



### مقاله های پژوهشی

- بررسی سیتوکاین های التهابی اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۲۲ در سلول های تک هسته ای خون محیطی کودکان مبتلا به آسم و مقایسه آن با کودکان سالم ..... ۱۳۷۶  
 منیر سید مفیدی، نرجس سلیمانی فر، کتایون بیداد، مریم گل آرا، محمدرضا فضل الهی، محمدحسین نیکنام، شقایق تاجیک، مرتضی صمدی
- بررسی اثر محافظتی تلمیزارتان بر آسیب ژنومی ناشی از آرسنیک در محیط برون تن ..... ۱۳۸۲  
 نداخرسندی، محمود اعتباری
- درگیری مسیر کولینرژیک در هومئوستاز انرژی توسط گیرنده های دو پایینی نوع ۲ هسته ای و تترومدیال هیپوتالاموس ..... ۱۳۸۹  
 مائده قاسمی، نسرین مهران فرد، مینا السادات ایزدی، عاطفه رعیت پور مقدم، حجت اله علانی
- بررسی تأثیر میدازولام و دکسمتومیدین وریدی قبل از عمل بر پیش گیری از اختلالات شناختی بعد از اعمال جراحی کاتاراکت در سالمندان تحت بیهوشی عمومی و مقایسه آن با گروه شاهد ..... ۱۳۹۵  
 خسرو نقیبی، حمیدرضا شتابی، کبری نصر الهی، ندا سادات منصوری

### مقاله مروری

- تأثیر مکمل کیوتن در ناباروری مردان: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کار آزمایی بالینی ..... ۱۴۰۱  
 مهران نوری، کیهان لطفی، غلامرضا عسگری

### Original Articles

- Comparison of Interleukin 17 and Interleukin 22 Inflammatory Cytokines in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Children with and without Asthma ..... 1381  
 Monir Seyedmofidi, Narges Soleimanifar, Katayoon Bidad, Maryam Golara, Mohammad Reza Fazlollahi, Mohammad Hosein Niknam, Shaghayegh Tajik, Morteza Samadi
- In Vitro Evaluation of Protective Effect of Telmisartan on Arsenic-Induced Genotoxicity ..... 1388  
 Neda Khorsandi, Mahmoud Etebari
- Involvement of Cholinergic Pathway in Energy Homeostasis via Ventromedial Hypothalamic D2 Receptors ... 1394  
 Maedeh Ghasemi, Nasrin Mehranfard, Mina Sadat Izadi, Atefeh Rayatpour, Hojjatallah Alaei
- The Effect of Intravenous Midazolam and Dexmedetomidine on Prevention of Cognitive Dysfunction after Cataract Surgery in the Elderly Patients under General Anesthesia Compared with the Control Group ..... 1400  
 Khosrou Naghibi, Hamidreza Shetabi, Kobra Nasrollahi, Nedasadat Mansouri

### Review Article

- The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Male Infertility: A Systematic Review on Randomized Clinical Trial Studies ..... 1407  
 Mehran Nouri, Keyhan Lotfi, Gholamreza Askari



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۵۰۴)، هفتمه چهارم دی ماه ۱۳۹۷

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی      مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱      تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر گه‌ری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزون‌ی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیا، شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

### راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
  - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
  - دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
  - مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
  - این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
  - فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
  - مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
    - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
    - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
    - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
    - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
    - ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
    - ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
  - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
  - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
  - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
  - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
  - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های **Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background** باشد.
  - مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤؤل

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه 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، حق الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

بررسی سیتوکاین‌های التهابی اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۲۲ در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن با کودکان سالم.....۱۳۷۶

منیر سید مفیدی، نرجس سلیمانی‌فر، کتایون بیداد، مریم گل‌آرا، محمدرضا فضل‌الهی، محمدحسین نیکنام، شقایق تاجیک، مرتضی صمدی

۱۳۸۲..... بررسی اثر محافظتی تلمیزارتان بر آسیب ژنومی ناشی از آرسنیک در محیط برون تن.....

ندا خرسندی، محمود اعتباری

۱۳۸۹..... درگیری مسیر کولینرژیک در هومئوستاز انرژی توسط گیرنده‌های دوپامینی نوع ۲ هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس.....

مانده قاسمی، نسرین مهران‌فرد، مینالسادات ایزدی، عاطفه رعیت‌پور مقدم، حجت‌اله علائی

بررسی تأثیر میدازولام و دکسمتومیدین وریدی قبل از عمل بر پیش‌گیری از اختلالات شناختی بعد از اعمال جراحی کاتاراکت

در سالمندان تحت بیهوشی عمومی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد.....۱۳۹۵

خسرو نقیبی، حمیدرضا شتابی، کبری نصرالهی، نداسادات منصوری

### مقاله مروری

۱۴۰۱..... تأثیر مکمل کیوتن در ناباروری مردان: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی.....

مهران نوری، کیهان لطفی، غلامرضا عسگری

## بررسی سیتوکاین‌های التهابی اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۲۲ در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن با کودکان سالم

منیر سید مفیدی<sup>۱</sup>، نرجس سلیمانی‌فر<sup>۲</sup>، کتایون بیداد<sup>۳</sup>، مریم گل‌آرا<sup>۴</sup>، محمدرضا فضل‌اللهی<sup>۵</sup>، محمدحسین نیکنام<sup>۶</sup>، شقایق تاجیک<sup>۷</sup>، مرتضی صمدی<sup>۸</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** آسم، یک بیماری التهابی مزمن برگشت‌پذیر راه‌های هوایی می‌باشد که تأثیر سیتوکاین‌های التهابی در تشدید بیماری آسم ثابت شده است و هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی سیتوکاین‌های التهابی اینترلوکین ۱۷ (IL17 یا Interleukin 17) و اینترلوکین ۲۲ (IL22 یا Interleukin 22) در کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن با کودکان سالم بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی از تعداد ۱۵ کودک مبتلا به آسم و ۱۵ کودک سالم، ۵ سی‌سی خون هپارینه گرفته شد و بعد از جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی به مدت ۷۲ ساعت کشت داده شد و میزان ترشح IL17 و IL22 به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و میزان درصد سلول‌های TCD4+IL17+ و TCD4+IL22+ به روش فلوسایتومتری بررسی شد.

**یافته‌ها:** در جامعه‌ی مورد مطالعه، میانه‌ی سطح اینترلوکین IL17 ( $P = 0/64$ ) و IL22 ( $P = 0/63$ ) ترشحاتی از سلول‌های خون محیطی بین گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین، تفاوت میانه‌ی درصد سلول‌های TCD4+IL17+ ( $P = 0/30$ ) و TCD4+IL22+ ( $P = 0/41$ ) معنی‌دار نبود، اما میانه‌ی درصد سلول‌های TCD4+IL17-IL22+ افزایش داشت که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/56$ ).

**نتیجه‌گیری:** در جامعه‌ی مورد بررسی، شامل کودکان مبتلا به آسم کنترل شده‌ی نسبی و کامل، تفاوت معنی‌داری بین میزان ترشح اینترلوکین‌های IL17 و IL22 و میانه‌ی درصد سلول‌های TCD4+IL17+ و TCD4+IL22+ در مقایسه با کودکان سالم وجود نداشت و می‌توان نتیجه گرفت که در آسم کنترل شده تأثیری ندارد. اگر چه افزایش میانه‌ی درصد سلول‌های TCD4+IL17-IL22+\* در گروه مورد به سطح معنی‌داری نرسید، اما می‌تواند در آینده با حجم نمونه‌ی مناسب‌تر، آن را بررسی کرد.

**واژگان کلیدی:** آسم کودکان، سیتوکاین‌ها، اینترلوکین‌ها

**ارجاع:** سید مفیدی منیر، سلیمانی‌فر نرجس، بیداد کتایون، گل‌آرا مریم، فضل‌اللهی محمدرضا، نیکنام محمدحسین، تاجیک شقایق، صمدی مرتضی. بررسی سیتوکاین‌های التهابی اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۲۲ در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن با کودکان سالم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۴): ۱۳۸۱-۱۳۷۶

ویژگی‌های آن عبارت از علائم متغیر و عودکننده، انسداد برگشت‌پذیر جریان هوا و اسپاسم برونش می‌باشد و نشانه‌های رایج

### مقدمه

آسم، یک بیماری التهابی شایع و مزمن مجاری هوایی است که

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
- ۲- دانشجوی دکتری، گروه پزشکی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۳- دانشیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- دانشجوی دکتری، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۵- استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۶- استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۷- گروه ایمنی‌شناسی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۸- دانشیار، مرکز تحقیقات سفت، پژوهشکده‌ی علوم تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

Email: samadi.for@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: مرتضی صمدی

برای IL22 محسوب می‌شوند؛ چرا که بیان کننده‌ی IL22R1 و IL10R2 می‌باشند (۹).

Farfariello و همکاران، بر روی کودکان مبتلا به آسم آلرژیک و رینیت آلرژیک بررسی میزان Messenger RNA (mRNA) دو سیتوکاین IL22 و IL17 را انجام دادند که میزان IL22 mRNA در کودکان مبتلا به آسم بیشتر از کودکان سالم گزارش شده است، اما در مورد IL17mRNA چنین نبود (۱۰).

بررسی میزان ترشح سیتوکاین‌های IL22 و IL17 و همچنین، بررسی میزان سلول‌های Th17 و Th22 به عنوان منبع اصلی این سیتوکاین‌ها در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی به طور هم‌زمان، در کودکان مبتلا به آسم می‌تواند به روشن شدن بیشتر نقش این دو سیتوکاین در این بیماران کمک کند. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی میزان ترشح سیتوکاین‌های IL22 و IL17 و همچنین، بررسی میزان سلول‌های Th17 و Th22 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن‌ها با کودکان سالم بود.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، پژوهشی بنیادی- کاربردی و از نوع تحلیلی و روش مطالعه از نوع مورد- شاهدی بود. ۱۵ کودک مبتلا به آسم در مرکز طبی کودکان در تهران بخش آسم و آلرژی که بیماری آن‌ها توسط پزشک فوق تخصص بیماری‌های آلرژیک کودکان، تأیید شد و ۱۵ کودک سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. گروه‌های مورد و شاهد همگی در رده‌ی سنی ۱۲-۶ سال قرار داشتند و از نظر میانگین رده‌ی سنی یکسان بودند، اما از نظر جنسی یکسان نبودند. میزان ۵ سی‌سی خون هپارینه از هر دو گروه گرفته شد. سپس، سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC) آن‌ها با استفاده از محلول فایکول با نام تجاری Lymphoflot جدا شد. سپس، در پلیت‌های ۹۶ و ۲۴ خانه‌ای به ترتیب برای بررسی میزان سلول‌های مورد نظر و میزان ترشح سیتوکاین‌های مورد نظر کشت داده شدند. شرایط کشت سلول‌ها به این ترتیب بود که ابتدا سلول‌ها با آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و CD28 هر دو با غلظت ۱ میکرولیتر در هر میلی‌لیتر محیط کشت تحریک شدند تا به سمت تکثیر سلول‌های TCD4+ رشد کنند و برای بررسی سیتوکاین‌های التهابی IL17 و IL22، سلول‌ها به منظور تحریک سلول‌ها به سمت Th17 و Th22 در مجاورت IL6 و Transforming growth factor beta (TGFβ) (هر دو با غلظت ۲ میکرولیتر در هر میلی‌لیتر محیط کشت) قرار گرفتند.

سلول‌ها در محیط Roswell Park memorial institute-1640 (RPMI) غنی شده با ۱۰ درصد (FBS) Fetal bovine serum به

آن، خنک و سرفه و تنگی قفسه‌ی سینه است که به صورت تکراری و شدید خود را نشان می‌دهد (۱-۲).

عواملی که تشدید کننده و یا برانگیزنده‌ی علائم هستند، شامل عفونت‌های ویروسی، آلرژن‌های خانگی (مثل مایت موجود در گرد و غبار خانه و گرده‌ها و سوسک)، دود تنباکو و دود حاصل از سوخت‌های فسیلی و صنعتی، ورزش شدید و استرس می‌باشند. این پاسخ‌ها، بیشتر زمانی محتمل است که آسم کنترل نشده باشد. تصور بر این است که آسم، حاصل ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی است و به طور معمول بر اساس الگوی علائم، پاسخ به درمان در طول زمان و اسپیرومتری تشخیص داده می‌شود. از نظر بالینی، بر اساس دفعات علائم، حجم هوای بازدمی در یک ثانیه (Forced expiratory volume1 یا FEV1) و بیشینه‌ی میزان جریان هوای بازدمی (Forced vital capacity یا FVC) طبقه‌بندی می‌شود (۳). در ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) بیوپسی بافت برونش بیماران با آسم شدید میزان بالای IL17A+ و IL17F+ در مقایسه با بیماران با آسم متوسط و خفیف دیده شد. IL17 با پیشرفت بیماری با سابقه‌ی فعال شدن Thelper2 (Th2) توسط مواد آلرژیک پدیدار می‌شود (۴).

Th22 یک نوع جدید از سلول‌های TCD4+ می‌باشد که به سلول‌های Th اضافه شده است که به طور اختصاصی، اینترلوکین ۲۲ (Interleukin 22 یا IL22) ترشح می‌کند. این سیتوکاین جزء خانواده‌ی IL10 است که در گذشته، به نام عامل القایی حاصل از سلول‌های T (IL10-related T-cell-derived-inducible factor) IL10 وابسته به IL10 یا IL-TIF شناخته شده بود. این سیتوکاین، در مکان‌هایی که گیرنده‌های آن وجود دارند، عملکرد دارد؛ این گیرنده‌ها شامل IL22R1 و IL10R2 می‌باشند (۵-۷).

در مطالعه‌ای که روی بیماری رینیت آلرژیک (Allergic Rhinitis یا AR) انجام شد، میزان بیان سلولی و میزان ترشح IL17 در کشت سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cell یا PBMC) در بیماران رینیت آلرژیک بیشتر از افراد سالم گزارش شد (۸).

در تحقیقی که بر روی بیماران مبتلا به آسم انجام شد، میزان IL22 در سلول‌های PBMC آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه، بیماران مبتلا به آسم در دو گروه آسم کنترل نشده و کنترل شده، با افراد سالم مقایسه شدند. IL22 در بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده به میزان قابل ملاحظه‌ای نسبت به افراد سالم افزایش داشت، اما بین افراد سالم و نمونه‌ی بیماران مبتلا به آسم کنترل شده، تفاوتی مشاهده نشد (۱).

تأثیر IL22 در بیماران مبتلا به آسم هنوز مبهم می‌باشد. سلول‌های غیر ایمنی در بافت ریه وجود دارند که مهم‌ترین هدف

مدت ۷۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد کشت داده شدند. میزان یک میلیون سلول در هر چاهک پلیت ۲۴ خانه‌ای و ۲۵۰ هزار سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای کشت داده شد و بعد از ۷۲ ساعت، سلول‌ها از نظر تعداد سلول‌های زنده، بررسی شدند. به سلول‌های کشت داده شده در پلیت ۹۶ خانه‌ای، Ionomycin و (PMA) Phorbol 12-myristate 13-acetate افزوده شد؛ به نحوی که غلظت نهایی در چاهک‌ها برای PMA و Ionomycin به ترتیب ۵۰ و ۵۰۰ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. پس از نیم ساعت نیز مونسین به میزان ۰/۲۵ لانداز و ویال اصلی که 1000X در هر میلی‌لیتر بوده است، اضافه شد (برای القای پاسخ سیتوکاینی از سلول‌های T از یک استر فوربول یعنی PMA و یک کلسیم یونفور Ionomycin) و یک متوقف کننده‌ی حمل پروتئین (GolgiPlug) با نام مونسین استفاده شد؛ به این ترتیب، سیتوکاین‌های سلول داخل رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن باقی ماندند. پس از ۴ ساعت، سلول‌ها توسط Phosphate buffered saline (PBS) از چاهک‌ها کنده و به لوله منتقل شدند. سانتریفیوژ به مدت ۵ دقیقه با شتاب ۲۵۰۰ دور در دقیقه در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای حذف محیط کشت باقی مانده انجام شد. سپس، سلول‌ها وارد مرحله‌ی رنگ‌آمیزی سطحی برای سلول‌های CD4+ با آنتی‌بادی ضد CD4 که با رنگ فلورسینس برای سلول‌های CD4+ با آنتی‌بادی ضد CD4 (FITC) Fluorescein isothiocyanate نشان‌دار شده بود، به میزان ۲ لانداز (با نام تجاری Anti-human CD4) و همچنین، رنگ‌آمیزی داخل سلولی برای IL17 و IL22 با آنتی‌بادی ضد این سیتوکاین‌ها که به ترتیب نشان‌دار شده با رنگ‌های فلورسینس (Anti-human IL17) APC) Allophycocyanin و (PERCP) Peridinin chlorophyll protein complex (Anti-human IL22) که از هر کدام به میزان ۲ لانداز استفاده شد (همه‌ی آنتی‌بادی‌ها ساخت شرکت eBioscience بودند).

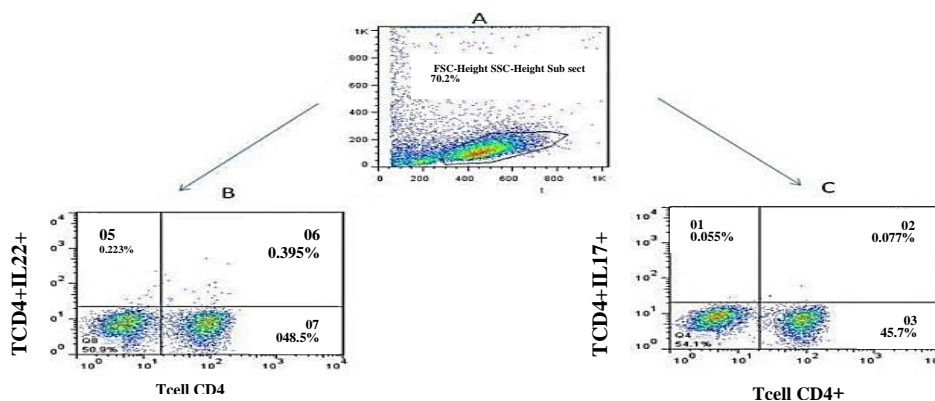
مورد بررسی قرار گرفتند و درصد سلول‌های Th17+، Th22+، و Th17-22+ در ۲۰ هزار سلول تک‌هسته‌ای تعیین شد. نحوه‌ی انتخاب جمعیت سلول‌های PBMC رنگ‌آمیزی شده به این ترتیب بود که ابتدا جمعیت لنفوسیت انتخاب شد (شکل ۱- A) و سپس، با انتخاب سلول‌های رنگ شده با رنگ APC (شکل ۱- B) و انتخاب سلول‌های رنگ شده با رنگ PERCP (شکل ۱- C) به ترتیب درصد سلول‌های TCD4+IL17+ و TCD4+IL22+ تعیین گردید. برای تعیین درصد سلول‌های TCD4+IL17-22+، ابتدا جمعیت سلول‌های TCD4+ میان لنفوسیت‌ها انتخاب شد (شکل ۲- b). سپس، درصد سلول‌های پیش‌گفته در این جمعیت سلولی TCD4+ تعیین شد.

سوپ رویی از محیط کشت ۲۴ خانه جهت بررسی ترشح IL22 و IL17 با استفاده از کیت Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) به نام‌های Humman IL-22 Ready-SET-Go و Humman IL-17 Ready-SET-Go از شرکت eBioscience, USA برداشته شد.

