتی را ارایه داده‌اند (۳۰–۲۹).

در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌دار آماری بین شدت افسردگی در بهورزان متأهل و مجرد یافت نشد. یافته‌های دیگر پژوهش‌ها از جمله پژوهش‌های Dahlen و Janson (۳۱) و نیز حسن‌زاده‌ی طاهری و همکاران (۳۲)، یافته‌ی پژوهش حاضر را مورد تأیید قرار می‌دهند. همچنین، نوربالا در تحقیق خود به این نتیجه رسید که در ایران افراد متأهل نسبت به افراد مجرد، به دلایل گوناگون از سلامت روانی بهتری برخوردار نیستند (۳۳).

همچنین، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سکونت در میزان افسردگی تأثیر دارد؛ به این صورت که بهورزان ساکن در شهر افسرده‌تر می‌باشند. مطالعات مشابهی که در سایر کشورها از جمله آمریکای جنوبی (۳۴) و پاکستان (۳۵) انجام گرفته است، در همین راستا می‌باشد. با توجه به جذابیت‌های زندگی شهرنشینی و وجود امکانات رفاهی در شهرهای بزرگ به ویژه کلان شهرها و لزوم داشتن کار برای سرپرست خانواده و ادامه‌ی تحصیل فرزندان در مقاطع بالاتر، به دلیل کمبود مقطع تحصیلی آموزش و پرورش به خصوص در مقطع متوسطه، موجبات مهاجرت ناخواسته‌ی بهورزان را از روستاها به شهرها فراهم آورده است. بدیهی است این مهاجرت ناخواسته، به دلیل ایاب و ذهاب روزانه‌ی بهورز و حضور به موقع در محل کار در روستای محل خدمت، در بازه‌ی زمانی

کوتاه موجب استرس خانواده و گاهی از هم گسیختگی خانواده‌ها را فراهم می‌نماید.

نتایج این مطالعه بر خلاف مطالعه‌ی دیگر (۱۰) نشان داد که افسردگی ارتباط معنی‌داری با تعداد فرزند و محل کار ندارد. همچنین نتایج مطالعه مبین این بود که بین نمره‌ی عملکرد با شدت افسردگی رابطه‌ی معکوس وجود داشت؛ یعنی بهورزانی که افسردگی آن‌ها کمتر بود، عملکرد بهتری داشتند. واضح است کارکنانی که درگیر کار هستند، از انرژی بالایی برخوردارند و مشتاق کار کردن می‌باشند (۱۲). نشان داده شده است که برنامه‌های ارتقای کیفیت خدمات در سیستم مراقبت‌های اولیه جهت افسردگی، منجر به بهبود کیفیت خدمات درمانی، بهبود رضایت بیماران از خدمات، بهبود عملکرد بیماران و بهبود تولید اقتصادی می‌گردد (۳۶). نتایج این پژوهش می‌تواند ضمن تأکید بر لزوم غربالگری این گروه، به تشخیص عوامل خطر، راه‌های سازگاری با آن، درمان به موقع و بهبود سبک زندگی آن‌ها کمک کند.

نتیجه‌گیری نهایی این که وجود عوامل تنش‌زای شغلی و محیطی در حرفه‌ی بهورزی، احتمال بروز واکنش‌های هیجانی نظیر افسردگی، اضطراب و استرس را افزایش می‌دهد. نظر به این که بهورزان نقش مهمی در بهبود و ارتقای سلامت افراد جامعه‌ی روستایی دارند، رفع عوامل زمینه‌ساز ایجاد کننده و تداوم بخش واکنش‌های هیجانی در بهورزان به عنوان یک اولویت بهداشتی مطرح می‌گردد.

جهت انجام امور بهداشتی با کیفیت و کمیت مناسب در خانه‌های بهداشت، پیشنهادهای زیر با توجه به شیوع بالای افسردگی در بهورزان ارایه می‌شود.

۱- شناسایی بهورزان افسرده و برگزاری جلسات مشاوره و در صورت لزوم انجام مشاوره‌ی روانی جهت آن‌ها