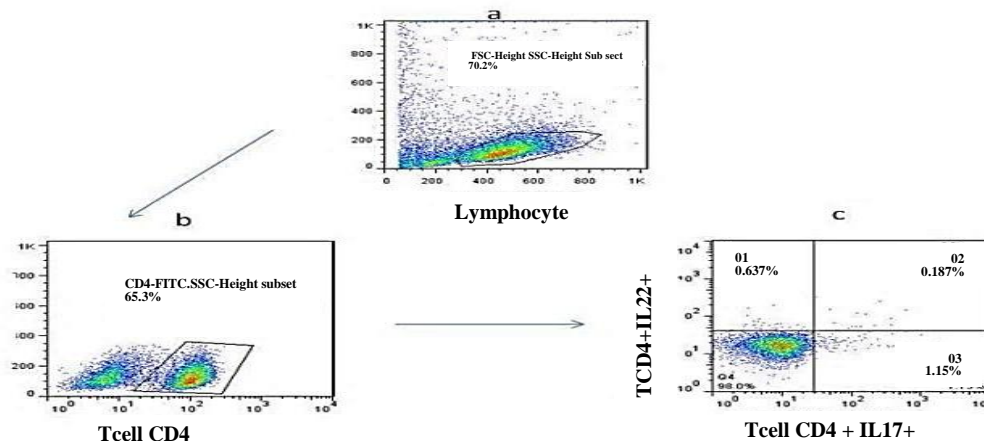
تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. با توجه به این که توزیع جامعه‌ی آماری در این مطالعه طبیعی نبود، از آزمون‌های Wilcoxon و Mann-Whitney برای واکاوی آماری استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از میان ۱۵ کودک مبتلا به آسم، ۲ مورد کنترل نشده بودند و بقیه کنترل نسبی تا کنترل شده‌ی کامل بودند و همگی در محدوده‌ی سنی ۱۲-۶ سال قرار داشتند. ۱۵ کودک سالم به عنوان گروه شاهد نیز در این محدوده‌ی سنی بودند. نتایج بررسی سیتوکاین‌ها به شرح زیر بود:

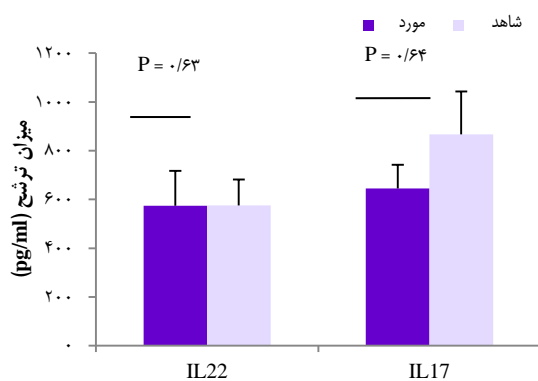


شکل ۱. انتخاب جمعیت لنفوسیت‌ها از جمعیت کل سلول‌های کشت داده شده (A) و تعیین درصد سلول‌های TCD4+IL22+ در جمعیت کل لنفوسیت‌ها (B). تعیین درصد سلول‌های TCD4+IL17+ در جمعیت کل لنفوسیت‌ها (C)



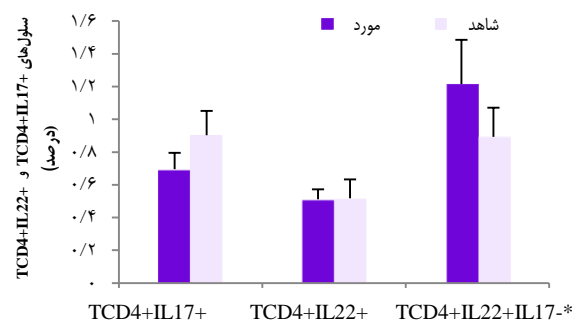
شکل ۲. انتخاب جمعیت لنفوسیت‌ها از جمعیت کل سلول‌های کشت داده شده (a). انتخاب سلول‌های  $TCD4+$  از میان کل جمعیت لنفوسیت‌ها (b). تعیین میزان درصد سلول‌های  $TCD4+IL22+IL17-*$  از میان سلول‌های  $TCD4+$  (c)

IL22 از سلول‌های PBMC کودکان مبتلا به آسم با کودکان سالم تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/63$ ) (شکل ۴).



شکل ۴. میزان ترشح اینترلوکین ۲۲ (Interleukin 22 یا IL22) و IL17 از سلول‌های (PBMC) Peripheral blood mononuclear cell کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن با کودکان سالم به روش (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay

درصد سلول‌های  $TCD4+IL17+$ ،  $TCD4+IL22+$  و  $TCD4+IL17-IL22+$  با رنگ‌آمیزی فلوسایتومتری روی سلول‌های برداشت شده از پلیت ۹۶ خانه تعیین شد. درصد سلول‌های  $TCD4+IL17+$  در کودکان مبتلا به آسم کمتر از کودکان سالم بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ( $P = 0/30$ ) (شکل ۳).



شکل ۳. نمودار درصد سلول‌های  $TCD4+IL17+$  و  $TCD4+IL22+$  در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی کودکان مبتلا به آسم و مقایسه‌ی آن با کودکان سالم به روش فلوسایتومتری

### بحث

شیوع آسم در جهان از سال ۱۹۸۰ تا سال ۱۹۹۶ به صورت ۲ برابری افزایش داشته است و به نظر می‌رسد این رخداد، وابسته به تغییرات در شیوه‌ی زندگی باشد. شیوع آسم کودکان در میان کسانی که از زندگی سنتی به سمت زندگی مدرن و صنعتی رفته‌اند، بیشتر دیده شده است. تشدید علایم آسم در کودکان توسط انواع عوامل آلرژیک مثل گرده‌ی گیاهان، مایت موجود در گرد و غبار و شوره‌ی بدن حیوانات ایجاد می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر، میزان سلول‌های  $TCD4+IL17+$  و میزان ترشح IL17 در کودکان مبتلا به آسم کمتر از کودکان سالم بود، اما

همچنین، تفاوتی بین سلول‌های  $TCD4+IL22+$  در کودکان مبتلا به آسم و کودکان سالم مشاهده نشد (شکل ۳). سلول‌های  $TCD4+IL22+IL17-*$  در کودکان مبتلا به آسم بیشتر از کودکان سالم نشان داده شد، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/56$ ) (شکل ۳).

از سوی دیگر، میزان ترشح IL17 از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی کشت داده شده‌ی کودکان مبتلا به آسم، کمتر از کودکان سالم بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ( $P = 0/64$ ) (شکل ۴). همچنین، میزان ترشح

می‌کند. ایشان گزارش دادند که میزان بیان ژن IL22 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد با آسم شدید در مقایسه با افراد سالم به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش داشت، اما بین افراد سالم و افراد با آسم کنترل شده تفاوتی مشاهده نشده است (۱).

در مطالعه‌ی حاضر، چه از جهت درصد سلول‌های TCD4+IL22+ و چه از جهت ترشح IL22، تفاوتی بین کودکان مبتلا به آسم و سالم دیده نشد که می‌تواند به دلیل کنترل شده بودن آسم در کودکان مورد مطالعه‌ی حاضر باشد. در مطالعه‌ی حاضر، افزایش میانه‌ی درصد سلول‌های TCD4+IL17-IL22+\* در گروه مورد اگر چه به سطح معنی‌داری نرسید، اما می‌تواند در آینده با حجم نمونه‌ی مناسب‌تر بررسی شود.

در نهایت، می‌توان نتیجه گرفت که احتمال می‌رود سیتوکاین IL22 و سلول‌های TCD4+IL22+ و همچنین، IL17 و سلول‌های TCD4+IL17+ در کودکان مبتلا به آسم شدید افزایش دارد و در مطالعات آینده، می‌توان به طور اختصاصی، تنها کودکان مبتلا به آسم شدید را مورد مطالعه قرار داد تا به طور قطعی مشخص شود که «آیا سیتوکاین‌ها و سلول‌های پیش‌گفته در شدت بیماری آسم در کودکان مؤثر هستند یا نه؟».

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به تصویب رسیده است. از این رو، از زحمات استادان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد و دانشکده‌ی پزشکی واحد ایمنی‌شناسی دانشگاه تهران که ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند، قدردانی می‌شود.

معنی‌دار نبود؛ در حالی که در مطالعه‌ی Brandt و همکاران، نشان دادند که IL17 در افراد مبتلا به آسم نسبت افراد سالم بیشتر است، اما آنان مشخص نکردند که کودکان مبتلا به آسم شدید یا آسم کنترل شده بودند (۴).

IL17 یک سیتوکاین التهابی است و انتظار می‌رود در بیماری‌هایی چون آسم آلرژیک افزایش داشته باشد. در مطالعه‌ی دیگری، میزان IL17 در کودکان مبتلا به آسم با کودکان سالم مقایسه شد که میزان این سیتوکاین در کودکان مبتلا به آسم آلرژیک کنترل شده و کودکان سالم تفاوت معنی‌داری نداشت، اما این سیتوکاین در کودکان مبتلا به آسم آلرژیک شدید نسبت به کودکان سالم و کودکان مبتلا به آسم کنترل شده، بیشتر بود (۱۰).



از آن جایی که در بین کودکان مبتلا به آسم مورد مطالعه‌ی حاضر فقط دو مورد آسم شدید داشتند و بقیه، به آسم کنترل شده یا نسبی مبتلا بودند. بنابراین، تناقض می‌تواند به دلیل شدید نبودن آسم در کودکان مبتلا به آسم مورد مطالعه‌ی حاضر باشد.

در مطالعه دیگری، میزان ترشح IL22 در کودکان مبتلا به آسم آلرژیک شدید، بالاتر از کودکان سالم بود (۱۰). در حالی که درصد سلول‌های TCD4+IL22+ و TCD4+IL17-IL22+ و میزان ترشح IL22 در مطالعه‌ی حاضر، تفاوتی بین کودکان مبتلا به آسم و سالم دیده نشد. می‌توان این عدم تطابق یافته‌ها را به دلیل کنترل شده بودن آسم در کودکان مبتلا به آسم مورد مطالعه‌ی حاضر دانست و احتمال داد که در آسم کنترل شده، درصد سلول‌های پیش‌گفته و میزان ترشح IL22 افزایش چشم‌گیری ندارد؛ به طوری که در مطالعه‌ای که توسط Zhu و همکاران انجام شده بود، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر را در مورد میزان بیان ژن IL22 تأیید

### References

- Zhu J, Cao Y, Li K, Wang Z, Zuo P, Xiong W, et al. Increased expression of aryl hydrocarbon receptor and interleukin 22 in patients with allergic asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29(3): 266-72.
- Roshanzamir T, Vahdat S. The relation between serum levels of oxidants and antioxidants with asthma severity. *J Isfahan Med Sch* 2011; 28(124): 2016-22. [In Persian].
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59(5): 469-78.
- Brandt EB, Kovacic MB, Lee GB, Gibson AM, Acciani TH, Le Cras TD, et al. Diesel exhaust particle induction of IL-17A contributes to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(5): 1194-204.
- Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10(8): 857-63.
- Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10(8): 864-71.
- Kreymborg K, Etzensperger R, Dumoutier L, Haak S, Rebollo A, Buch T, et al. IL-22 is expressed by Th17 cells in an IL-23-dependent fashion, but not required for the development of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2007; 179(12): 8098-104.
- Wei P, Hu GH, Kang HY, Yao HB, Kou W, Liu H, et al. Increased aryl hydrocarbon receptor expression in patients with allergic rhinitis. *QJM* 2014; 107(2): 107-13.
- Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21(2): 241-54.
- Farfariello V, Amantini C, Nabissi M, Morelli MB, Aperio C, Caprodossi S, et al. IL-22 mRNA in peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitic and asthmatic pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(4): 419-23.

## Comparison of Interleukin 17 and Interleukin 22 Inflammatory Cytokines in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Children with and without Asthma

Monir Seyedmofidi<sup>1</sup>, Narges Soleimanifar<sup>2</sup>, Katayoon Bidad<sup>3</sup>, Maryam Golar<sup>4</sup>,  
Mohammad Reza Fazlollahi<sup>5</sup>, Mohammad Hosein Niknam<sup>6</sup>, Shaghayegh Tajik<sup>7</sup>, Morteza Samadi<sup>8</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Asthma is a reversible chronic inflammatory disease of airways that the effects of inflammatory cytokines in its severity has been proven. This study aimed to compare interleukin 17 (IL17) and interleukin 22 (IL22), two effective cytokines in asthma, children with and without asthma.

**Methods:** In this case-control study, 15 children with asthma and 15 healthy children were included. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from 5 cc of heparinized blood samples, and cultured under stimulation with anti-CD3 and anti-CD28 for 72 hours. Percentage of CD4+IL17+ and CD4+IL22+ T cells was assessed by flow cytometry method. Secretion of IL17 and IL22 cytokines was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique.

**Findings:** There was no significant difference between cases and controls in levels of secreted IL17 and IL22 in supernatant of cultured cells. Moreover, there was no significant difference between patients and healthy group in terms of CD4+IL17+ ( $P = 0.30$ ) and CD4+IL22+ ( $P = 0.41$ ) T cells in PBMCs; although the median percentage of IL17+IL22+ T cells in CD4+ T-cell subset had an elevated level in patients group but the difference was not significant ( $P = 0.56$ ).

**Conclusion:** In studied community containing children with relative- and completely-controlled asthma, there were no significant differences with healthy children in IL17 and IL22 levels, as well as CD4+IL17+ and CD4+IL22+ T cells in PBMCs. Although the median percentage of CD4+IL17+IL22+\* T cells had not a significant elevated level in patients group, more studies with larger sample sizes could be helpful.

**Keywords:** Asthma, Cytokines, Interleukins

**Citation:** Seyedmofidi M, Soleimanifar N, Bidad K, Golar M, Fazlollahi MR, Niknam MH, et al. **Comparison of Interleukin 17 and Interleukin 22 Inflammatory Cytokines in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Children with and without Asthma.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(504): 1376-81.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- PhD Student, Department of Molecular Medicine, School of Medicine AND Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Immunology, Asthma and Allergy Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- PhD Student, Department of Immunology, School of Medicine, Tarbiat Madares University, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Immunology, Asthma and Allergy Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7- Department of Immunology, Immunology, Asthma and Allergy Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

8- Associate Professor, Abortion Research Centre, Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Corresponding Author:** Morteza Samadi, Email: samadi.for@gmail.com



## بررسی اثر محافظتی تلمیزارتان بر آسیب ژنومی ناشی از آرسنیک در محیط برون تن

ندا خرسندی<sup>۱</sup>، محمود اعتباری<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** استفاده از آب‌های آشامیدنی آلوده به آرسنیک، از مهم‌ترین راه‌های مواجهه با آن است و یک عامل خطر مهم برای بروز انواع سرطان‌ها و بیماری‌ها می‌باشد. آرسنیک، از طریق تولید رادیکال‌های فعال و آسیب به DNA سبب سرطان‌زایی می‌شود. داروی ضد فشار خون تلمیزارتان، سبب کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود و دارای اثرات محافظتی در ژنوم سلول‌ها می‌باشد. این تحقیق، اثر محافظتی تلمیزارتان بر آسیب ژنومی آرسنیک را با روش Comet بررسی نمود.

**روش‌ها:** ابتدا سلول‌های اندوتلیال ورید بند ناف انسان با غلظت‌های (۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار) تلمیزارتان به مدت ۲۴ ساعت پیش‌درمان شدند و پس از آن، با سدیم متآرسنیت ۱ میکرومولار به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. آسیب ژنتیکی و اثرات محافظتی توسط روش Comet بررسی شد. ابتدا، مخلوط سوسپانسیون سلولی و آگارز بر روی لام قرار گرفت. سپس، مراحل مختلف روش Comet انجام و با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی گردید و نمونه‌ها توسط میکروسکوپ فلورسانس ارزیابی شدند. از هر لام، ۱۰۰ سلول به طور تصادفی انتخاب و پارامترهای آسیب و محافظت بررسی شدند.

**یافته‌ها:** نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) پارامترهای طول دم (۰/۴۶ ± ۲۲/۳۳ پیکسل)، درصد DNA در دم (۰/۷۸ ± ۲۴/۵ درصد) و گشتاور دم (۰/۲۴ ± ۵/۵۹ پیکسل درصد) در سلول‌های انکوبه شده با آرسنیک در مقایسه با گروه شاهد (به ترتیب ۰/۱۹ ± ۲/۱۱ پیکسل، ۰/۴۸ ± ۴/۳۸ درصد و ۰/۰۱ ± ۰/۱۰ پیکسل درصد) بود. کاهش معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) این پارامترها (به ترتیب ۰/۱۵ ± ۲/۴۶ پیکسل، ۰/۹۵ ± ۹/۵۱ درصد و ۰/۰۴ ± ۰/۳۳ پیکسل درصد) پس از پیش‌درمانی سلول‌ها با تلمیزارتان (۱۰ میکرومولار) و به صورت وابسته به دز در مقایسه با گروه آرسنیک دیده شد.

**نتیجه‌گیری:** تلمیزارتان آسیب DNA ناشی از آرسنیک را در محیط برون تن کاسته و دارای پتانسیل کاهش خطر بروز سرطان در افراد در تماس با آرسنیک می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** تلمیزارتان، آرسنیک، آسیب ژنومی، روش Comet

**ارجاع:** خرسندی ندا، اعتباری محمود. بررسی اثر محافظتی تلمیزارتان بر آسیب ژنومی ناشی از آرسنیک در محیط برون تن. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۴): ۱۳۸۲-۱۳۸۸

## مقدمه

آرسنیک عنصری شبه‌فلز و با فراوانی زیاد در طبیعت است و به عنوان آفت‌کش، علف‌کش، محافظ چوب و دارو در درمان لوکمی کاربرد دارد. آرسنیک، از جمله مهم‌ترین منابع آلودگی شناخته شده در صنایع مختلف است. مهم‌ترین راه مواجهه با آرسنیک از طریق نوشیدن آب آلوده می‌باشد. مواجهه مزمن با آن باعث بروز بیماری‌های قلبی و عروقی، مشکلات پوستی و عصبی و افزایش آنزیم‌های کبدی شد می‌شود و احتمال سرطان‌های کلیه، کبد و ریه را افزایش می‌دهد (۱-۲). آرسنیک با تولید گونه‌های فعال اکسیژن و رادیکال‌های آزاد و از طریق شکست رشته‌های DNA، تولید میکرونوکلئوس و مهار ترمیم

DNA باعث آسیب به ژنوم سلول و ایجاد سرطان می‌شود (۳). در تحقیقی که بر روی سلول‌های ریه انجام شد، آرسنیک به صورت وابسته به دز موجب افزایش شکست دو رشته‌ای در DNA و افزایش آسیب کروموزومی شده است (۴). مطالعه‌ی دیگری نشان داد که آرسنیک در سلول‌های بیضه‌ی موش‌های مواجه شده با آن از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، موجب آسیب ژنومی شده است (۵). در مطالعه‌ی برون‌تن بر روی سلول‌های اپی‌تلیال کلیه‌ی انسان، آرسنیک به صورت وابسته به دز موجب افزایش آسیب DNA شده است (۶). فشار خون بالا، یک عامل مهم مرگ و میر در جهان می‌باشد و میزان افزایش فشار خون

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: etebari@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: محمود اعتباری



با دز و زمان مواجهه با آرسنیک ارتباط مستقیمی دارد (۷-۸). فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین و تولید آنژیوتانسین II از طریق تحریک گیرنده‌ی ATR<sub>1</sub> سبب ایجاد التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود. تلمیزارتان که یک آنتاگونیست انتخابی و طولانی اثر بر روی ATR<sub>1</sub> است که ضمن کاهش فشار خون، سبب کاهش سیتوکاین‌های التهابی می‌شود. در مطالعه‌ای که بر روی موش‌ها به منظور کاهش اثرات سمیت کبدی تراکلرید کربن انجام شده است تلمیزارتان به صورت وابسته به دز و به ترتیب با مقادیر ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از وزن بدن با افزایش سطح گلوپاتین و آنزیم سوپراکسید دیسموتاز از ژنوم سلول محافظت می‌کند (۹). در تحقیق دیگر بر روی موش‌های مبتلا به دیابت شده توسط استرپتوزوتوسین از دزهای ۳، ۶ و ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم از وزن حیوان تلمیزارتان استفاده شده است که موجب کاهش آسیب ژنومی در سلول‌های جنسی موش گردیده است (۱۰).

اثرات آنتی‌اکسیدانی و جاروب کردن رادیکال‌های آزاد توسط تلمیزارتان مستقل از اثر آن بر گیرنده اعمال می‌شود (۱۱). در مطالعات دیگر، مشخص شده است که تلمیزارتان با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی خود می‌تواند سبب کاهش آسیب کلیه و سمیت قلبی ناشی از دانورویسین شود (۱۲-۱۳). در پژوهش‌های درون‌تن، اثرات محافظتی تلمیزارتان بر سمیت کبدی ناشی از تراکلریدکربن و استامینوفن و کاهش آنزیم‌های کبدی، کاهش پر اکسیداسیون لیپیدها و بهبود بافت در مقاطع هیستوپاتولوژیک مشخص شده است (۹، ۱۴).

اثرات آنتی‌اکسیدانی و جاروب کردن رادیکال‌های آزاد توسط تلمیزارتان مستقل از اثر آن بر گیرنده اعمال می‌شود (۱۱). در مطالعات دیگر، مشخص شده است که تلمیزارتان با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی خود می‌تواند سبب کاهش آسیب کلیه و سمیت قلبی ناشی از دانورویسین شود (۱۲-۱۳). در پژوهش‌های درون‌تن، اثرات محافظتی تلمیزارتان بر سمیت کبدی ناشی از تراکلریدکربن و استامینوفن و کاهش آنزیم‌های کبدی، کاهش پر اکسیداسیون لیپیدها و بهبود بافت در مقاطع هیستوپاتولوژیک مشخص شده است (۹، ۱۴).

اثرات آنتی‌اکسیدانی و جاروب کردن رادیکال‌های آزاد توسط تلمیزارتان مستقل از اثر آن بر گیرنده اعمال می‌شود (۱۱). در مطالعات دیگر، مشخص شده است که تلمیزارتان با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی خود می‌تواند سبب کاهش آسیب کلیه و سمیت قلبی ناشی از دانورویسین شود (۱۲-۱۳). در پژوهش‌های درون‌تن، اثرات محافظتی تلمیزارتان بر سمیت کبدی ناشی از تراکلریدکربن و استامینوفن و کاهش آنزیم‌های کبدی، کاهش پر اکسیداسیون لیپیدها و بهبود بافت در مقاطع هیستوپاتولوژیک مشخص شده است (۹، ۱۴).

Arumugam و همکاران، نشان دادند که تلمیزارتان با هدف‌گیری سیتوکاین‌های التهابی همچون Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) و اینترلوکین‌های ۱ و ۶ می‌تواند کولیت حاد القا شده توسط سدیم دکستران سولفات را بهبود بخشد (۱۵). Kushwaha و Jena بهبود سطوح گلوپاتین و سوپراکسید دیسموتاز کاهش یافته در موش‌های مبتلا به دیابت شده توسط استرپتوزوتوسین و کاهش آسیب به DNA به دنبال تجویز تلمیزارتان را گزارش دادند (۱۰). همچنین، مطالعات حیوانی نشان داده است که تلمیزارتان می‌تواند میزان آسیب ناشی از آرسنیک در بیضه و کبد را کاهش دهد (۱۶-۱۷).

تکنیک‌های زیادی شامل آزمون Ames، آزمون میکرونوکلئوس، آزمون انحراف کروموزومی و آزمون‌های درون‌تن و برون‌تن دیگری برای ارزیابی میزان آسیب ژنومی ناشی از داروها، سموم و بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (۱۸). روش ارزیابی Comet (Comet assay) یک روش حساس، سریع، ارزان قیمت و ارزشمند جهت مطالعه بر روی سلول‌های یوکاریوت در محیط برون‌تن و درون‌تن می‌باشد و قادر است کمترین میزان آسیب به ژنوم سلول‌های

## روش‌ها

جهت انجام این تحقیق، ابتدا داروی تلمیزارتان (Telmisartan) از شرکت Glenmark کشور هند تهیه و در حلال دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl sulfoxide یا DMSO) حل شد و بر اساس مطالعات قبلی، غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار از آن تهیه گردید (۲۱-۲۲). ترکیب سدیم متآرسنیت (Sodium meta arsenite یا NaAsO<sub>2</sub>) خریداری شده از شرکت Sigma در غلظت‌های ۰/۱، ۱، ۱۰ و ۲۰ میکرومولار آماده شد. مطالعه‌ی حاضر، به روش برون‌تن بر روی سلول‌های اندوتلیال ورید بند ناف انسان (HUVECs) که از مرکز تحقیقات بیولوژیک ایران (Iranian Biological Resource Center یا IBRC) گرفته شد، در گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی دانشکده‌ی داروسازی اصفهان انجام پذیرفت. این سلول‌ها در محیط کشت غنی از گلوکز (Dulbecco's modification of Eagle medium یا DMEM) کشت داده شد.

در بخش اول، جهت تعیین غلظت ایمن و غیر ژنوتوکسیک تلمیزارتان، سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌ها و محیط کشت پیش‌گفته در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و میزان دی‌اکسید کربن ۵ درصد انکوبه شدند.

جدول ۱. نتیجه‌ی بررسی ژنوتوکسیسته‌ی غلظت‌های مختلف سدیم آرسنیت بر روی سلول‌های (HUVECs) Human umbilical vein endothelial cells

مواجهه	طول دم (پیکسل) میانگین $\pm$ انحراف معیار	درصد DNA موجود در دم (درصد) میانگین $\pm$ انحراف معیار	گشتاور دم (پیکسل درصد) میانگین $\pm$ انحراف معیار
شاهد منفی	۲/۱۱ $\pm$ ۰/۱۹	۴/۳۸ $\pm$ ۰/۴۸	۰/۱ $\pm$ ۰/۰۱
سدیم آرسنیت (۰/۱ میکرومولار)	۱۱/۹۱ $\pm$ ۰/۳۷ <sup>°</sup>	۱۸/۹ $\pm$ ۰/۸۱ <sup>°</sup>	۲/۲۹ $\pm$ ۰/۱۴ <sup>°</sup>
سدیم آرسنیت (۱ میکرومولار)	۲۲/۳۳ $\pm$ ۰/۴۶ <sup>°</sup>	۲۴/۵ $\pm$ ۰/۷۸ <sup>°</sup>	۵/۵۹ $\pm$ ۰/۲۴ <sup>°</sup>
سدیم آرسنیت (۱۰ میکرومولار)	۲۶/۲۶ $\pm$ ۰/۴۳ <sup>°</sup>	۲۹/۲۳ $\pm$ ۰/۹۴ <sup>°</sup>	۶/۸۲ $\pm$ ۰/۲۵ <sup>°</sup>

مقایسه‌ی پارامترهای آسیب به DNA در مواجهه‌ی سلول‌های (HUVECs) Human umbilical vein endothelial cells با غلظت‌های مختلف سدیم آرسنیت به مدت ۲۴ ساعت با گروه شاهد منفی. نماد \* نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ( $P < ۰/۰۰۱$ ) در مقایسه با گروه شاهد است.

ارزیابی‌ها، در روزهای مختلف سه مرتبه تکرار شد (۲۳). نتایج به دست آمده در نرم‌افزار GraphPad Prism واکاوی و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شدند. مقایسه‌ی آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey برای تشخیص تفاوت بین گروه‌های مختلف انجام شد.  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. مدت زمان لازم برای انجام آزمایش‌ها پس از آماده‌سازی مواد و وسایل، سه ماه بود.

#### یافته‌ها

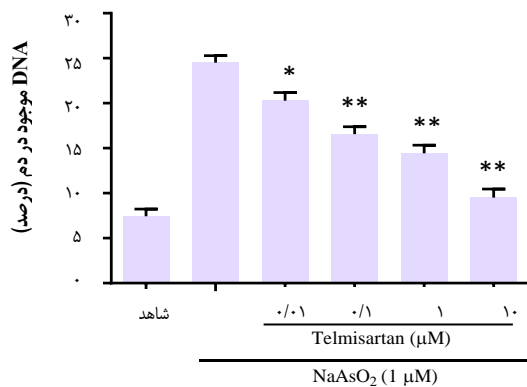
نتایج ارزیابی آسیب به DNA توسط سدیم آرسنیت نشان داد که پارامترهای طول دم، درصد DNA موجود در دم و گشتاور دم در همه‌ی غلظت‌های مورد مطالعه دارای اختلاف آشکار و معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و سبب ژنوتوکسیسته شده بود. از طرف دیگر، میزان آسیب به صورت وابسته به دز افزایش یافت و غلظت ۲۰ میکرومولار نیز منجر به مرگ سلولی شد (جدول ۱). غلظت یک میکرومولار از سدیم متاآرسنیت جهت ایجاد آسیب در DNA به عنوان غلظت مناسب در مراحل بعدی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج بررسی اثرات غلظت‌های مورد مطالعه از تلمیزارتان نشان دهنده‌ی غیر ژنوتوکسیک بودن آن‌ها بر اساس پارامترهای آسیب به DNA در تمامی غلظت‌های مورد بررسی بود (جدول ۲). نتایج در مقایسه با گروه شاهد هیچ گونه تفاوت آماری را نشان نداد.

در مرحله‌ی بعد، برای تعیین حداقل غلظت مناسب ژنوتوکسیک از سدیم متاآرسنیت، سلول‌ها با غلظت‌های متفاوت از آن به مدت ۲۴ ساعت مواجه شدند. در بخش سوم، جهت بررسی اثرات احتمالی محافظت ژنی تلمیزارتان، پس از انکوباسیون اولیه‌ی سلول‌ها با تلمیزارتان به مدت ۲۴ ساعت، مواجهه با حداقل غلظت آسیب‌رسان از سدیم متاآرسنیت نیز به مدت ۲۴ ساعت صورت پذیرفت. در هر مرحله، سلول‌هایی که هیچ گونه مواجهه‌ای نداشتند، به عنوان گروه شاهد منفی جهت مقایسه‌ی سایر گروه‌ها با آن‌ها در نظر گرفته شدند. بر روی سلول‌ها، روش ارزیابی Comet در مراحل زیر انجام شد. ابتدا، لام‌های روکش داده شده با آگارز نرمال آماده گردید. سپس، سلول‌ها به ترتیب تریپسینه، سانتیفیوژ و شمارش شدند و با آگارز نقطه‌ی ذوب پایین (Low melting point agarose یا LMPA) مخلوط گردیدند و بر روی لام‌ها قرار گرفتند. در مراحل بعد، لام‌ها در محلول قلیایی جهت تجزیه شدن قرار گرفتند و با استفاده از بافر الکتروفورز، جدا شدن رشته‌های DNA صورت پذیرفت. الکتروفورز در شرایط ۲۵ ولت و ۳۰۰ میلی‌آمپر انجام گردید. از اتیدیوم بروماید جهت رنگ‌آمیزی استفاده شد. سپس، سلول‌های رنگ‌آمیزی شده توسط میکروسکوپ فلورسانس مشاهده و تصویربرداری گردید. از تصاویر مربوط به هر مرحله، حداقل ۱۰۰ سلول انتخاب و توسط نرم‌افزار Comet score پارامترهای طول دم، درصد DNA موجود در دم و گشتاور دم جهت واکاوی آماری استفاده گردید. هر یک از این

جدول ۲. نتیجه‌ی بررسی ایمنی غلظت‌های مختلف تلمیزارتان بر روی سلول‌های (HUVECs) Human umbilical vein endothelial cells

مواجهه	طول دم (پیکسل) میانگین $\pm$ انحراف معیار	درصد DNA موجود در دم (درصد) میانگین $\pm$ انحراف معیار	گشتاور دم (پیکسل درصد) میانگین $\pm$ انحراف معیار
شاهد منفی	۲/۱۱ $\pm$ ۰/۱۹	۴/۳۸ $\pm$ ۰/۴۸	۰/۱ $\pm$ ۰/۰۱
تلمیزارتان (۰/۰۱ میکرومولار)	۱/۹۴ $\pm$ ۰/۱۰	۴/۶۶ $\pm$ ۰/۶۶	۰/۱۳ $\pm$ ۰/۰۲
تلمیزارتان (۰/۱ میکرومولار)	۲/۰۹ $\pm$ ۰/۱۹	۶/۳۱ $\pm$ ۰/۶۹	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۲
تلمیزارتان (۱ میکرومولار)	۲/۰۹ $\pm$ ۰/۱۸	۶/۲۳ $\pm$ ۰/۶۹	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۲
تلمیزارتان (۱۰ میکرومولار)	۲/۱۴ $\pm$ ۰/۱۹	۶/۵۴ $\pm$ ۰/۶۷	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۲

مقایسه‌ی پارامترهای آسیب به DNA در مواجهه‌ی سلول‌های (HUVEC) Human umbilical vein endothelial cells با غلظت‌های مختلف تلمیزارتان به مدت ۲۴ ساعت با گروه شاهد منفی. تمامی پارامترهای تلمیزارتان فاقد اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد است.

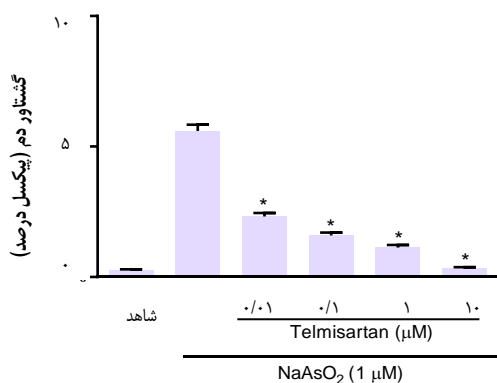


شکل ۲. مقایسه‌ی درصد DNA در دم در بررسی اثر محافظت ژنی غلظت‌های مختلف تلمیزارتان در مقابل غلظت

#### ۱ میکرومولار سدیم متآرسنیت

مقایسه‌ی درصد DNA موجود در دم در گروه‌هایی که با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار تلمیزارتان به مدت ۲۴ ساعت پیش از مواجهه با غلظت ۱ میکرومولار از سدیم متآرسنیت (Sodium meta arsenite یا NaAsO<sub>2</sub>) انکوبه شده و با سدیم متآرسنیت به عنوان شاهد مثبت مقایسه شده‌اند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است. علامت‌های \* و \*\* به ترتیب نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/050$ ) و ( $P < 0/001$ ) در مقایسه با گروه سدیم متآرسنیت هستند.

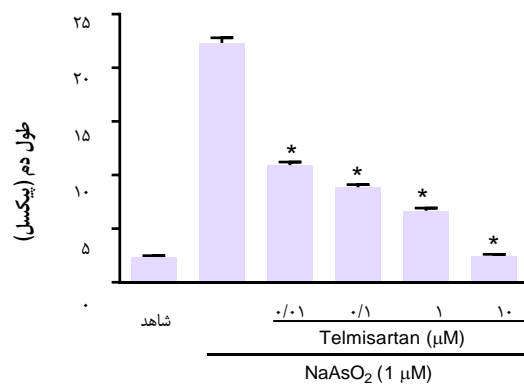
همچنین، در نتیجه‌ی مواجهه‌ی مزمن با آرسنیک، بیماری‌هایی مانند ضایعات پوستی، کراتوزیس، رنگ‌دانه‌ای شدن پوست، خطوط ایجاد شده بر روی انگشت و ناخن و قطع عضو بدن به دلیل گانگرن در این استان دیده شده است (۲۵).



شکل ۳. مقایسه‌ی گشتاور دم در بررسی اثر محافظت ژنی غلظت‌های مختلف تلمیزارتان در مقابل غلظت ۱ میکرومولار سدیم متآرسنیت

مقایسه‌ی گشتاور دم در گروه‌هایی که با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار تلمیزارتان به مدت ۲۴ ساعت پیش از مواجهه با غلظت ۱ میکرومولار از سدیم متآرسنیت (Sodium meta arsenite یا NaAsO<sub>2</sub>) انکوبه شده و با سدیم متآرسنیت به عنوان شاهد مثبت مقایسه شده‌اند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. علامت \* نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) در مقایسه با گروه سدیم متآرسنیت است.

نتایج انکوبه کردن اولیه (Pre-Treatment) سلول‌های اندوتلیال ورید بند ناف انسان (HUVECs) به مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار از تلمیزارتان و سپس، مواجهه‌ی سلول‌ها با غلظت ژنوتوکسیک از سدیم متآرسنیت (۱ میکرومولار) به مدت ۲۴ ساعت پس از شستشوی سلول‌ها و انجام روش Comet و ارزیابی پارامترهای طول دم (شکل ۱)، درصد DNA موجود در دم (شکل ۲) و گشتاور دم (شکل ۳) و مقایسه‌ی آن‌ها با گروه مواجهه با سدیم متآرسنیت به تنهایی به عنوان گروه شاهد مثبت، نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار و تأیید اثرات محافظت ژنی تمامی غلظت‌های تلمیزارتان بود.



شکل ۱. مقایسه‌ی طول دم در بررسی اثر محافظت ژنی غلظت‌های

مختلف تلمیزارتان در مقابل غلظت یک میکرومولار سدیم متآرسنیت مقایسه‌ی طول دم در گروه‌هایی که با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار تلمیزارتان به مدت ۲۴ ساعت پیش از مواجهه با غلظت ۱ میکرومولار از سدیم متآرسنیت (Sodium meta arsenite یا NaAsO<sub>2</sub>) انکوبه شده و با سدیم متآرسنیت به عنوان شاهد مثبت مقایسه شده‌اند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. علامت \* نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) در مقایسه با گروه سدیم متآرسنیت است.

## بحث

آرسنیک، عنصری است که در همه جای طبیعت یافت می‌شود و در مورد آن، مطالعات متعددی در شهرهای مختلف ایران نیز انجام شده است. نمونه‌گیری و بررسی آب‌های سطحی اطراف معدن طلای مته‌ی اصفهان، نشان دهنده‌ی وجود آلودگی در آب ناشی از فعالیت‌های استخراج معدن بوده است (۲۴). مطالعات دیگری که در استان کردستان انجام شده است، نشان دهنده‌ی بالا بودن میزان آرسنیک در آب‌های سطحی بیش از حد مجاز تعیین شده توسط سازمان بهداشت جهانی بوده است.

در استان قزوین، ارتباط مستقیمی بین بالا بودن آلودگی آب‌های سطحی ناشی از آرسنیک و ابتلا به فشار خون بالا و دیابت شیرین گزارش شده است (۲۶). تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS) توسط آرسنیک و از طریق ایجاد شکست در رشته‌های DNA، مهار ترمیم آن و جابه‌جایی کروماتیدهای خواهری، موجب آسیب به DNA و در نتیجه، افزایش خطر بروز سرطان‌های مختلف می‌شود (۲).

در مطالعه‌ی حاضر، سلول‌های ورید بند ناف انسان پس از ۲۴ ساعت مواجهه با آرسنیک دچار آسیب ژنومی شده‌اند که به طور معنی‌داری با گروه شاهد منفی تفاوت دارد (جدول ۱) و با نتایج حاصل از تحقیق برون‌تن بر روی سلول‌های تخمدان موش چینی مشابه است (۲۷). مطالعه‌ی درون‌تن بر روی لئوسیت خون ساکنین آسام جنوبی در کشور هندوستان نیز تأیید کننده‌ی نتایج این مطالعه و ژنوتوکسیک بودن آرسنیک می‌باشد (۲۸). در این مطالعه، با افزایش غلظت آرسنیک میزان آسیب ژنومی نیز افزایش یافت و دارای رابطه‌ی مستقیم دز- پاسخ بود که با نتایج به دست‌آمده از بررسی آسیب ژنومی بر روی سلول‌های لئوسیت T و سلول‌های لوکمی انسانی در تحقیقات برون‌تن مشابه است (۳۰-۲۹). در غلظت ۲۰ میکرومولار بر روی سلول‌ها، اثر سیتوتوکسیک مشاهده شد. مطالعاتی که بر روی سلول‌های ریه و سلول‌های بنیادی مزانشیما چربی انسان به صورت برون‌تن انجام شده است (۴)، تأیید کننده‌ی اثر سیتوتوکسیک آرسنیک می‌باشد، اما میزان اثر سیتوتوکسیک با توجه به نوع رده‌ی سلولی، غلظت مورد استفاده و مدت زمان مواجهه متفاوت است. در مطالعه‌ی حاضر، برای نخستین بار بروز اثرات ژنوتوکسیک آرسنیک به صورت وابسته به دز و اثر سیتوتوکسیک در دزهای بیش از ۲۰ میکرومولار در سلول‌های اندوتلیال ورید بند ناف انسان (HUVECs) به روش Comet که یک روش حساس و سریع بود و کمترین میزان آسیب ژنومی را نشان داد، تأیید شد.

تلمیزارتان، آنتاگونیست انتخابی و طولانی اثر بر روی گیرنده‌ی AT<sub>1</sub> و آگونیست نسبی بر روی زونسنسور

از طرف دیگر، آسیب ژنومی در سلول‌هایی که ابتدا با تلمیزارتان پیش‌انکوبه شدند و پس از آن با سدیم متآرسنیت مواجه شدند، به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه سدیم متآرسنیت به عنوان گروه ژنوتوکسیک کاهش یافته است. در این تحقیق، برای اولین بار اثرات محافظت سلولی داروی ضد فشار خون تلمیزارتان در مقابل اثرات آسیب به DNA آرسنیک در رده‌ی سلولی HUVEC در شرایط برون‌تن توسط روش Comet مورد تأیید قرار گرفت. تحقیقات بیشتری برای ارزیابی این اثر در شرایط درون‌تن مورد نیاز است تا بتوان از طریق تجویز تلمیزارتان، سلول‌های بدن انسان را در برابر آسیب ژنومی ناشی از آرسنیک محافظت کرد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، مربوط به پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد سم‌شناسی است که با کد ۳۹۶۶۵۶ در شورای پژوهشی دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی به تصویب رسید.