۲- تهیه‌ی برنامه‌های مدون در خصوص رفع علل و عوامل خطر بروز افسردگی

۳- متناسب نمودن برنامه‌های ابلاغی به خانه‌های بهداشت با توان جسمی و ذهنی بهورزان

۴- توانمندسازی بهورزان و کارشناسان و پزشکان در اجرای درست کارهای موظفی تیم سلامت در چارچوب کار تیمی منسجم.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران به طور خالصانه از زحمات کلیه‌ی مدیران مراکز آموزش بهورزی و بهورزان شبکه‌های بهداشت و درمان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در اجرای این پژوهش صمیمانه همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌نمایند. همچنین، از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت مالی و از راهنمایی جناب آقای دکتر خدیوی دانشیار محترم مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مرتبط با سلامت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Oxford textbook of psychiatry. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 1996.
2. Heidari J, Mahmoudi Gh. Mental Health. Tehran, Iran: Jame' Negar Publications; 2008. p. 227. [In Persian].
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
4. Assadollahi Gh, Abbasalizadeh A. Answers to common questions patients with depression. Isfahan, Iran: Charbagh Publications; 2000. [In Persian].
5. Rosenthal S. 50 Ways to fight depression without drugs. New York, NY: McGraw-Hill; 2002.
6. Ministry of Health and Medical Education, Deputy of Health. Comprehensive program of mental health promotion (2011-2015).Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2002.
7. Kavari H. A study of depression prevalence in nurses and it's effective factors in Shiraz Namazi Hospital. Rawal Med J 2007; 32(2): 184-6.
8. Williams CD, Schouten R. Assessment of occupational impairment and disability from depression. J Occup Environ Med 2008; 50(4): 441-50.
9. Dehghan A, Ghavami L, Ghahramani F, Bazrafshan MR, Namavar S. Prevalence of depression and its relation with their performance in Larestan rural health workers in 2010. J Rafsanjan Univ Med Sci 2012; 11(1): 79-84. [In Persian].
10. Fallah R, Farhadi S, Amini K, Mohajeri M. Prevalence of depression in personnel of Zanjan University of Medical Sciences. J Zanjan Univ Med Sci 2011; 19(75): 107-13. [In Persian].
11. Liu ZY, Zhong M, Hai Y, Du QY, Wang AH, Xie DH. Influencing factors on depression among medical staff in Hunan province under ordinal regression analysis. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2012; 33(11): 1115-8. [In Chinese].
12. Schaufeli WB, Bakker AB. Job demands, job resources, and their relationship with burnout and engagement: a multi-sample study. J Organiz Behav 2004; 25(3): 293-315.
13. Takai M, Takahashi M, Iwamitsu Y, Ando N, Okazaki S, Nakajima K, et al. The experience of burnout among home caregivers of patients with dementia: relations to depression and quality of life. Arch Gerontol Geriatr 2009; 49(1): e1-e5.
14. de Vries MW, Wilkerson B. Stress, work and mental health: a global perspective. Acta Neuropsychiatrica 2003; 15(1): 44-53.