### References

1. Chung JY, Yu SD, Hong YS. Environmental source of arsenic exposure. *J Prev Med Public Health* 2014; 47(5): 253-7.
2. Bustaffa E, Stoccoro A, Bianchi F, Migliore L. Genotoxic and epigenetic mechanisms in arsenic carcinogenicity. *Arch Toxicol* 2014; 88(5): 1043-67.
3. Kumar M, Lalit M, Thakur R. Natural antioxidants against arsenic-induced genotoxicity. *Biol Trace Elem Res* 2016; 170(1): 84-93.
4. Xie H, Huang S, Martin S, Wise JP, Sr. Arsenic is cytotoxic and genotoxic to primary human lung cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014; 760: 33-41.
5. Ince S, Avdatek F, Demirel HH, Arslan-Acaroz D, Goksel E, Kucukkurt I. Ameliorative effect of polydatin on oxidative stress-mediated testicular damage by chronic arsenic exposure in rats. *Andrologia* 2016; 48(5): 518-24.
6. Chai CY, Huang YC, Hung WC, Kang WY, Chen WT. Arsenic salt-induced DNA damage and expression of mutant p53 and COX-2 proteins in SV-40 immortalized human uroepithelial cells.

- Mutagenesis 2007; 22(6): 403-8.
7. Abhyankar LN, Jones MR, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2012; 120(4): 494-500.
  8. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2015; 763(Pt A): 15-22.
  9. Atawia RT, Esmat A, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Telmisartan ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Environ Toxicol* 2017; 32(2): 359-70.
  10. Kushwaha S, Jena GB. Telmisartan ameliorates germ cell toxicity in the STZ-induced diabetic rat: studies on possible molecular mechanisms. *Mutat Res* 2013; 755(1): 11-23.
  11. Shao J, Nangaku M, Inagi R, Kato H, Miyata T, Matsusaka T, et al. Receptor-independent intracellular radical scavenging activity of an angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2007; 25(8): 1643-9.
  12. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Thandavarayan RA, Harima M, Sukumaran V, et al. Effect of telmisartan in limiting the cardiotoxic effect of daunorubicin in rats. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62(12): 1776-83.
  13. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Ma M, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Telmisartan prevents the progression of renal injury in daunorubicin rats with the alteration of angiotensin II and endothelin-1 receptor expression associated with its PPAR-gamma agonist actions. *Toxicology* 2011; 279(1-3): 91-9.
  14. Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I, Gomaa W. Therapeutic role of telmisartan against acetaminophen hepatotoxicity in mice. *Eur J Pharmacol* 2012; 693(1-3): 64-71.
  15. Arumugam S, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Giridharan VV, Karuppagounder V, Pitchaimani V, et al. Telmisartan treatment targets inflammatory cytokines to suppress the pathogenesis of acute colitis induced by dextran sulphate sodium. *Cytokine* 2015; 74(2): 305-12.
  16. Fouad AA, Albuali WH, Al-Mulhim AS, Jresat I. Protective effect of telmisartan treatment against arsenic-induced testicular toxicity in rats. *Z Naturforsch C* 2015; 70(7-8): 175-81.
  17. Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I. Telmisartan treatment attenuates arsenic-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology* 2012; 300(3): 149-57.
  18. Williams GM. Methods for evaluating chemical genotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 189-211.
  19. McNamee JP, Bellier PV. Use of a standardized JaCVAM in vivo rat comet assay protocol to assess the genotoxicity of three coded test compounds; ampicillin trihydrate, 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride, and N-nitrosodimethylamine. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2015; 786-788: 158-64.
  20. Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, et al. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen* 2000; 35(3): 206-21.
  21. Cianchetti S, Del Fiorentino A, Colognato R, Di Stefano R, Franzoni F, Pedrinelli R. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008; 198(1): 22-8.
  22. Fukami K, Yamagishi S, Kaifu K, Matsui T, Kaida Y, Ueda S, et al. Telmisartan inhibits AGE-induced podocyte damage and detachment. *Microvasc Res* 2013; 88: 79-83.
  23. Ghassemi-Barghi N, Etebari M, Jafarian-Dehkordi A. Protective effect of amifostine on busulfan induced DNA damage in human hepatoma cells. *Toxicol Mech Methods* 2017; 27(1): 52-7.
  24. Keshavarzi B, Moore F, Rastmanesh F, Kermani M. Arsenic in the Muteh gold mining district, Isfahan, Ira. *Environ Earth Sci* 2012; 67: 959-70.
  25. Barati AH, Maleki A, Alasvand M. Multi-trace elements level in drinking water and the prevalence of multi-chronic arsenical poisoning in residents in the west area of Iran. *Sci Total Environ* 2010; 408(7): 1523-9.
  26. Mahram M, Shahsavari D, Oveisi S, Jalilolghadr S. Comparison of hypertension and diabetes mellitus prevalence in areas with and without water arsenic contamination. *J Res Med Sci* 2013; 18(5): 408-12.
  27. Dopp E, Hartmann LM, Florea AM, von Recklinghausen U, Pieper R, Shokouhi B, et al. Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 201(2): 156-65.
  28. Roy P, Mukherjee A, Giri S. Evaluation of genetic damage in tobacco and arsenic exposed population of Southern Assam, India using buccal cytome assay and comet assay. *Ecotoxicol Environ Saf* 2016; 124: 169-76.
  29. Yedjou C, Sutton L, Tchounwou P. Genotoxic mechanisms of arsenic trioxide in human Jurkat T-lymphoma cells. *Met Ions Biol Med* 2008; 10: 495-9.
  30. Yedjou CG, Tchounwou PB. In-vitro cytotoxic and genotoxic effects of arsenic trioxide on human leukemia (HL-60) cells using the MTT and alkaline single cell gel electrophoresis (Comet) assays. *Mol Cell Biochem* 2007; 301(1-2): 123-30.

## In Vitro Evaluation of Protective Effect of Telmisartan on Arsenic-Induced Genotoxicity

Neda Khorsandi<sup>1</sup>, Mahmoud Etebari<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Drinking of arsenic-contaminated water is one the most important ways of exposing human to this element, considering that as a substantial risk factor for the occurrence of various types of cancers and diseases. Carcinogenesis of arsenic has been attributed to its genetic toxicity and DNA damage through production of reactive oxygen free radicals. Telmisartan, as an antihypertensive drug, has antioxidant, anti-inflammatory, cytoprotective, and genoprotective properties. In this study, we studied the probable genoprotective effect of telmisartan on DNA damage caused by arsenic in human umbilical cord vein cells.

**Methods:** At first, the human umbilical vein endothelial cells pretreated with different concentrations of telmisartan (0.01, 0.1, 1, and 10  $\mu$ M) for 24 hours. Then, the cells incubated with 1  $\mu$ M sodium meta arsenite ( $\text{NaAsO}_2$ ) for 24 hours, and parameters of DNA damage were evaluated using comet assay method. The mixture of cells and agarose was put on slides, and after several steps of comet method, we stained them with ethidium bromide. The cells were examined under a fluorescent microscope. For each condition, 100 randomly selected cells on each slide could be scored, and DNA damage parameters were assessed.

**Findings:** There was significant increase in tail length ( $22.33 \pm 0.46$  pixels), %DNA in tail ( $24.5 \pm 0.78$  percent), and tail moment ( $5.59 \pm 0.24$  pixels percent) in arsenic-incubated cells compared to the control group ( $2.11 \pm 0.19$  pixels,  $4.38 \pm 0.48$  percent, and  $0.10 \pm 0.01$  pixels percent, respectively) ( $P < 0.001$  for all). Significant decrease of above parameters of genotoxicity ( $2.46 \pm 0.15$  pixels,  $9.51 \pm 0.95$  percent, and  $0.33 \pm 0.04$  pixels percent, respectively) were observed after the pretreatment of cells with telmisartan (10  $\mu$ M) for 24 hours as compared to the exposed cells with arsenic ( $P < 0.001$  for all).

**Conclusion:** Telmisartan reduces DNA damage caused by arsenic in vitro, and potentially can reduce the risk of cancer due to arsenic exposure.

**Keywords:** Telmisartan, Arsenic, DNA damage, Comet assay

**Citation:** Khorsandi N, Etebari M. In Vitro Evaluation of Protective Effect of Telmisartan on Arsenic-Induced Genotoxicity. J Isfahan Med Sch 2019; 36(504): 1382-8.

1- MSc Student, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mahmoud Etebari, Email: etebari@pharm.mui.ac.ir



## درگیری مسیر کولینرژیک در هومئوستاز انرژی توسط گیرنده‌های دوپامینی نوع ۲ هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس

مأده قاسمی<sup>۱</sup>، نسرين مهران فرد<sup>۲</sup>، مینالسادات ایزدی<sup>۳</sup>، عاطفه رعیت‌پور مقدم<sup>۳</sup>، حجت‌اله علائی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مطالعات نشان می‌دهند که دوپامین به ویژه از طریق گیرنده‌های D2 نقش مهمی در هومئوستاز انرژی دارد. مطالعه‌ی مشابهی نشان داد که گیرنده‌های D2 هیپوتالاموس از طریق کمپلکس پستی واگ می‌توانند در تنظیم ترشح گرلین نقش داشته باشند. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی نقش سیستم کولینرژیک واگ در تنظیم سطوح پلاسمایی لپتین و گلوکز توسط گیرنده‌های D2 هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس (VMH یا Ventromedial hypothalamus) انجام شد.

**روش‌ها:** کانول‌گذاری در هسته‌ی VMH در موش‌های صحرایی نژاد Wistar (۲۵۰-۲۲۰ گرم) انجام شد. در روز آزمایش، آتروپین (آنتاگونیست کولینرژیک ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت زیر جلدی) یا سالین به حیوانات ناشتا (۲۴-۲۰ ساعت) تزریق شد. ۳۰ دقیقه بعد، آگونیست (کینیپرول) و آنتاگونیست (سولپراید) گیرنده‌ی D2 به ترتیب در دزهای ۰/۵ و ۰/۰۵ میکروگرم و سالین (۰/۵ میکرولیتر) در VMH تزریق شدند. ۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد نمونه‌های خون جمع‌آوری و سطوح لپتین و گلوکز خون به ترتیب با استفاده از کیت (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay و روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** سطح لپتین پلازما به طور وابسته به زمان در گروه آتروپین-کینیپرول در مقایسه با سطح پایه و شاهد کاهش معنی‌داری یافت ( $P < 0/001$ ). در حالی که افزایش گلوکز خون به طور وابسته به زمان در گروه آتروپین-کینیپرول ( $P < 0/001$ ) پایدار بود. در گروه آتروپین-سولپراید تغییر معنی‌داری در سطح لپتین پلازما در مقایسه با مقادیر پایه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** گیرنده‌های D2 در VMH اثر خود بر تنظیم سطوح لپتین و گلوکز را حداقل تا حدودی، از طریق مسیر کولینرژیک واگ انجام می‌دهند.

**واژگان کلیدی:** هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس، گیرنده‌ی D2 دوپامینی، سیستم کولینرژیک غیرنورونی، آتروپین

**ارجاع:** قاسمی مأده، مهران فرد نسرين، ایزدی مینالسادات، رعیت‌پور مقدم عاطفه، علائی . درگیری مسیر کولینرژیک در هومئوستاز انرژی توسط

گیرنده‌های دوپامینی نوع ۲ هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۴): ۱۳۹۴-۱۳۸۹

### مقدمه

عملکرد طبیعی دوپامین (Dopamine) در مغز، تنظیم کننده‌ی حیاتی برای حفظ رفتار تغذیه‌ی طبیعی است. موش‌های فاقد دوپامین دارای رفتارهای جستجوی غذا و خوردن غذا هستند، اما نمی‌توانند غذای کافی برای زنده ماندن مصرف کنند (۱). این امر، نشان دهنده‌ی نقش مهم سیگنالینگ دوپامین در عملکرد فیزیولوژیک مراکز اشتها است. اهمیت سیگنالینگ دوپامین در هومئوستاز انرژی، همچنین توسط مطالعاتی تأیید می‌شود که نشان می‌دهد دوپامین از طریق

هورمون‌های مرتبط با گرسنگی و سیری در تعادل انرژی و متابولیسم گلوکز درگیر می‌شود. برای مثال، تخریب انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک هسته‌ی سوپراکساماتیک باعث مقاومت شدید به انسولین می‌شود (۲). به علاوه، درمان حیوانات مقاوم به انسولین، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق با بروموکریپتین باعث کنترل بهتر قند و چربی خون می‌شود (۳-۵). به علاوه، مطالعات قبلی نشان می‌دهند که آزاد شدن لپتین (به عنوان هورمون سیری) تحت کنترل نورون‌های دوپامینرژیک است و دوپامین نقش فیزیولوژیکی خود را

۱- دکترای تخصصی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ناشتا (۲۴-۲۰ ساعت) ابتدا تزریق زیر جلدی آتروپین یا سالین به میزان ۵ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. ۳۰ دقیقه بعد، آگونیست کینپیرول و آنتاگونیست سولپراید به ترتیب در دزهای ۰/۵ و ۰/۰۵ میکروگرم و سالین (۰/۵ میکرولیتر) به VMH تزریق شدند. بدین ترتیب، حیوانات مورد مطالعه شامل ۴ گروه دریافت کننده‌ی سالین زیر جلدی و سالین درون هسته‌ای (گروه سالین - سالین یا Sham)، گروه دریافت کننده‌ی آتروپین زیر جلدی و سالین درون هسته‌ای (گروه آتروپین - سالین)، گروه دریافت کننده‌ی آتروپین زیر جلدی و کینپیرول درون هسته‌ای (گروه آتروپین - کینپیرول) و گروه دریافت کننده‌ی آتروپین زیر جلدی و سولپراید درون هسته‌ای (گروه آتروپین - سولپراید) بودند. زمان‌های ۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق درون هسته‌ای داروها (کینپیرول، سولپراید و سالین)، نمونه‌های خون (۵۰۰ میکرولیتر) با روش نمونه‌گیری خون از دم جمع‌آوری شدند. سپس، سطوح لپتین و گلوکز خون به ترتیب با استفاده از کیت ELISA لپتین (Zellbio Company ELISA kits, Germany) و روش گلوکز اکسیداز (پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد.

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایش داده شد.  $P < 0/05$  در همه‌ی آزمون‌ها به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای واکاوی سیر زمانی لپتین و گلوکز، از آزمون Repeated measures ANOVA استفاده شد. از آزمون One-way ANOVA جهت واکاوی در یک نقطه‌ی زمانی بین گروه‌های مختلف استفاده گردید. همچنین، آزمون Paired t جهت ارزیابی اختلاف بین دو نقطه در یک گروه مورد استفاده قرار گرفت.

### یافته‌ها

**مهار مسیر کولینرژیک بر سطح لپتین پلازما:** تغییرات معنی‌داری در میزان لپتین پلاسمای حیوانات دریافت کننده‌ی سالین یا آتروپین قبل از تزریق درون هسته‌ای سالین (گروه Sham) و گروه آتروپین - سالین یافت نشد. سطح لپتین پلازما در زمان ۶۰ دقیقه در گروه آتروپین - کینپیرول به طور معنی‌داری در مقایسه با سطح پایه کاهش یافت ( $P < 0/01$ ). در گروه آتروپین - سولپراید، هیچ تغییر معنی‌داری در سطح لپتین پلازما در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه در مقایسه با مقادیر پایه مشاهده نشد (شکل ۱).

**مهار مسیر کولینرژیک بر سطح گلوکز خون:** سطح گلوکز خون در زمان ۶۰ دقیقه در گروه آتروپین - سالین در مقایسه با سطح پایه ( $P < 0/001$ ) به طور معنی‌داری کاهش یافت؛ در حالی که در گروه شاهد (گروه سالین پیش درمان با سالین) میزان گلوکز خون تغییر نیافت. افزایش سطح گلوکز خون از زمان ۳۰ دقیقه تا ۶۰ دقیقه در

در تعادل انرژی تا حدودی از طریق تنظیم سطح پلاسمایی لپتین یا سایر سیگنال‌های محیطی هومئوستاتیک انجام می‌دهد (۸-۶). از طرف دیگر، مطالعه‌ی دیگری نشان داد که گیرنده‌های D2 هیپوتالاموس از طریق کمپلکس پستی واگ می‌تواند در تنظیم ترشح گرلین نقش داشته باشند (۹). همچنین، درمان با آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های کولین می‌تواند میزان اشتها را تحت تأثیر قرار دهد (۱۱-۱۰). مدار واگی - واگی در کمپلکس پستی واگ ورودی نزولی را از نواحی مختلف هیپوتالاموس دریافت می‌کند منجر به خروجی از هسته‌ی حرکتی پستی واگ می‌شود و عصب واگ را جهت ذخیره‌ی انرژی و تعادل انرژی فعال می‌کند (۱۴-۱۲).

از آن جایی که ارتباط پیچیده و گسترده (Projection) قوی از هیپوتالاموس به هسته‌ی پستی واگ وجود دارد و نیز با توجه به فراوانی گیرنده‌های D2 دوپامینی در VMH، در این مطالعه نقش عصب واگ در تنظیم میزان لپتین و گلوکز پلازما با مداخله‌ی گیرنده‌های D2 هیپوتالاموس مورد بررسی قرار گرفت.

### روش‌ها

**حیوانات:** موش‌های نر نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم (مؤسسه‌ی پاستور، ایران) تحت شرایط کنترل شده ( $23 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۳۰ درصد و دوره‌ی روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته) با دسترسی آزاد به آب و غذا قرار داشتند. نمونه‌های حیوانی به طور تصادفی انتخاب ( $n = 6$ ) و در گروه‌های شاهد و مورد قرار گرفتند. تمام آزمایش‌ها، طبق راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مؤسسات ملی بهداشت، انتشارات شماره‌ی ۸۰-۲۳، تجدید نظر شده در سال ۱۹۹۶) انجام شد. در این مطالعه، از آگونیست (هیدروکلراید کینپیرول) و آنتاگونیست (سولپراید) گیرنده‌ی D2 دوپامینی و آتروپین سولفات منوهدرات (آنتاگونیست کولینرژیک) استفاده شد.

**تزریق داروها و انجام آزمایش:** در آزمایش حاضر، نقش عصب واگ در تنظیم هومئوستاز انرژی با مداخله‌ی گیرنده‌های D2 هیپوتالاموس مورد بررسی قرار گرفت. جهت تزریق داروها به داخل هسته‌ی VMH، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی کلرات هیدرات (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش و سپس، کانول‌گذاری با استریوتاکسی صورت گرفت.

مطابق اطلس Paxinos ( $L: 0/7$ ;  $DV: 9/5$  و  $AP: 2/4$  میلی متر)، کانول (سرسوزن شماره‌ی ۲۳) یک میلی‌متر بالاتر از هسته‌ی VMH حیوان به طور یک طرفه کاشته شد. ۳-۵ روز پس از جراحی، داروها یا سالین (۰/۵ میکرولیتر) درون هسته‌ی VMH توسط سرنگ Hamilton طی ۳۰ ثانیه تزریق شدند. در روز آزمایش، حیوانات



گروه آتروپین-کینپرول ( $P < 0/001$ ) پایدار بود.

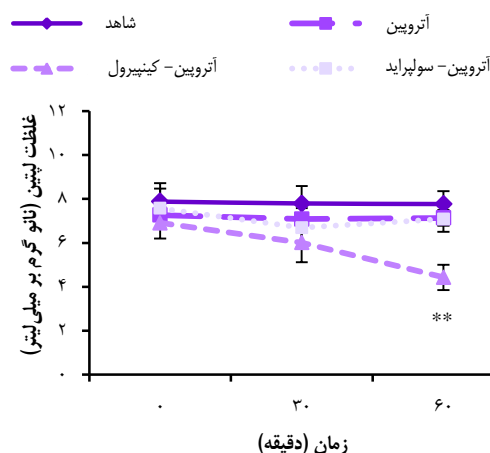
داده اند که فعال شدن مدار واگ در کمپلکس واگ پشتی، می تواند اثر مستقیم بر ذخیره‌ی انرژی داشته باشد. با توجه به این که هسته‌های هیپوتالاموسی به این مدار Project می کنند، این احتمال وجود دارد که Projection های دوپامینی هیپوتالاموس از طریق مسیر کولینرژیک واگ بتوانند تا حدودی سیگنال‌های هومئوستاتیک انرژی را تحت تأثیر قرار دهند.

در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد که Projection های دوپامینی هسته‌ی و نرومدیال هیپوتالاموس از طریق مسیر واگ غلظت پلاسمایی لپتین و گلوکز را تحت تأثیر قرار می دهد. ارتباط بین فعالیت سیستم کولینرژیک و ترشح لپتین در چندین مطالعه گزارش شده است. تزریق داخل وریدی نئوستیگمین، مهار کننده‌ی کولین استراز، سطح پلاسمایی لپتین و RNA Messenger RNA (RNA) لپتین بافت چربی را افزایش می دهد و تزریق آتروپین مانع از افزایش لپتین توسط نئوستیگمین می شود (۱۵).

در مطالعه‌ی دیگر، تزریق داخل بطنی Cytidine 5'-diphosphocholine-choline (CDP)-کولین یا فعال کننده‌ی کولینرژیک باعث افزایش سطح لپتین سرم شد؛ در حالی که آتروپین و مکامیلاین این اثر را از بین بردند (۱۲). این مطالعه نشان داد که هر دو گیرنده‌ی نیکوتینی و موسکارینی در افزایش سطح سرمی لپتین نقش دارند. در مجموع، نتیجه‌گیری می شود وقتی سیستم پاراسیمپاتیک به طور فعال بر عملکرد بافت چربی تأثیر می گذارد، آنتاگونیست گیرنده‌ی کولین می تواند عملکرد افزایش سطح لپتین سرم را کاهش دهد.

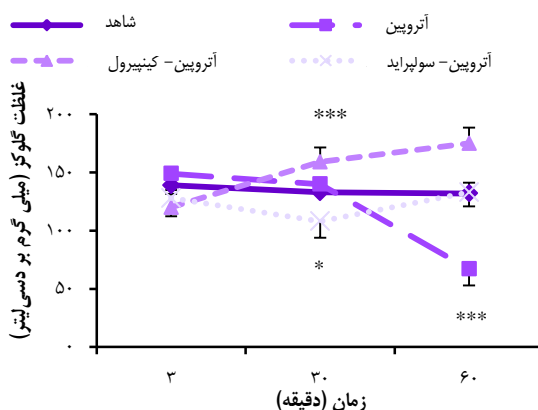
مطالعات قبلی نشان می دهند که تجویز کوتاه مدت و بلند مدت آگونیست های گیرنده‌ی D2، متابولیسم گلوکز و لیپید را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و هیپرپرولاکتینمی و در مدل حیوانات چاق بهبود می بخشد (۱۷-۱۶، ۵-۳). در این راستا، مشاهده گردید که مهار Dopamine D2 receptor (D2R) سطح گلوکز را افزایش می دهد که با داده های گزارش شده از افزایش رخداد دیابت در افراد تحت درمان با آنتاگونیست های گیرنده‌ی D2 همسو است (۱۹-۱۸).

از طرفی، درمان با کولین ها، یک سری اثرات متابولیکی دارد. برای مثال، تزریق داخل بطنی کولین، باعث افزایش غلظت گلوکز خون می شود (۲۰). تزریق CDP-کولین باعث هیپرگلیسمی وابسته به زمان و دز و نیز افزایش سطح سرمی انسولین و کورتیکوسترون می گردد (۲۲-۲۱). با توجه به نقش مهم انتقال کولینرژیک در کنترل گلوکز پلاسما (۲۴-۲۳) انتظار می رود تزریق زیر جلدی آتروپین به شدت گلوکز پلاسما را سرکوب کند؛ همان طور که در نتایج نیز مشاهده گردید. دیگر نتایج نشان داد که سطح گلوکز خون توسط کینپرول پیش تزریق با آتروپین افزایش یافت و سولپراید پیش تزریق



شکل ۱. اثرات مهار مسیر کولینرژیک بر تغییرات اعمال شده بر سطح لپتین پلاسما توسط گیرنده‌های دوپامین ۲ هسته‌ی و نرومدیال هیپوتالاموس. هر منحنی نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۶ موش می باشد.  $P < 0/001$ .

کاهش سطح گلوکز خون در گروه آتروپین-سولپراید در زمان ۳۰ دقیقه مشاهده شد ( $P < 0/038$ )، اما در زمان ۶۰ دقیقه به سطح پایه یا سطح کنترل برگشت (شکل ۲).



شکل ۲. اثرات مهار مسیر کولینرژیک بر تغییرات اعمال شده بر سطح گلوکز پلاسما توسط گیرنده‌های دوپامین ۲ هسته‌ی و نرومدیال هیپوتالاموس. هر منحنی نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۶ موش می باشد.  $P < 0/001$ ،  $P < 0/01$  و  $P < 0/05$ .

## بحث

تا به امروز مشخص نشده است که Projection دوپامینی هیپوتالاموس، از طریق کدام مسیر عصبی بر سیگنال‌های هومئوستاتیک انرژی، مانند لپتین و گلوکز اثر دارند. مطالعات نشان

M3 باعث محافظت در برابر برخی انواع چاقی و همچنین، بهبود اختلالات گلوکز و هومئوستازی انرژی می‌شود (۲۶-۲۵). به علاوه، مهار گیرنده‌های موسکارتینی استیل کولین در تکمون شکمی، می‌تواند یادگیری مرتبط با غذا را در موش صحرایی مختل کند (۲۷).

به طور کلی، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که سیگنالینگ دوپامین هیپوتالاموس ممکن است مکانیسمی را فعال کند که از طریق آن، اثرات واگ بر بافت چربی و سلول‌های پانکراس افزایش می‌یابد و باعث افزایش ترشح لپتین و بهبود کنترل گلوکز می‌گردد، اگر چه مطالعات بیشتری برای ارزیابی مکانیسم‌های (های) دخیل در تنظیم متابولیسم توسط دوپامین هیپوتالاموس نیاز است.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر بخشی از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان این مقاله مراتب سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اعلام می‌دارند.

با آتروپین توانست در مرحله‌ی اولیه (در ۳۰ دقیقه) آن را کاهش دهد. سپس، در مرحله‌ی پایانی (در ۶۰ دقیقه) این میزان را به سطح پایه برگرداند.

به نظر می‌رسد مسیر واگ می‌تواند واسطه‌ی اثر گیرنده‌های D2 هیپوتالاموس بر سطح گلوکز پلاسما شود، اما احتمال می‌رود یک بازخورد (Feedback) منفی در کنترل گلوکز خون، تغییرات شدید گلوکز پلاسما را در شرایط کینیپیرول و سولپراید پیش تزریق با آتروپین جبران کند. در کینیپیرول پیش تزریق با آتروپین، هم فعال‌سازی گیرنده‌های VMHD2 و هم مهار کننده‌ی گیرنده‌های کولین، کاهش گلوکز ناشتا را تقویت می‌کنند و باعث فعال شدن مدار جبران کننده برای افزایش گلوکز پلاسما می‌شوند.

از آن جایی که در مطالعه‌ی حاضر آتروپین به صورت محیطی تزریق گردید، بنابراین گیرنده‌های استیل کولین موجود در مراکز پاداش نیز ممکن است در تنظیم ترشح لپتین و سطح گلوکز نقش داشته باشند؛ به طوری که گزارش شده است که فقدان گیرنده‌های

### References

- Zhou QY, Palmiter RD. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell* 1995; 83(7): 1197-209.
- Luo S, Luo J, Meier AH, Cincotta AH. Dopaminergic neurotoxin administration to the area of the suprachiasmatic nuclei induces insulin resistance. *Neuroreport* 1997; 8(16): 3495-9.
- Kok P, Roelfsema F, Frolich M, van PJ, Stokkel MP, Meinders AE, et al. Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(5): E1038-E1043.
- Luo S, Liang Y, Cincotta AH. Intracerebroventricular administration of bromocriptine ameliorates the insulin-resistant/glucose-intolerant state in hamsters. *Neuroendocrinology* 1999; 69(3): 160-6.
- Cincotta AH, Meier AH, Cincotta M, Jr. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese Type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8(10): 1683-707.
- Kok P, Roelfsema F, Frolich M, van Pelt J, Meinders AE, Pijl H. Activation of dopamine D2 receptors lowers circadian leptin concentrations in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3236-40.
- Kim KS, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Kim SY, Shin SW, et al. Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D2 receptors. *J Biol Chem* 2010; 285(12): 8905-17.
- Mastronardi CA, Yu WH, Srivastava VK, Dees WL, McCann SM. Lipopolysaccharide-induced leptin release is neurally controlled. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(25): 14720-5.
- Ghasemi M, Mehranfard N, Eliassi A, Alaei HA. Modulation of the plasma ghrelin level by intra-ventromedial hypothalamic microinjection of D2 receptors agonist and antagonist. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8(1): 89-95.
- Killgore WD, Ross AJ, Kamiya T, Kawada Y, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA. Citicoline affects appetite and cortico-limbic responses to images of high-calorie foods. *Int J Eat Disord* 2010; 43(1): 6-13.
- Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, et al. Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304(2): 308-12.
- Kiyici S, Basaran NF, Cavun S, Savci V. Central injection of CDP-choline suppresses serum ghrelin levels while increasing serum leptin levels in rats. *Eur J Pharmacol* 2015; 764: 264-70.
- Wu X, Gao J, Yan J, Owyang C, Li Y. Hypothalamus-brain stem circuitry responsible for vagal efferent signaling to the pancreas evoked by hypoglycemia in rat. *J Neurophysiol* 2004; 91(4): 1734-47.
- Verberne AJ, Sabetghadam A, Korim WS. Neural pathways that control the glucose counterregulatory response. *Front Neurosci* 2014; 8: 38.
- Ueda M, Tamaya N, Miura H, Kuzuya M, Hattori A, Muraguchi M, et al. Rise in plasma leptin levels after stimulation of hypothalamic cholinergic neurons by neostigmine in rats. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27(5-6): 185-92.
- de Leeuw van Weenen JE, Parlevliet ET, Schroder-van der Elst JP, van den Berg SA, Willems van DK, Romijn JA, et al. Pharmacological modulation of dopamine receptor D2-mediated transmission alters the metabolic phenotype of diet induced obese and diet resistant C57Bl6 mice. *Exp Diabetes Res* 2011;

- 2011: 928523.
17. Kuo DY. Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *J Biomed Sci* 2002; 9(2): 126-32.
  18. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(2): 164-70.
  19. Xu R, Parlow AF, Wang Y. The effects of dopamine and D2 receptor antagonists on pituitary hormone secretion are intact in mice lacking dopamine D2L receptor. *Brain Res* 2002; 939(1-2): 95-9.
  20. GURUN MS, Ilcol YO, Taga Y, Ulus IH. Hyperglycemia induced by intracerebroventricular choline: Involvement of the sympatho-adrenal system. *Eur J Pharmacol* 2002; 438(3): 197-205.
  21. Ilcol YO, Cansev M, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH. Intraperitoneal administration of CDP-choline and its cholinergic and pyrimidinergic metabolites induce hyperglycemia in rats: involvement of the sympathoadrenal system. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113(4-5): 186-201.
  22. Cansev M, Ilcol YO, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH. Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. *Auton Autacoid Pharmacol* 2008; 28(1): 41-58.
  23. Mason WT. Staining of the magnocellular nuclei of the rat hypothalamus by a monoclonal antibody directed against the alpha-subunit of the nicotinic cholinergic receptor. *Neurosci Lett* 1985; 59(1): 89-95.
  24. Michels KM, Meeker RB, Hayward JN. Differential distribution of muscarinic cholinergic and putative nicotinic cholinergic receptors within the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Neuroendocrinology* 1986; 44(4): 498-507.
  25. Maresca A, Supuran CT. Muscarinic acetylcholine receptors as therapeutic targets for obesity. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12(9): 1167-75.
  26. Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, Yamanaka A, Moriguchi T, Makita R, et al. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature* 2001; 410(6825): 207-12.
  27. Sharf R, Ranaldi R. Blockade of muscarinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area disrupts food-related learning in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184(1): 87-94.

## Involvement of Cholinergic Pathway in Energy Homeostasis via Ventromedial Hypothalamic D2 Receptors

Maedeh Ghasemi<sup>1</sup>, Nasrin Mehranfard<sup>2</sup>, Mina Sadat Izadi<sup>3</sup>, Atefeh Rayatpour<sup>3</sup>, Hojjatallah Alaei<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Studies indicate that dopamine, particularly via D2 receptors (D2R), has an important role in energy homeostasis. Our previous study demonstrated that hypothalamic D2Rs, through dorsal vagus complex, are involved in the regulation of ghrelin secretion. In present study, we evaluated whether vagus cholinergic system could play a role in the regulation of leptin and glucose plasma levels by hypothalamic ventromedial nucleus (VMH) D2Rs?

**Methods:** Canulation was performed into the VMH in Wistar rats (220-250 g). In experiment day, fasted rats (for 20-24 hours) received atropine (cholinergic antagonist, 5 mg/kg subcutaneously) or saline. Thirty minutes later, D2R agonist (Quinpirole, 0.5 µg) or antagonist (Sulpiride, 0.005 µg) and saline (0.5 µl) were injected into the VMH. Then, blood samples were collected 0, 30, and 60 minutes later, and plasma leptin and glucose levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit and glucose oxidase method, respectively.

**Findings:** Plasma leptin significantly decreased in a time-dependent manner in atropine-Quinpirole group compared to control group ( $P < 0.001$ ); while increase in glucose levels was time-dependently stable in atropine-Quinpirole group ( $P < 0.001$ ). No significant change was observed in leptin levels in atropine-Sulpiride group compared to control group.

**Conclusion:** VMHD2Rs exert their effects on the regulation of leptin and glucose levels, at least partly, via vagus cholinergic pathway.

**Keywords:** Ventromedial hypothalamic nucleus, Dopamine D2 receptors, Nonneuronal cholinergic system, Atropine

**Citation:** Ghasemi M, Mehranfard N, Izadi MS, Rayatpour A, Alaei H. **Involvement of Cholinergic Pathway in Energy Homeostasis via Ventromedial Hypothalamic D2 Receptors.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(504): 1389-94.

1- PhD in Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Neurophysiology Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Maedeh Ghasemi, Email: ghasemi.m@med.mui.ac.ir

## بررسی تأثیر میدازولام و دکسمتومیدین وریدی قبل از عمل بر پیش‌گیری از اختلالات شناختی بعد از اعمال جراحی کاتاراکت در سالمندان تحت بیهوشی عمومی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

خسرو نقیبی<sup>۱</sup>، حمیدرضا شتابی<sup>۲</sup>، کبری نصرالهی<sup>۳</sup>، نداسادات منصوره<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر میدازولام و دکسمتومیدین وریدی قبل از عمل بر پیش‌گیری از اختلالات شناختی بعد از اعمال جراحی کاتاراکت در سالمندان تحت بیهوشی عمومی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد انجام گرفت.

**روش‌ها:** در یک کارآزمایی بالینی، ۱۵۰ بیمار تحت عمل جراحی Phacoemulsification به سه گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند و بیماران در هر گروه به ترتیب ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم میدازولام، ۱ میکروگرم/کیلوگرم دکسمتومیدین و در گروه شاهد، با حجم مشابه نرمال سالیان در زمان قبل از عمل دریافت نمودند. نمره‌ی اختلالات شناختی آن‌ها با استفاده از معیار (MMSE) Mini mental status examination در زمان‌های قبل و بعد از عمل، در سه گروه تعیین و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** فراوانی اختلال شناختی بیماران در قبل از عمل در سه گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام، دکسمتومیدین و دارونما (شاهد) به ترتیب ۶، ۱۰ و ۴ درصد بود (P = ۰/۴۷). در ۲۴ ساعت بعد از عمل، در سه گروه پیش‌گفته به ترتیب ۱۴، ۱۲ و ۱۰ درصد دچار اختلال شناختی بودند (P = ۰/۸۳). یک هفته بعد از عمل نیز در سه گروه میدازولام، دکسمتومیدین و شاهد، به ترتیب ۸، ۱۲ و ۶ درصد دچار اختلال شناختی بودند (P = ۰/۵۶).

**نتیجه‌گیری:** استفاده از میدازولام و دکسمتومیدین در کاهش بروز اختلال شناختی اختلاف معنی‌داری نداشت و احتمال می‌رود بتوان از هر دو دارو در صورتی که ممنوعیت مصرف نداشته باشد، استفاده نمود.

**واژگان کلیدی:** اختلال شناختی، میدازولام، دکسمتومیدین

**ارجاع:** خسرو نقیبی، شتابی حمیدرضا، نصرالهی کبری، منصوره نداسادات. بررسی تأثیر میدازولام و دکسمتومیدین وریدی قبل از عمل بر پیش‌گیری از اختلالات شناختی بعد از اعمال جراحی کاتاراکت در سالمندان تحت بیهوشی عمومی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۴): ۱۴۰۰-۱۳۹۵

### مقدمه

از جمله مسایل مهم حیاتی و روان‌شناختی بعد از عمل جراحی، اختلالات شناختی به خصوص در سالمندان می‌باشد (۱). این اختلال بعد از عمل جراحی در بچه‌ها، افراد سالمند، بیماران با سطح اقتصادی-اجتماعی پایین، افراد با سابقه‌ی سوء مصرف مواد، بیماران با Neurosis قبل از عمل جراحی و اختلالات رفتاری و دمانس شایع‌تر است. اختلال شناختی، به عنوان یک حالت کنفوزیون تعریف می‌شود که در هر حال، با افزایش میزان مرگ و میر، ناتوانی عمده و

طولانی شدن مدت بستری و ترخیص با مراقبت طولانی مدت و امکانات خاص بازتوانی همراه است (۲). در عین حال، نشان داده شده است که اختلال شناختی بعد از عمل، با نوع بیهوشی (اپی‌دورال و عمومی) رابطه‌ی معنی‌داری ندارد (۳-۴). همچنین، بیشتر مطالعات، افزایش سن را یک عامل خطر برای ایجاد اختلالات شناختی بعد از عمل جراحی در نظر گرفته‌اند (۵-۷). مطالعات نشان داده است ۵۴-۱۰ درصد بیماران در طول هفته‌ی اول بعد از جراحی دچار این نوع اختلال (Postoperative cognitive dysfunction) یا

- ۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mtus94@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: نداسادات منصوره

POCD می‌شوند (۸).

میزان داروهای مصرفی و بیماری‌های زمینه‌ای و سایر عوامل تأثیرگذار در تعیین معیارهای ورود و خروج نیز مد نظر قرار گرفت. همچنین، بروز هر گونه اختلال همودینامیک شدید حین عمل جراحی که منجر به تغییر روش بیهوشی و یا بی‌حسی گردد و مدت زمان عمل بیش از ۶۰ دقیقه، عدم همکاری بیمار در تکمیل پرسش‌نامه پس از عمل جراحی و بروز حساسیت به داروهای بیهوشی پیش گفته، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه منظور گردید. حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع اختلالات شناختی در بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت با بیهوشی عمومی که معادل ۰/۲۵ در نظر گرفته شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که به میزان ۰/۲ در نظر گرفته شد، به تعداد ۴۶ نفر در هر گروه برآورد گردید که جهت اطمینان بیشتر، ۵۰ نفر در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری به صورت آسان بود و نمونه‌ها به روش تصادفی‌سازی بلوکی به صورت متوالی و بر حسب زمان بستری در سه گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم در هر گروه رسید.

بیهوشی عمومی به روش بیهوشی یکسان با فنتانیل ۲ میکروگرم/کیلوگرم، تیوپتال سدیم ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و اتراکوریوم ۰/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم انجام شد. پس از القای بیهوشی به این روش، لوله‌گذاری تراشه جهت بیمار انجام شد و نگهداری بیهوشی در هر سه گروه یکسان و با استفاده از ترکیب اکسیژن و نیتروس اکساید با یک مک ایزوفلوران بود.