15. Maurer DM. Screening for depression. Am Fam Physician 2012; 85(2): 139-44.
16. Wulsin L, Somoza E, Heck J. The Feasibility of using the Spanish PHQ-9 to screen for depression in primary care in Honduras. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2002; 4(5): 191-5.
17. Najafipour S, Yektatalab Sh. The prevalence of depression among the students of Jahrom University of Medical Sciences and its relationship with academic failure. J Jahrom Univ Med Sci 2008; 6(2): 27-37. [In Persian].
18. Ahmadi A, Yosefi Gh. The incidence of depression and related causes among Bakhteyari tribal population, Iran - 2006. J Gorgan Uni Med Sci 2008; 10(2): 65-8. [In Persian].
19. Golberg A, Akiskal H. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 524-730.
20. Ghasemi SM, Rajabnia F, Saadatian V, Meshkat M. The frequency of depression and related factors among the medical and paramedical students of Mashhad Islamic Azad University during year 2007-2008. Screening and Geographical Medicine 2009; 4(3): 181-7. [In Persian].
21. Kaplan H, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 5th ed. London, UK: Williams and Wilkins; 1988.
22. Chevalier A, Feinstein L. Sheepskin or Prozac: The causal effect of education on depression. 2004. [Online]. [cited Jun 2007]; Available from: URL: http://www.tinbergen.nl/cost/cost/chevalier.pdf
23. Lambert VA, Lambert CE. Literature review of role stress/strain on nurses: an international perspective. Nurs Health Sci 2001; 3(3): 161-72.
24. Khajeh Nasiri f. A study of depression prevalence of nurses and its effective factors in Tehran Emam Khomeini Hospital. Tehran Univ Med J 2000; 58(1): 10-4. [In Persian].
25. Khajeh Nasiri F, Mortazavi SB, Alameh A, Akhondzadeh Sh. Reviewing the prevalence of depression and associated factors among shift workers in Tehran Oil Refinery. J Health Syst Res 2013; 9(5): 505-12. [In Persian].
26. Mackin P, Sinclair M. Labour ward midwives' perceptions of stress. J Adv Nurs 1998; 27(5): 986-91.
27. Ahmad-Nia S. Women's work and health in Iran: a comparison of working and non-working mothers. Soc Sci Med 2002; 54(5): 753-65.
28. Golyan Tehrani Sh, Monjamed Z, Mehran A, Hasheminasab L. Mental health status among midwives working in Tehran's public hospitals. Hayat 2007; 13(1): 73-80. [In Persian].
29. Dehghani M, Zoladl M, Boland-Parvaz SH, Keshtkaran Z, Mahmoudi R, Jabbarnejad A. Asurvey on depression and its related factors in Nurses who work in Namazi Hospital of Shiraz University of Medical Sciences-2008. Iran Occup Health 2009; 6(3): 24-31. [In Persian].
30. Mahmoudi Sh, Zehni K. The comparison of depression prevalence between shift work nurses in education hospitals of Kurdistan Medical Sciences University. Iran J Nurs Res 2013; 8(28): 29-38. [In Persian].
31. Dahlen I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. Chest 2002; 122(5): 1633-7.
32. Hasanzadeh Taheri MM, Mogharab M, Akhbari SH, Raeisoon MR, Hasanzadeh Taheri E. Prevalence of depression among new registered students in Birjand University of Medical Sciences in the academic year 2009-2010. J Birjand Univ Med Sci 2011; 18(2): 109-16. [In Persian].
33. Noorbala A. Psychosocial health and strategies for improvement. Iran J Psychiatry Clin Psychol 2011; 17(2): 151-6. [In Persian].
34. Probst JC, Laditka SB, Moore CG, Harun N, Powell MP, Baxley EG. Rural-urban differences in depression prevalence: implications for family medicine. Fam Med 2006; 38(9): 653-60.
35. Rab F, Mamdou R, Nasir S. Rates of depression and anxiety among female medical students in Pakistan. East Mediterr Health J 2008; 14(1): 126-33.
36. Ministry of Health and Medical Education. Guideline for caring psychiatric disorders in adults (for physicians). 1st ed. Kerman, Iran: Kerman University of Medical Sciences, Department of Health Publication; 2008. p.2. [In Persian].

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 33, No. 357, 1st Week, January 2016

Received: 22.09.2015

Accepted: 21.11.2015

The Prevalence of Depression and its Impact on Health Workers' Performance in Isfahan University of Medical Sciences, Iran, 2013

Sedigheh Ansaripour MSc[1], Akbar Hasanzadeh MSc[2], Nahid Gramian MD[1], Shohreh Akhavan MD[1], Tahereh Moghadas[1]

Short Communication

Abstract

Background: Depression is one of the common mood disorders in many societies which lead to a significant drop in job, educational, social, or family performance. This research aimed to determine the depression rate and its impact on the health workers' performance in Isfahan University of Medical Sciences, Iran, in 2013.

Methods: In this descriptive-analytic study of correlation type, 297 health workers in health care homes of Isfahan University of Medical Science were selected via systematic sampling. The Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) was used to measure the depression rate, and the health workers' performance was evaluated by the trainers of health training center using a checklist provided in health training unit. The findings were statistically analyzed using Pearson and Spearman correlation, independent t, and one-way ANOVA tests.

Findings: The prevalence of depression was 53.9% in the selected health workers; 26.6% had mild, 11.8% had moderate, and 16.5% had severe or extremely severe depression. Depression showed a higher rate in female health workers compared to males. There was a significant relationship between depression and age, work experience, and residential type ($P < 0.050$). Health workers' performance had an inverse relationship with depression severity ($P < 0.050$). Moreover, the level of health workers' education had an inverse relationship with depression and a direct relationship with performance.

Conclusion: Health workers suffer from high rate of depression, and it has an impact on their performance; planning to reduce their depression plays an important role in health promotion programs.

Keywords: Depression, Health workers, Patient health questionnaire-9 (PHQ-9)

Citation: Ansaripour S, Hasanzadeh A, Gramian N, Akhavan Sh, Moghadas T. **The Prevalence of Depression and its Relationship to Health Workers' Performance in Isfahan University of Medical Sciences, Iran, 2013.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(357): 1884-90

1- Vice Chancellery of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Instructor, Department of Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Sedigheh Ansaripour MSc, Email: s_ansaripour@mail.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmaeil Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Barekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmaeil beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophtalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Flourida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian.** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 357, 1st Week January 2016

Isfahan University of Medical Sciences

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

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

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

Copy edit, Layout edit, Design and Print:
Farzanegan Radandish Co.
P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 31 36686302
E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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