بیماران سه گروه به ترتیب ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم میدازولام، ۱ میکروگرم/کیلوگرم دکسمتومیدین و با حجم مشابه نرمال سالیین دریافت نمودند. وضعیت همودینامیک بیماران (فشار خون سیستول و دیاستول، فشار خون متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و اشباع اکسیژن شریانی (Blood oxygen saturation یا  $SPO_2$ ) قبل از القای بیهوشی، حین بیهوشی (در دقایق ۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰) و همچنین، در موقع ورود به ریکاوری و موقع ترخیص از ریکاوری بررسی و ثبت گردید. تغییرات همودینامیک بیمار در محدوده‌ی ۳۰ درصد حفظ گردید و چنانچه فشار خون بیمار بیش از ۳۰ درصد افزایش یا کاهش می‌یافت، ضمن انجام درمان‌های لازم، بیمار از مطالعه حذف می‌گردید.

تعیین اختلالات شناختی با استفاده از معیار Mini mental status examination (MMSE) انجام گرفت. این معیار که یک پرسش‌نامه‌ی استاندارد می‌باشد، برای یافتن تغییرات وضعیت شناختی بیمار است و بیشینه‌ی نمره‌ی حاصل از آن ۳۰ می‌باشد. مقادیر ۳۰-۲۵ طبیعی و مقادیر ۲۵-۲۰ اختلال شناختی

اختلالات شناختی، به طور معمول گذرا می‌باشند و بر خلاف دلیریوم بعد از عمل، معیارهای تشخیصی واضحی ندارند. POCD، همچنین تأثیر منفی بر روی کیفیت زندگی بیماران دارند و خطر ابتلا به دمانس و مرگ و میر را افزایش می‌دهند (۹-۱۰). مطالعات اخیر، نشان می‌دهد دیابت و اختلالات شناختی قبل از عمل بیماران را مستعد POCD می‌کند. در عین حال، تا کنون منشأ (Etiology) کامل و شناخته شده‌ای در رابطه با POCD ارایه نشده است، اما عوامل مختلف نظیر سن، جنس، نوع عمل جراحی، مدت زمان عمل، نوع داروهای مصرفی، وضعیت همودینامیک بیمار حین و بعد از عمل جراحی و فشار کربن دی‌اکسید انتهای بازدمی حین عمل، می‌تواند در بروز این عارضه تأثیرگذار باشد (۸-۹).

نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که استفاده از دکسمتومیدین که یک آناگونیست انتخابی آلفا ۲ ( $\alpha_2$ -antagonist) است، سبب کاهش میزان بروز اختلالات شناختی بعد از عمل و مدت تهویه در مقایسه با سایر داروهای آرام‌بخش می‌شود (۱۰). همچنین، برخی مطالعات، تأثیر میدازولام را در پیش‌گیری از این اختلال گزارش نموده‌اند (۱۱)، اما تا کنون نظریه‌ی واحدی در این خصوص ارایه نشده است. از این رو، با توجه به شیوع بالای اختلال شناختی بعد از عمل و عدم انجام مطالعات کافی در خصوص تأثیر پیش‌گیرانه‌ی دکسمتومیدین، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر میدازولام و دکسمتومیدین وریدی قبل از عمل بر پیش‌گیری از اختلالات شناختی بعد از اعمال جراحی کاتاراکت در سالمندان تحت بیهوشی عمومی و مقایسه با گروه شاهد انجام گرفت.

## روش‌ها

این یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور با گروه شاهد می‌باشد که در سال ۱۳۹۶ در مرکز پزشکی فیض انجام گرفت. جامعه‌ی هدف مطالعه، سالمندان بالاتر از ۶۵ سال کاندیدای عمل جراحی کاتاراکت بودند. همچنین، سن و جنس بیماران و بیماری‌های زمینه‌ای آن‌ها، داروهای مصرفی آن‌ها نظیر داروهای مصرفی مخدری و شاخص توده‌ی بدنی بیماران نیز مد نظر قرار گرفت و سه گروه از این نظر همسان‌سازی شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل رضایت برای شرکت در مطالعه، کاندیدای عمل جراحی کاتاراکت به روش بیهوشی عمومی، درجات بیهوشی I، II و III بر اساس معیارهای عمومی، درج‌ات بیهوشی I، II و III بر اساس معیارهای ASA) American Society of Anesthesiologists)، سن بالاتر از ۶۵ سال، عدم سابقه‌ی حساسیت به داروی بیهوشی و عدم سابقه‌ی اختلالات روانی متوسط یا شدید بنا بر پرونده و شرح حال بیمار بودند.

دریافت کننده‌ی میدازولام، دکسمتومیدین و دارونما نشان داده شده است که بر حسب آن، به ترتیب ۵ نفر (۶ درصد)، ۳ نفر (۱۰ درصد) و ۲ نفر (۴ درصد) در قبل از عمل دچار اختلال شناختی بودند، اما اختلاف بین سه گروه معنی‌دار نبود ( $P = 0/470$ ). در ۲۴ ساعت بعد از عمل در سه گروه پیش‌گفته به ترتیب ۷ نفر (۱۴ درصد)، ۶ نفر (۱۲ درصد) و ۵ نفر (۱۰ درصد) دچار اختلال شناختی بودند و تفاوت بین سه گروه معنی‌دار نبود ( $P = 0/83$ ). در یک هفته بعد از عمل نیز در سه گروه میدازولام، دکسمتومیدین و شاهد به ترتیب ۴ نفر (۸ درصد)، ۶ نفر (۱۲ درصد) و ۳ نفر (۶ درصد) دچار اختلال شناختی بودند، اما تفاوت سه گروه معنی‌دار نبود ( $P = 0/56$ ). طبق نتایج به دست آمده، فراوانی نمره‌ی آزمون وضعیت شناختی نیز در سه مقطع زمانی قبل از عمل، ۲۴ ساعت بعد از عمل و یک هفته بعد از عمل، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

### بحث

بیمارانی که تحت اعمال جراحی مختلف قرار می‌گیرند، ممکن است با عوارض بعد از عمل متعددی مواجه شوند که اختلال شناختی از جمله‌ی این عوارض می‌باشد که شیوع به نسبت بالایی دارد و به علت اهمیت آن، تا کنون راه‌کارهای مختلفی برای کاهش بروز و شدت این عارضه ارایه شده است، اما با وجود این تحقیقات، هنوز در این زمینه اختلاف نظر وجود دارد. میدازولام و دکسمتومیدین از جمله داروهایی هستند که جهت کاهش عوارض بعد از عمل نظیر کاهش بروز اختلال شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما تأثیر این دو دارو در کاهش اختلال شناختی بعد از عمل جراحی کاتاراکت بررسی نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف مقایسه‌ی تأثیر تجویز میدازولام و دکسمتومیدین در کاهش بروز اختلال شناختی بعد از عمل جراحی کاتاراکت و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد انجام شد.

احتمالی و مقادیر کمتر از ۲۰ به عنوان اختلال شناختی قطعی در نظر گرفته می‌شود (۱۲).

به منظور کورسازی، بیماران از نوع داروی تزریق شده به بیمار بی‌اطلاع بودند. همچنین، دارو توسط یک نفر از متخصصین بیهوشی که در مطالعه نقشی نداشت، در سرنگ‌های مشابه کشیده شد و دارو توسط مجری طرح به بیماران تزریق گردید. همچنین، کسی که پرسش‌نامه‌ی MMSE را تکمیل می‌کرد، از نوع روش بیهوشی و یا بی‌حسی بیمار، اطلاع نداشت. این پرسش‌نامه در زمان‌های قبل از عمل، ۲۴ ساعت و یک هفته پس از عمل جراحی کاتاراکت تکمیل گردید.

در هر بیمار، ابتدا مقادیر نمره‌ی شناختی قبل از عمل با مقادیر آن بعد از عمل و سپس، این مقادیر بین سه گروه مقایسه شد. داده‌های جمع‌آوری شده وارد رایانه گردید و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری  $\chi^2$  One-way ANOVA و Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵۰ بیمار تحت عمل جراحی Phacoemulsification در سه گروه ۵۰ نفره‌ی دریافت کننده‌ی میدازولام، دکسمتومیدین و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. سه گروه از نظر توزیع سنی و جنس، وزن، مدت زمان عمل و ASA اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱). بررسی پارامترهای همودینامیک از قبل از القای بیهوشی تا ۴۸ ساعت بعد از عمل نشان داد که سه گروه میدازولام، دکسمتومیدین و شاهد از نظر فشار خون سیستول و دیاستول، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون اختلاف معنی‌داری ندارند. در جدول ۲، توزیع فراوانی وجود اختلال شناختی در سه گروه

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سن، وزن و مدت عمل در سه گروه

متغیر	میدازولام			دکسمتومیدین			دارونما		
	میانگین $\pm$ انحراف معیار			میانگین $\pm$ انحراف معیار			میانگین $\pm$ انحراف معیار		
میانگین سن (سال)	۶۳/۸۰ $\pm$ ۶/۲۹			۶۶/۱۰ $\pm$ ۵/۶۰			۶۴/۰۲ $\pm$ ۷/۲۵		
میانگین وزن (کیلوگرم)	۷۰/۱۴ $\pm$ ۱۲/۸۹			۶۹/۶۶ $\pm$ ۷/۹۴			۶۸/۵۸ $\pm$ ۱۰/۶۱		
مدت عمل	۲۰/۵۰ $\pm$ ۹/۲۷			۱۸/۰۰ $\pm$ ۷/۸۹			۲۰/۶۰ $\pm$ ۹/۸۳		
تعداد (درصد)									
جنس	مرد			۲۵ (۵۰)			۲۵ (۵۰)		
	زن			۲۵ (۵۰)			۳۱ (۶۲)		
ASA	II			۴۰ (۸۰)			۴۳ (۸۶)		
	III			۱۰ (۲۰)			۷ (۱۴)		

ASA: American Society of Anesthesiologists



جدول ۲. توزیع فراوانی وجود اختلال شناختی و نمره‌ی آزمون اختلال شناختی در سه گروه

متغیر	زمان	میدازولام تعداد (درصد)	دکسمتومیدین تعداد (درصد)	دارونما تعداد (درصد)	مقدار P
اختلال شناختی	قبل از عمل	۳ (۶)	۵ (۱۰)	۲ (۴)	۰/۴۷۰
	۲۴ ساعت بعد عمل	۴ (۱۴)	۶ (۱۲)	۵ (۱۰)	۰/۸۳۰
نمره‌ی آزمون اختلال شناختی	۱ هفته بعد عمل	۴ (۸)	۶ (۱۲)	۳ (۶)	۰/۵۶۰
	کمتر از ۲۰	۳ (۶)	۶ (۱۲)	۲ (۴)	۰/۵۸۰
اختلال شناختی	۲۰-۲۵	۶ (۱۲)	۴ (۵)	۵ (۱۰)	۰/۵۸۰
	۲۶-۳۰	۴۱ (۸۲)	۴۰ (۸۰)	۴۳ (۸۶)	۰/۸۱۰
اختلال شناختی	۲۴ ساعت بعد از عمل	۷ (۱۴)	۶ (۱۲)	۵ (۱۰)	۰/۸۱۰
	کمتر از ۲۰	۴ (۸)	۴ (۸)	۷ (۱۴)	۰/۸۱۰
اختلال شناختی	۲۶-۳۰	۳۹ (۷۸)	۴۰ (۸۰)	۳۸ (۷۶)	۰/۸۱۰
	یک هفته بعد از عمل	۴ (۸)	۶ (۱۲)	۳ (۶)	۰/۴۹۹
اختلال شناختی	کمتر از ۲۰	۱۰ (۲۰)	۸ (۱۶)	۵ (۱۰)	۰/۴۹۹
	۲۶-۳۰	۳۶ (۷۲)	۳۶ (۷۲)	۴۲ (۸۴)	۰/۴۹۹
اختلال شناختی	۲۴ ساعت بعد از عمل	۷ (۱۴)	۶ (۱۲)	۵ (۱۰)	۰/۸۱۰
	کمتر از ۲۰	۴ (۸)	۴ (۸)	۷ (۱۴)	۰/۸۱۰
اختلال شناختی	۲۶-۳۰	۳۹ (۷۸)	۴۰ (۸۰)	۳۸ (۷۶)	۰/۸۱۰
	یک هفته بعد از عمل	۴ (۸)	۶ (۱۲)	۳ (۶)	۰/۴۹۹
اختلال شناختی	کمتر از ۲۰	۱۰ (۲۰)	۸ (۱۶)	۵ (۱۰)	۰/۴۹۹
	۲۶-۳۰	۳۶ (۷۲)	۳۶ (۷۲)	۴۲ (۸۴)	۰/۴۹۹

درمانی، تأثیر استفاده از دزهای مختلف دکسمتومیدین بر روی پیش‌گیری از اختلالات شناختی مورد بررسی قرار گرفت که برابر نتایج این مطالعه، دز دکسمتومیدین تأثیر معنی داری در کاهش بروز اختلال شناختی نداشت، اما میزان بروز اختلال شناختی در بیماران دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود (۱۰).

در مطالعه‌ی نقیبی و همکاران با بررسی و مقایسه‌ی تأثیر دگزاتازون و لیدوکائین در پیش‌گیری از بروز اختلال شناختی در بیماران تحت عمل جراحی کاتاراکت با بیهوشی عمومی، بروز اختلال شناختی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشته است (۱۳). از این رو، با توجه به یافته‌های پیش‌گفته، به نظر می‌رسد تأثیر دو داروی میدازولام و دکسمتومیدین در پیش‌گیری از اختلال شناختی بعد از عمل جراحی هنوز مورد شک و تردید باشد و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

با توجه به این که داروهای مختلف مورد استفاده در بیهوشی همچون پروپوفول، رمی‌فتانیل و کتامین و داروهای غیر هوشبر مصرفی در ریکاوری نظیر استامینوفن، دگزاتازون و داروهای مؤثر بر همودینامیک بیماران همچون سولفات منیزیم، نیتروگلیسرین و غیره، می‌تواند در درد بعد از عمل و همچنین، در بروز اختلالات

سه گروه دریافت کننده‌ی میدازولام، دکسمتومیدین و دارونما، از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و پایه اختلاف معنی داری نداشتند و اثر مخدوش کننده‌ای از این عوامل در مطالعه دیده نشد. از این رو، تفاوت‌های مشاهده شده بین گروه‌ها، به احتمال زیاد مربوط به نوع داروی مصرفی بوده است.

بروز اختلال شناختی بعد از عمل در سه گروه دریافت کننده‌ی میدازولام، دکسمتومیدین و گروه شاهد اختلاف معنی داری نداشت. به علاوه، بررسی شدت اختلال شناختی در قبل از عمل و در ۲۴ ساعت و یک هفته بعد از عمل نیز نشان داد بروز این عارضه در سه گروه اختلاف معنی داری نداشت و میدازولام و دکسمتومیدین تأثیر قابل توجه و معنی داری در کاهش بروز این عارضه ندارند.

در یک کارآزمایی بالینی که توسط Bekker و همکاران انجام شد، میزان تأثیر دکسمتومیدین با پروپوفول و دکسمتومیدین با میدازولام مورد مقایسه قرار گرفته است که طبق نتایج به دست آمده، میزان هوشیاری بیمارانی که دکسمتومیدین دریافت کرده بودند، بیشتر از بیمارانی بود که میدازولام یا پروپوفول دریافت کرده بودند. همچنین، مدت زمان خروج لوله‌ی تراشه در دریافت کنندگان دکسمتومیدین، کمتر بوده است (۱۰).

در مطالعه‌ی Bekker و همکاران بر روی بیماران تحت شیمی



شناختی بعد از عمل جراحی کاتاراکت استفاده نمود. در عین حال، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای است که با شماره‌ی ۳۹۵۱۱۱ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسیده است. نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.



شناختی بعد از عمل مؤثر باشد (۱۶-۱۴) و نظر به این که در خصوص پیش‌گیری از اختلالات شناختی بعد از عمل نتایج ضد و نقیضی ارائه شده است، این کارآزمایی بالینی انجام گردید.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که استفاده از میدازولام و دکسمدتومیدین در کاهش بروز اختلال شناختی، اختلاف معنی‌داری نداشتند و از این رو، استفاده از هر یک از این دو دارو، طبق نظر پزشک جراح و در صورتی که ممنوعیتی برای مصرف این داروها وجود نداشته باشد، می‌توان از این داروها جهت کاهش اختلال

### References

- Pan LF, Wang DX, Li J. Effects of different methods of anesthesia and analgesia on early postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery in the elderly. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 38(5): 510-4. [In Chinese].
- Anwer HM, Swelem SE, el-Sheshai A, Moustafa AA. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients--general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2006; 18(6): 1123-38.
- Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Postoperative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(4): 221-7.
- Ishii K, Kabata T, Oshika T. The impact of cataract surgery on cognitive impairment and depressive mental status in elderly patients. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(3): 404-9.
- Hall TA, McGwin G, Jr., Owsley C. Effect of cataract surgery on cognitive function in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(12): 2140-4.
- Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006; 53(7): 669-77.
- Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103 Suppl 1: i41-i46.
- Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 2005; 52(2): 137-42.
- Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: A systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106(3): 572-90.
- Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25(1): 16-24.
- Ke JJ, Zhang ZZ, Feng XB, Chen K, Yao, Wang YL. Efficacy of different doses of dexmedetomidine for prevention of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Chinese Journal of Anesthesiology* 2013; (10): 1192-4.
- Trivedi D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Prim Health Care Res Dev* 2017; 18(6): 527-8.
- Naghibi K, Nazemroaya B, Sargaran A. A comparison of the effect of intravenous dexamethasone and lidocaine on prevention of postoperative cognitive disorders in cataract surgery in elderly patients. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(484): 666-72. [In Persian].
- Naghibi K, Kashefi P, Abtahi AM. The comparison of preemptive effects of propofol, remifentanyl and ketamine on post-operative pain scores and analgesic requirements in elective lower abdominal surgery under general anesthesia: A randomized, double-blinded study. *J Res Med Sci* 2013; 18(7): 567-72.
- Naghibi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
- Rahimi M, Montazeri K, Kamali L, Moradi M, Naghibi Kh. comparing the effects of magnesium sulfate and nitroglycerin on the control of hypertension during and after cataract surgery under local anesthesia and intravenous sedation. *J Isfahan Med Sch* 2016; 33(361): 2076-83. [In Persian].

## The Effect of Intravenous Midazolam and Dexmedetomidine on Prevention of Cognitive Dysfunction after Cataract Surgery in the Elderly Patients under General Anesthesia Compared with the Control Group

Khosrou Naghibi<sup>1</sup>, Hamidreza Shetabi<sup>2</sup>, Kobra Nasrollahi<sup>3</sup>, Nedasadat Mansouri<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** This study aimed to evaluate the effect of intravenous midazolam and dexmedetomidine on prevention of cognitive dysfunction after cataract surgery in the elderly patients under general anesthesia compared with the control group.

**Methods:** In this clinical trial study, 150 patients underwent phacoemulsification surgery were selected and randomly divided into three equal groups. The three groups received 0.1 mg/kg midazolam, 1 mg/kg dexmedetomidine, and similar volume of normal saline, respectively before the surgery. The cognitive dysfunction scores were measured and compared using Mini-Mental Status Examination (MMSE) criteria before and after the surgery.

**Findings:** The preoperative frequency of cognitive dysfunction was 6, 10, and 4 percent in midazolam, dexmedetomidine, and control groups, respectively ( $P = 0.47$ ). 24 hours after the surgery, 14, 12, and 10 percent of the patients had cognitive dysfunction ( $P = 0.83$ ); while one week after surgery, 8, 12, and 6 percent of patients had cognitive dysfunction in the three groups of midazolam, dexmedetomidine and control, respectively with no statistical difference between the three groups ( $P = 0.56$ ).

**Conclusion:** The effect of midazolam and dexmedetomidine was similar on prevention of the incidence of cognitive dysfunction, and it is possible to use the both drugs, if there is no contraindication to use them.

**Keywords:** Cognitive dysfunction, Midazolam, Dexmedetomidine

**Citation:** Naghibi K, Shetabi H, Nasrollahi K, Mansouri N. **The Effect of Intravenous Midazolam and Dexmedetomidine on Prevention of Cognitive Dysfunction after Cataract Surgery in the Elderly Patients under General Anesthesia Compared with the Control Group.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(504): 1395-400.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

**Corresponding Author:** Nedasadat Mansouri, Email: mtus94@gmail.com

## تأثیر مکمل کیوتن در ناباروری مردان: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی

مهران نوری<sup>۱</sup>، کیهان لطفی<sup>۲</sup>، غلامرضا عسگری<sup>۳</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

**مقدمه:** ناباروری به عنوان عدم بارداری به دنبال داشتن رابطه‌ی جنسی در مدت حداقل یک سال در صورت عدم استفاده از هر گونه روش پیش‌گیری از بارداری تعریف می‌شود و ۱۵ درصد از افراد دنیا را درگیر کرده است که ۷۰-۲۰ درصد از موارد آن مربوط به مردان می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که ناباروری با کاهش سطح کیوتن در سرم و مایع سمینال همراه است و دریافت مکمل آن، می‌تواند باعث کاهش علائم ناباروری و بهبود آن شود.

**روش‌ها:** هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام گرفته برای بررسی رابطه‌ی کیوتن و ناباروری می‌باشد. مطالعات انجام شده‌ی مرتبط با اثر دریافت مکمل کیوتن بر ناباروری مردان از پایگاه‌های ISI، Scopus، PubMed، Google Scholar بین سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۰ با کلید واژه‌های Coenzyme Q10، Sexual dysfunction، Semen parameters، Male fertility problems، Male Infertility، Infertility، Ubiquinol-10 مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در بیشتر مطالعات کارآزمایی بالینی، مکمل کیوتن اثر مثبتی بر خصوصیات اسپرم از جمله غلظت، ریخت‌شناسی و حرکت داشت و همچنین، کاهش تخریب DNA را به همراه داشت. همچنین، سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز و همین‌طور، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی نسبت به قبل از مداخله افزایش معنی‌داری داشت. با این وجود، برخی مطالعات اثر معنی‌داری از مکمل کیوتن بر خصوصیات اسپرم یافت نکردند.

**نتیجه‌گیری:** در بیشتر مطالعات، تأثیر مثبت مکمل کیوتن بر روی پارامترهای اسپرمی، آسیب DNA، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اثبات شده است، اما به دلیل کم بودن مطالعات، انجام مطالعات کارآزمایی بیشتری در این زمینه لازم است.

**واژگان کلیدی:** کوآنزیم کیوتن، یوبی کوئینول ۱۰، باروری، ناباروری، مردان، اسپرم، اختلالات جنسی فیزیولوژیک

**ارجاع:** نوری مهران، لطفی کیهان، عسگری غلامرضا. تأثیر مکمل کیوتن در ناباروری مردان: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۴): ۱۴۰۷-۱۴۰۱

## مقدمه

ناباروری، به عنوان عدم بارداری به دنبال داشتن رابطه‌ی جنسی به مدت ۱۲ ماه و یا بیشتر تعریف می‌شود، با این شرط که فرد از هیچ روش جلوگیری از بارداری استفاده نکرده باشد (۱-۲). وجود ۸۰ میلیون نابارور، ناباروری را به عنوان یک مشکل بزرگ بهداشتی مطرح کرده است (۳). شیوع ناباروری در دنیا حدود ۱۵ درصد می‌باشد که ۷۰-۲۰ درصد از آن مربوط به مردان است. به طور کلی، ۱۲-۲/۵ درصد از مردان در دنیا نابارور می‌باشند (۴) و بیشترین سهم آن به کشورهای اروپای مرکزی، اروپای شرقی و استرالیا مربوط می‌باشد (۵). با توجه به آمار اعلام شده، شیوع ناباروری در مناطق مختلف ایران متفاوت است؛ با این وجود، میانگین کل ناباروری در ایران ۱۰/۹ درصد برآورد شده است (۶) که بر اساس گزارش‌های مختلف، ۵۰ درصد (۷) و ۳۴ درصد (۸) مربوط به عوامل مردانه می‌باشد. عوامل تأثیرگذار بر ناباروری شامل ژنتیک، محیط مانند آفت‌کش‌ها، مواد سمی و سیگار و عوامل فیزیولوژیکی می‌باشند (۹). از عوامل دیگر که می‌تواند منجر به ناباروری در مردان شود، می‌توان به آسیب‌های اندام تناسلی، عفونت‌های مایع منی، بیضه‌ها، مجاری تناسلی و غدد تناسلی ضمیمه، واریکوسل، انسداد مجاری تناسلی، بیماری‌های اندوکراین و متابولیک، کریپتورکیڈیسم، مصرف الکل

و شیمی‌درمانی اشاره کرد (۱۱-۱۰، ۵). همچنین، تعداد زیادی از مطالعات افزایش استرس اکسیداتیو و Reactive oxygen species (ROS) را به عنوان یکی از عوامل فیزیولوژیکی مؤثر در پیشرفت ناباروری بیان می‌کنند و نقش آنتی‌اکسیدان‌ها را در جلوگیری از آن مؤثر می‌دانند (۱۲). تمام عوامل مؤثر به نحوی باعث تغییر در حرکت، ریخت‌شناسی و غلظت اسپرم می‌شوند که از طریق آزمایش قابل تشخیص می‌باشد (۹).

کوآنزیم کیوتن، یکی از اجزای موجود و مهم در فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری و تولید آدنوزین تری‌فسفات است (۱۳). این کوآنزیم در محیط داخل سلولی بدن تولید می‌شود و یکی از اجزای مهم در ساختمان آن تیروزین می‌باشد (۱۴). این کوآنزیم، یک ترکیب شبه ویتامینی و شبیه ویتامین K و دارای سه عملکرد بیولوژیکی شناخته شده است. این ترکیب، باعث افزایش تولید آدنوزین تری‌فسفات (Adenosine triphosphate یا ATP) در میتوکندری، دارای نقش آنتی‌اکسیدانی و افزایش پایداری غشای سلولی می‌شود (۱۵). با توجه به این اعمال، احتمال می‌رود این کوآنزیم برای افراد مبتلا به اختلالات عصبی نظیر بیماری پارکینسون (Parkinson's disease)، بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease)، بیماری هانتینگتون

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: غلامرضا عسگری

## بحث

کوآنزیم کیوتن: کوآنزیم کیوتن، یک ترکیب با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و همچنین، یکی از اجزای زنجیره‌ی تنفسی می‌باشد (۱۲). این کوآنزیم، یک ترکیب شبه ویتامینی است که در سلول‌های بدن به ویژه قلب، کلیه، کبد و پانکراس وجود دارد و می‌تواند در مقابله با بیماری‌های قلبی، فشار خون بالا، دیابت و ناباروری و بسیاری از بیماری‌های دیگر مؤثر باشد (۲۱).

همچنین، نقش کیوتن در کبد چرب غیر الکلی بر اساس مطالعات کارآزمایی اثبات شده است (۳۳). کوآنزیم کیوتن، با بالا رفتن سن و همچنین، داروهای گروه استاتین تداخل دارد (۳۴). این ترکیب، عامل افزایش تولید آدنوزین تری‌فسفات در میتوکندری، دارای نقش آنتی‌اکسیدانی و افزایش پایداری غشای سلولی می‌باشد (۱۵).

همچنین، مطالعات اخیر اثر این کوآنزیم را در سیگنال‌دهی سلولی و متابولیسم بدن از طریق تنظیم بیان ژن نشان داده‌اند (۳۵). اعمال این کوآنزیم در تولید انرژی در سلول و آنتی‌اکسیدان بودن به توانایی این ترکیب در تبادل دو الکترون بین Ubiquinol (فرم احیا) و Ubiquinone (فرم اکسید) بستگی دارد (۳۶). اصلی‌ترین عارضه‌ی شناخته شده‌ی این ترکیب، عارضه‌های گوارشی در صورت مصرف دزهای بالا می‌باشد. به دلیل دریافت غذایی پایین و کاهش تولید آندوزن آن در اثر برخی بیماری‌ها و سن، نیاز به مصرف مکمل می‌باشد (۱۴). مکمل کیوتن، به طور عمده در دزهای ۳۰۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود (۳۴). اثر این ترکیب در ناباروری در چند دسته مورد مطالعه قرار گرفته است که در ادامه شرح داده می‌شوند:

**اثر کیوتن بر استرس اکسیداتیو:** استرس اکسیداتیو، یکی از شایع‌ترین عوامل دخیل در ناباروری می‌باشد (۳۷). سلول‌های اسپرمی دارای اسیدهای چرب غیر اشباع فراوان می‌باشند. گونه‌های فعال اکسیژن مانند هیدروژن پراکسید از طریق پراکسیداسیون لیپیدها در سیتوپلاسم و غشای سلولی، باعث کاهش حرکت اسپرم‌ها و در نتیجه، افزایش خطر ناباروری می‌شوند (۳۸). کوآنزیم کیوتن نیز به عنوان یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی با بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری قلبی-عروقی، Neurodegenerative، رشته‌های عصبی (Neurovascular) و بیماری‌های عفونی در ارتباط است. کاهش ایزوپروستان ۸، نشانگر اندازه‌گیری پراکسیداسیون لیپیدها نیز در افراد نابارور اثر مکمل یاری کیوتن را در کاهش استرس اکسیداتیو نشان داده است (۲۸). بر اساس مطالعات، کوآنزیم کیوتن از طریق مکانیسم‌های گوناگون بر کاهش استرس اکسیداتیو اثرگذار است.

کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز، اولین خط دفاعی آنتی‌اکسیدان در برابر استرس اکسیداتیو می‌باشند (۲۸). در مطالعه‌ای که بر روی ۴۷ مرد نابارور انجام گرفت، مکمل یاری کیوتن به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم در روز، باعث افزایش فعالیت دو آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز شد. این مطالعه نشان داد که با وجود بهبود استرس اکسیداتیو از طریق فعالیت این دو آنزیم، اثری از افزایش فعالیت این دو آنزیم در بهبود حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم دیده نشد (۲۸). در این مطالعه، همانند مطالعه‌ی دیگر رابطه‌ی بین کاهش ایزوپروستان ۸ که در استرس اکسیداتیو سطح آن بالا می‌رود و بهبود حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم نشان داده شد (۲۸، ۳۹). دو سوکور بودن و تصادفی بودن از جمله نقاط قوت این مطالعه به حساب می‌آید (۲۸). مطالعه‌ی دیگری نشان داد که افزایش سطح این دو آنزیم دخیل در کاهش استرس اکسیداتیو، باعث پایداری پارامترهای اسپرمی بهبود یافته پس از

(Huntington disease) و سردردهای میگرنی کمک کننده باشد. مطالعات نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به بیماری Multiple sclerosis (MS) نیز مصرف این مکمل می‌تواند منجر به کاهش عوارضی همچون استرس، خستگی و افسردگی شود. همچنین، اثرات این کوآنزیم در بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته شده است (۱۹-۱۶). بر اساس برخی مطالعات، این ماده می‌تواند در دیستروفی عضلانی، آسم، ایدز، سرطان سینه، دیابت، مشکلات تیروئیدی و ناباروری مردان مؤثر واقع شود (۱۴).

مطالعات زیادی در ارتباط با نقش Q10 و به طور کلی آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یک عامل تأثیرگذار بر ناباروری انجام شده است. تعدادی از مطالعات نشان می‌دهند کوآنزیم Q10 با افزایش حجم و غلظت اسپرم و همچنین، بهبود حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم، می‌تواند نقش مؤثری بر ناباروری داشته باشد (۲۰).

Balercia و همکاران، با مطالعه‌ای که بر روی اثر Q10 بر ناباروری مردان داشتند، به این نتیجه رسیدند که این کوآنزیم، می‌تواند در بهبود حرکت اسپرم‌ها مؤثر واقع شود (۲۱). همچنین، مطالعه‌ی سفری‌نژاد و همکاران، اثرات مثبت کوآنزیم Q10 را بر غلظت، حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم نشان داد (۲۲). در مقابل، برخی از مطالعات نتایج متفاوت داشته‌اند و اثری از این کوآنزیم بر ناباروری پیدا نکرده‌اند (۲۳).

با توجه به نتایج متناقض از مطالعات، هدف از انجام این مطالعه، خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مقالات کارآزمایی بالینی انجام شده در رابطه با بررسی اثر کوآنزیم Q10 بر روی پارامترهای استرس اکسیداتیو، ریخت‌شناسی، حرکت، تعداد و همچنین، DNA در مردان نابارور می‌باشد که هر یک از این پارامترها، می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار گیرند.

## روش‌ها

به منظور بررسی، مطالعات انجام شده مرتبط با اثر دریافت مکمل کیوتن بر ناباروری مردان از پایگاه‌های ISI، Scopus، PubMed و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۷-۲۰۰۰ با کلید واژه‌های Male infertility، Infertility، Ubiquinol-10، Coenzyme Q10، Sexual dysfunction، Semen parameters، Male fertility problems مطالعات منتشر شده در بین سال‌های ۲۰۱۸-۱۹۹۰ استخراج شدند. در کل، ۷۵ مقاله یافت شد که پس از مقایسه‌ی آن‌ها، ۴۲ مقاله به علت تکراری بودن (Duplication) کنار گذاشته شدند. سپس، با بررسی عنوان و چکیده‌ی ۳۳ مقاله‌ی باقی مانده، ارتباط موضوعی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت و مطالعات غیر مرتبط خارج شدند. از میان انواع مطالعات استخراج شده، فقط مطالعات کارآزمایی بالینی به مطالعه وارد و انواع دیگر از جمله مطالعات مقطعی، آینده‌نگر، گذشته‌نگر، مروری و ... خارج شدند. بنابراین، معیار ورود به مطالعه، مکمل‌یاری با کوآنزیم کیوتن در نظر گرفته شد و مطالعاتی که تنها به بررسی سطوح سرمی یا سمینال کیوتن در افراد پرداخته بودند، خارج شدند. از ۳۳ مقاله‌ی باقی مانده، ۸ مقاله به علت عدم تطابق عنوان یا چکیده با موضوع مورد نظر کنار گذاشته شدند. از مجموع ۲۵ مقاله‌ی باقی مانده که به طور دقیق مورد مطالعه قرار گرفتند، ۱۴ مقاله به علت داشتن معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند و در نهایت، ۱۱ مقاله که دارای طراحی مناسب و اطلاعات مورد نظر بودند، انتخاب شدند و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند (جدول ۱).

جدول ۱. خلاصه‌ی مطالعات کارآزمایی بالینی مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر

نویسنده	سال چاپ	گروه مطالعه	مدت مداخله	مداخله	یافته‌ها
Balercia و همکاران (۲۴)	۲۰۰۴	۲۲ مرد استنوز اسپرمی با علت ناشناخته	۶ ماه	۴۰۰ میلی‌گرم مکمل کوآنزیم Q10 در روز	افزایش معنی‌دار در حرکت اسپرم‌ها و عدم تغییر معنی‌دار در غلظت و ریخت‌شناسی اسپرم
Balercia و همکاران (۲۱)	۲۰۰۹	۶۰ مرد استنوز اسپرمی با علت ناشناخته در دو گروه ۳۰ نفره	۶ ماه	گروه مورد: روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم مکمل Q10 گروه شاهد: لسیتین و گلیسرید با زنجیره‌ی متوسط	افزایش معنی‌دار در حرکت اسپرم‌ها دیده شد، اما تغییر معنی‌داری در غلظت و ریخت‌شناسی اسپرم یافت نشد. ارتباط مثبت بین کیوتن و تعداد و ریخت‌شناسی و حرکت اسپرم
سفری‌نژاد (۲۵)	۲۰۰۹	۱۹۴ مرد نابارور در دو گروه ۱۰۶ نفره	۲۶ هفته	گروه مورد: ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل Q10 در روز گروه شاهد: دارونما	غلظت، حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم‌ها و فعالیت آنتی‌اکسیدانی در پایان مداخله افزایش معنی‌داری داشت (ماه ۱۲)، اما در پایان ۲۴ ماه، تغییر معنی‌داری نداشت.
سفری‌نژاد (۲۶)	۲۰۱۲	۲۸۷ مرد با ناباروری با علت ناشناخته	۱۲ ماه مداخله و ۱۲ ماه پی‌گیری	روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم مکمل کوآنزیم Q10	تعداد، حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم‌ها و فعالیت آنتی‌اکسیدانی در پایان مداخله افزایش معنی‌داری داشت (هفته‌ی ۲۶)، اما در پایان ۱۲ هفته پی‌گیری تغییر معنی‌داری نداشت.
سفری‌نژاد و همکاران (۲۲)	۲۰۱۲	۲۲۸ مرد نابارور در دو گروه ۱۱۴ نفره	۲۶ هفته مداخله و ۱۲ هفته پی‌گیری	گروه مورد: ۲۰۰ میلی‌گرم مکمل Q10 در روز گروه شاهد: دارونما	ریخت‌شناسی و حرکت اسپرم‌ها و فعالیت آنتی‌اکسیدانی در پایان مداخله افزایش معنی‌داری داشت (هفته‌ی ۲۶)، اما در پایان ۱۲ هفته پی‌گیری تغییر معنی‌داری نداشت.
Abad و همکاران (۲۷)	۲۰۱۳	۲۰ مرد نابارور	۳ ماه	گروه مورد: ۱۵۰۰ میلی‌گرم ال-کارنیتین، ۶۰ میلی‌گرم ویتامین C، ۲۰ میلی‌گرم کیوتن، ۱۰ میلی‌گرم ویتامین E، ۱۰ میلی‌گرم روی، ۲۰۰ میکروگرم اسیدفولیک، ۵۰ میکروگرم سلنیوم، ۱ میکروگرم ویتامین B12	ریخت‌شناسی و حرکت اسپرم، آسیب به DNA و حفظ استحکام DNA بهبود معنی‌داری داشت، اما تعداد کل اسپرم (غلظت) تغییر معنی‌داری نداشت.
نجم‌زاده و همکاران (۲۸)	۲۰۱۴	۴۷ مرد دچار استنوز اسپرمی در گروه مورد (۲۳) و شاهد (۲۴)	۳ ماه	گروه مورد: ۲۰۰ میلی‌گرم مکمل Q10 در روز گروه شاهد: دارونما	سطح فعالیت کاتالاز و Superoxide dismutase (SOD) در گروه مورد افزایش یافت، اما تفاوت معنی‌داری در غلظت، ریخت‌شناسی و حرکت اسپرم بین دو گروه دیده نشد.
Festa و همکاران (۲۹)	۲۰۱۴	۳۸ مرد نابارور مبتلا به واریکوسل	۳ ماه	گروه مورد: ۱۰۰ میلی‌گرم مکمل Q10 در روز	در حرکت اسپرم‌ها و Total antioxidant capacity (TAC) نسبت به قبل از مداخله افزایش معنی‌داری وجود داشت، اما تغییر معنی‌داری در ریخت‌شناسی دیده نشد.
Cakiroglu و همکاران (۳۰)	۲۰۱۴	۶۲ مرد نابارور	۶ ماه	۱۰۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن دو بار در روز (۲۰۰ میلی‌گرم در روز)	حرکت و همچنین، ریخت‌شناسی بهبود معنی‌داری داشت، اما تغییر معنی‌داری در غلظت دیده نشد.
Thakur و همکاران (۳۱)	۲۰۱۵	۶۰ مرد نابارور	۶ ماه	روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن	افزایش معنی‌دار حرکت و تعداد اسپرم‌ها
Lipovac و همکاران (۳۲)	۲۰۱۶	۲۹۹ مرد نابارور در دو گروه ۱۴۳ و ۱۵۶ نفره	۳ ماه	گروه اول (n=۱۵۶): ۵۰۰ میلی‌گرم ال-کارنیتین دو بار در روز گروه دوم (n=۱۴۳): روزانه ۴۴۰ میلی‌گرم ال-کارنیتین، ۲۵۰ میلی‌گرم ال-آرژنین، ۴۰ میلی‌گرم روی، ۱۲۰ میلی‌گرم ویتامین E، ۸۰ میلی‌گرم گلو‌تاتیون، ۶۰ میکروگرم سلنیوم، ۱۵ میلی‌گرم کیوتن، ۸۰۰ میکروگرم اسیدفولیک	ریخت‌شناسی و حرکت اسپرم‌ها در هر دو گروه نسبت به قبل از مداخله بهبود یافت، اما افزایش حرکت اسپرم‌ها در گروه دوم در مقایسه با گروه اول به طور معنی‌داری بیشتر بود.

کیوتن را بر ریخت‌شناسی و حرکت اسپرمی به اثبات رساند، اما تغییرات معنی‌داری در غلظت اسپرم پیدا نکرد. مناسب بودن تعداد افراد از جمله نقاط مثبت این مطالعه به حساب می‌آید، اما دو سو کور و تصادفی نبودن از نقاط ضعف مطالعه محسوب می‌شوند (۳۰). از طرفی، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که بر روی ۲۸۷ مرد نابارور انجام شد، مکمل یاری کیوتن به میزان ۶۰۰ میلی‌گرم در روز با بهبود حرکت، غلظت و ریخت‌شناسی اسپرم همراه بود (۲۶).

یک مطالعه‌ی مروری که به بررسی اثرات مکمل یاری آنتی‌اکسیدان‌های مختلف بر ناباروری پرداخته بود، نشان داد با وجود این که کوآنزیم کیوتن باعث بهبود پارامترهای اسپرمی می‌شود، اما اثری بر افزایش احتمال بارداری ندارد (۱۲). از طرفی، مطالعه‌ی مروری دیگری نشان داده است که ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌های مختلف می‌تواند با اثر بر پارامترهای اسپرمی باعث افزایش میزان بارداری شود (۴۸). همچنین، در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۲۹۹ نفر مرد نابارور انجام شد، مشاهده گردید که مکمل یاری کیوتن به همراه ویتامین E، سلنیوم، گلوکوتایون، ال-آرژنین، ال-کارنیتین و روی، باعث بهبود حرکت (آهسته و سریع)، افزایش درصد اسپرم‌ها با ریخت‌شناسی طبیعی، افزایش حجم و چگالی اسپرم می‌شود (۳۲). در مطالعات آزمایشگاهی نیز اثر کیوتن به همراه روی و آسپاراتات بر جلوگیری از کاهش حرکت اسپرم‌ها گزارش شده است (۵۰). اثر دزهای پایین‌تر مکمل کیوتن نیز در بهبود حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم دیده شده است. در مطالعه‌ای که به مدت ۳ ماه بر روی ۲۰ مرد نابارور انجام شد، مشاهده گردید که دریافت روزانه ۲۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن به همراه چند ترکیب دیگر از جمله ویتامین C، روی، سلنیوم، اسید فولیک، ویتامین E و ال-کارنیتین، باعث بهبود ریخت‌شناسی و حرکت نوع A اسپرم می‌شود، اما اثر معنی‌داری بر تعداد کل اسپرم‌ها و حرکت نوع B یافت نشد (۲۷).

**اثر کیوتن بر پیش‌گیری از آسیب DNA یکپارچگی ژنتیکی در گامت نر برای موفقیت در بارداری ضروری است و میزان تخریب DNA یک نشانگر مهم برای بررسی کیفیت اسپرم می‌باشد (۵۱).** آسیب DNA اسپرم در مردان نابارور افزایش می‌یابد (۵۲). تولید بیش از اندازه‌ی رادیکال‌های آزاد، می‌تواند منجر به آسیب به DNA شود که با کاهش توانایی غشای میتوکندری در ارتباط است (۵۳-۵۴). برخی مطالعات نیز رابطه‌ی بین گونه‌های فعال اکسیژن در مایع سمینال و آسیب DNA را گزارش کرده‌اند. افزایش ۲۵ درصد در ROS با افزایش ۱۰ درصد تخریب DNA همراه می‌باشد (۵۲). مکانیسم‌های احتمالی دیگر در آسیب به DNA علاوه بر ایجاد استرس اکسیداتیو، تغییر در تراکم و فشردگی هسته‌ی اسپرم در فرایند اسپرماتوژنز و فعالیت نوکلئاز در فرایندهای شبه آپوپتوز می‌باشد (۲۷). مطالعات انجام شده برای بررسی اثر آنتی‌اکسیدان‌ها بر تخریب DNA محدود می‌باشد. در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که بر روی ۲۰ مرد نابارور انجام شد، کاهش آسیب به DNA مشاهده شد. در این مطالعه، روزانه ۲۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن به همراه چند ترکیب دیگر از جمله ویتامین C، روی، سلنیوم، اسید فولیک، ویتامین E و ال-کارنیتین توسط مردان نابارور مصرف شد و علاوه بر بهبود ریخت‌شناسی و حرکت نوع A اسپرم‌ها، آسیب DNA نیز کاهش یافت (۲۷). مطالعات دیگر نیز اثر آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین C بر یکپارچگی DNA را گزارش کرده‌اند (۵۵-۵۶).

قطع مکمل یاری با کوآنزیم کیوتن می‌شود. بالا بودن حجم نمونه و مدت زمان طولانی، می‌تواند از نقاط قوت این مطالعه به حساب آید (۲۶). یکی دیگر از نشانگرهای مورد استفاده در استرس اکسیداتیو، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (Total antioxidant capacity یا TAC) می‌باشد. یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای بر روی مردان نابارور نشان داد که سطح سرمی TAC با ناباروری در ارتباط نمی‌باشد، اما سطح TAC در مایع سمینال با ناباروری در ارتباط است (۴۰). همچنین، مطالعه‌ی پیش‌گفته رابطه‌ی معنی‌داری بین سطح TAC سرم و مایع منی با سطح کوآنزیم کیوتن در سرم و مایع سمینال یافت نکرد (۴۰). از طرفی، در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۳۸ مرد نابارور مبتلا به واریکوسل انجام شد، مشاهده گردید که دریافت ۱۰۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن در روز و به مدت ۳ ماه، باعث افزایش سطح TAC و در نتیجه، بهبود استرس اکسیداتیو می‌شود. کم بودن حجم نمونه، دو سو کور و تصادفی نبودن، از جمله نقاط ضعف این مطالعه محسوب می‌شدند (۲۹).

در مقابل، مطالعاتی وجود دارند که نشان می‌دهند سطح TAC در افراد ناباروری که واریکوسل دارند، بالاتر از افراد بارور و یا نابارور بدون واریکوسل است (۴۱-۴۲). مطالعه‌ی دیگری نیز نشان داد که سطح TAC در مایع سمینال افراد نابارور کمتر از افراد سالم می‌باشد (۴۳). همچنین، در تعدادی از مطالعات اثر کوآنزیم کیوتن بر کاهش Malodialdehyde (MDA) و افزایش Glutathione (GSH) علاوه بر آنزیم‌های کاتالاز و SOD بر تعداد دیگری از بیماری‌ها مانند دیابت به اثبات رسیده است (۴۴-۴۵). همچنین، یک مطالعه‌ی حیوانی نیز اثر مکمل کیوتن را بر کاهش MDA و افزایش آنتی‌اکسیدان‌های سرم در موش‌های نابارور نشان داد (۴۶).

#### اثر کیوتن بر غلظت (چگالی)، حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم‌ها:

پارامترهای اسپرمی در افراد نابارور تغییر می‌کنند و غیر طبیعی می‌شوند (۴۷). در افراد نابارور، به دلیل کمبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در سیتوپلاسم و همین‌طور، وجود اسیدهای چرب غیر اشباع در غشای پلاسمایی، اسپرم‌ها در برابر استرس اکسیداتیو بسیار آسیب‌پذیر می‌باشند؛ از این رو، استرس اکسیداتیو از طریق آسیب به DNA و تخریب غشای پلاسمایی باعث کاهش کیفیت مایع منی می‌شود (۴۸-۴۹). دریافت مکمل کیوتن، باعث افزایش Ubiquinol و Ubiquinon در مایع سمینال می‌شود و می‌تواند با دخالت در تولید انرژی میتوکندریایی و با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود باعث افزایش حرکت و کیتیک اسپرم شود (۳۱، ۲۴).

مطالعه‌ای که بر روی ۱۹۴ مرد نابارور انجام شد، نشان داد که دریافت ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن در روز باعث بهبود حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم می‌شود. بالا بودن حجم نمونه، دو سو کور بودن، تصادفی بودن و مدت زمان طولانی مکمل یاری، از نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شوند (۲۵). با این وجود، مطالعه‌ی دیگری رابطه‌ی معنی‌داری بین غلظت کیوتن در مایع سمینال و بهبود حرکت اسپرم نشان نداد (۲۸). با وجود این که در بیشتر مقالات بهبود در حرکت اسپرم مشاهده شده است، اما بررسی غلظت و چگالی اسپرم‌ها نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهند. در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۲۲ مرد نابارور انجام شد، مشاهده گردید که دریافت ۴۰۰ میلی‌گرم مکمل کیوتن در روز، باعث بهبود حرکت اسپرم می‌شود، اما اثری بر ریخت‌شناسی و غلظت اسپرم ندارد. اندک بودن تعداد افراد از نقاط ضعف این مطالعه به حساب می‌آید (۲۴). مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دیگری نیز اثر مثبت مکمل



استرس اکسیداتیو یکی از قوی‌ترین عواملی است که می‌تواند با تأثیر بر روی عوامل مختلف در افزایش شیوع این اختلال نقش مهمی ایفا کند. از این رو، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند با افزایش سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (چه آنزیمی و چه غیر آنزیمی)، با جلوگیری از اکسید شدن اسیدهای چرب فراوان سلول‌های اسپرمی و کاهش سطح مالون دی‌آلدئید، در بهبود پارامترهای باروری کمک کننده باشند. همچنین، مکمل کیوتن با بالا بردن سطح Ubiquinon مایع سمینال و به دنبال آن، تأثیر مثبت در تولید انرژی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی، باعث بهبود در پارامترهای اسپرمی (تعداد، حرکت و ریخت‌شناسی اسپرم) گردد و با کاهش سطح ROS که نقش اساسی در تخریب DNA ایفا می‌کند، می‌تواند نقش مؤثری در آسیب‌های وارده به DNA ایفا کند. نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که کیوتن در دز دریافتی بیشتر و همچنین، در مدت زمان طولانی‌تر می‌تواند در روند درمان مناسب‌تر و بر روی پارامترهای بیشتری مؤثر باشد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش با مساعدت کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است.

مکانیسم‌هایی که آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند باعث کاهش فروپاشی DNA شوند، هنوز به طور کامل مشخص نشده‌اند. در تنها مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که به بررسی اثر کیوتن بر تخریب DNA پرداخته شد، مشخص شد که این آنتی‌اکسیدان، باعث افزایش طول مدت یکپارچگی در DNA و کاهش سرعت فروپاشی DNA می‌شود (۲۷). مکانیسمی که در این مطالعه مشخص شد، افزایش کارایی در جانشینی هیستون‌ها با استفاده از پروتامین‌ها در طول اسپرماتوزن می‌باشد (۲۷). در مطالعه‌ای نیز نشان داده شد که نسبت پروتامین ۱ به پروتامین ۲ با فروپاشی DNA در ارتباط است (۵۷). بنابراین، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند نه تنها از طریق مقابله با اکسیدان‌های آگزوزن، بلکه از طریق بهبود فرایند بازسازی هسته‌ی اسپرم باعث بهبود یکپارچگی و استحکام DNA شود (۲۷). در یک مطالعه‌ی آزمایشگاهی نیز اثر کیوتن به همراه روی و آسپارات بر کاهش فروپاشی DNA اسپرم گزارش شده است (۵۰).

### نتیجه‌گیری

ناباروری از جمله اختلالاتی است که شیوع آن رو به افزایش می‌باشد و عوامل مختلفی می‌توانند در آن نقش داشته باشند. با این وجود، افزایش

### References

- Chirputkar R, Vaidya A. Understanding infertility and the potential role of stem cells in infertility treatment: A short communication. *Int J Reprod Fertil Sex Health* 2015; 2(1): 37-40.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human Reproduction* 2009; 24(11): 2683-7.
- Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012; 27(3): 738-46.
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 37.
- Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1): 14.
- Ezi S, Hosseini M, Hassanzadeh-Taheri M, Jahani F, Afshar M, Hassanzadeh-Taheri M. Effects of tail fat enriched diet on male Wistar rat reproductive system. *J Birjand Univ Med Sci* 2016; 23(1): 1-10. [In Persian].
- Tafvizi F, Baghdadi K, Hayati Roodbari N. Lack of relatedness between Human cytomegalovirus in semen and male infertility. *Iran J Med Microbiol* 2016; 10(3): 39-46. [In Persian].
- Zare Z, Golmakani N, Shareh H, Shakeri Mt, Khadem N. Factors related to marital satisfaction in primiparous women during postpartum period. *J Midwifery Reprod Health* 2014; 2(2): 120-7.
- Adewoyin M, Ibrahim M, Roszaman R, Isa MLM, Alewi NAM, Rafa AAA, et al. Male infertility: The effect of natural antioxidants and phytochemicals on seminal oxidative stress. *Diseases* 2017; 5(1): 9.
- Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: Current applications and future directions. *Andrology* 2014; 2(3): 339-50.
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl* 2012; 33(2): 145-53.
- Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD007411.
- Moradi M, Haghghatdoost F, Feizi A, Azadbakht L. Effect OF co-Q10 supplementation on fasting blood glucose, fasting insulin and HBA1C; a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2017; 15(3): 158-71. [In Persian].
- Pahari SK, Ghosh S, Halder S, Jana M. Role of coenzyme Q10 in human life. *Research J Pharm Tech* 2016; 9(6): 635-40.
- Lim SC, Tan HH, Goh SK, Subramaniam T, Sum CF, Tan IK, et al. Oxidative burden in prediabetic and diabetic individuals: Evidence from plasma coenzyme Q(10). *Diabet Med* 2006; 23(12): 1344-9.
- Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45(3): 282-8.
- Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, Lin PT. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012; 28(3): 250-5.
- Mohammadi-Bardbori A, Hosseini MJ. Therapeutic implication of coenzyme Q10 during statin therapy: pros and cons. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 2015; 1(3): 119-28.
- Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, Azimi A, Seifar F. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2016; 19(3): 138-43.
- Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14(12): 729-36.
- Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: A placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91(5): 1785-92.
- Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012; 188(2): 526-31.
- Lafuente R, Gonzalez-Comadran M, Sola I, Lopez G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: A meta-analysis. *J Assist Reprod*

- Genet 2013; 30(9): 1147-56.
24. Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Riccardo-Lamonica G, et al. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 93-8.
  25. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009; 182(1): 237-48.
  26. Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q(1)(0) supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: An open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(3): 689-700.
  27. Abad C, Amengual MJ, Gosalvez J, Coward K, Hannaoui N, Benet J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia* 2013; 45(3): 211-6.
  28. Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014; 46(2): 177-83.
  29. Festa R, Giacchi E, Raimondo S, Tiano L, Zuccarelli P, Silvestrini A, et al. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with low-grade varicocele: an open, uncontrolled pilot study. *Andrologia* 2014; 46(7): 805-7.
  30. Cakiroglu B, Eyyupoglu SE, Gozukucuk R, Uyanik BS. Ubiquinol effect on sperm parameters in subfertile men who have astheno-teratozoospermia with normal sperm concentration. *Nephrourol Mon* 2014; 6(3): e16870.
  31. Thakur AS, Littarru GP, Funahashi I, Painkara US, Dange NS, Chauhan P. Effect of Ubiquinol Therapy on Sperm Parameters and Serum Testosterone Levels in Oligoasthenozoospermic Infertile Men. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(9): BC01-BC03.
  32. Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedraui P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14(1): 84.
  33. Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Rezazadeh A, Zarei M, Engali KA. Functions of coenzyme Q10 supplementation on liver enzymes, markers of systemic inflammation, and adipokines in patients affected by nonalcoholic fatty liver disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2016; 35(4): 346-53.
  34. Bentov Y, Esfandiari N, Burstein E, Casper RF. The use of mitochondrial nutrients to improve the outcome of infertility treatment in older patients. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 272-5.
  35. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, Vega AF, de la Mata M, Pavon AD, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 619-33.
  36. Mishra S, Dash AK, Kumar S. Hundred problems, one solution asparagus racemosus. *World Journal of Pharmaceutical Research* 2014; 3(1): 201-11.
  37. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: An update. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59(1): 2-11.
  38. Misro MM, Choudhury L, Upreti K, Gautam D, Chaki SP, Mahajan AS, et al. Use of hydrogen peroxide to assess the sperm susceptibility to oxidative stress in subjects presenting a normal semen profile. *Int J Androl* 2004; 27(2): 82-7.
  39. Khosrowbeygi A, Zarghami N. Seminal plasma levels of free 8-isoprostane and its relationship with sperm quality parameters. *Indian J Clin Biochem* 2008; 23(1): 49-52.
  40. Eroglu M, Sahin S, Durukan B, Ozakpinar OB, Erdinc N, Turkgeldi L, et al. Blood serum and seminal plasma selenium, total antioxidant capacity and coenzyme q10 levels in relation to semen parameters in men with idiopathic infertility. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159(1-3): 46-51.
  41. Mancini A, Festa R, Silvestrini A, Nicolotti N, Di Donna V, La Torre G, et al. Hormonal regulation of total antioxidant capacity in seminal plasma. *J Androl* 2009; 30(5): 534-40.
  42. Mancini A, Milardi D, Bianchi A, Festa R, Silvestrini A, De ML, et al. Increased total antioxidant capacity in seminal plasma of varicocele patients: A multivariate analysis. *Arch Androl* 2007; 53(1): 37-42.
  43. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, Agarwal A. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(5): 627-35.
  44. Liu HT, Huang YC, Cheng SB, Huang YT, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2016; 15(1): 85.
  45. Maheshwari RA, Balaraman R, Sen AK, Seth AK. Effect of coenzyme Q10 alone and its combination with metformin on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in rats. *Indian J Pharmacol* 2014; 46(6): 627-32.
  46. Ghanbarzadeh S, Garjani A, Ziaee M, Khorrami A. CoQ10 and L-carnitine attenuate the effect of high LDL and oxidized LDL on spermatogenesis in male rats. *Drug Res (Stuttg)* 2014; 64(10): 510-5.
  47. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl* 2006; 8(2): 143-57.
  48. Barekat F, Tavalae M, Azadi L, Nasr-Esfahani MH. Comparison of sperm parameters and its functional characteristics between fertile and infertile men with varicocele. *Journal of Cell and Tissue* 2016; 6(4): 523-32. [In Persian].
  49. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(6): 711-23.
  50. Talevi R, Barbato V, Fiorentino I, Braun S, Longobardi S, Gualtieri R. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 81.
  51. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Garcia-Herrero S, Remohi J, Fernandez JL. Effect of sperm DNA fragmentation on pregnancy outcome depends on oocyte quality. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 124-8.
  52. Mahfouz R, Sharma R, Thiyagarajan A, Kale V, Gupta S, Sabanegh E, et al. Semen characteristics and sperm DNA fragmentation in infertile men with low and high levels of seminal reactive oxygen species. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2141-6.
  53. Wathes DC, Abayasekara DR, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biol Reprod* 2007; 77(2): 190-201.
  54. Hosen MB, Islam MR, Begum F, Kabir Y, Howlader MZ. Oxidative stress induced sperm DNA damage, a possible reason for male infertility. *Iran J Reprod Med* 2015; 13(9): 525-32.
  55. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005; 26(3): 349-53.
  56. Menezo YJ, Hazout A, Panteix G, Robert F, Rollet J, Cohen-Bacrie P, et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: An unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(4): 418-21.
  57. Garcia-Peiro A, Martinez-Heredia J, Oliver-Bonet M, Abad C, Amengual MJ, Navarro J, et al. Protamine 1 to protamine 2 ratio correlates with dynamic aspects of DNA fragmentation in human sperm. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 105-9.



## The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Male Infertility: A Systematic Review on Randomized Clinical Trial Studies

Mehran Nouri<sup>1</sup>, Keyhan Lotfi<sup>2</sup>, Gholamreza Askari<sup>3</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Infertility is defined as failure in fertility after having sex for at least one year, if no contraceptive method is used, and 15% of the world's population is involved, of which 20-70 percent is related to men. Studies show that infertility is associated with a decrease in Q10 levels in the serum and seminal fluid, and its supplementation can reduce the symptoms of infertility, and improve it as well.

**Methods:** The purpose of this study was to review the research done to investigate the relationship between Q10 and infertility. Clinical trial studies on the effect of supplementation of Q10 on male infertility from PubMed, Scopus, ISI, and Google Scholar databases between 2000 and 2017 were assessed using the keywords of coenzyme Q10, ubiquinol-10, infertility, male infertility, male fertility problems, semen parameters, sexual dysfunction.

**Findings:** In most clinical trial studies, supplementation of Q10 had a positive effect on sperm parameters such as concentration, morphology, and movement. DNA fragmentation was also reduced; moreover, antioxidant enzymes of catalase and superoxide dismutase as well as total antioxidant capacity were significantly higher than before the intervention. However, some studies found no significant effect of Q10 on the sperm parameters.

**Conclusion:** In most studies, the positive effects of Q10 supplement on sperm parameters, DNA damage, antioxidant capacity, and antioxidant enzymes have been proven, but due to the lack of studies, more clinical trial studies are needed in this area.

**Keywords:** Coenzyme Q10, Ubiquinol-10, Fertility, Infertility, Male, Sperm, Sexual dysfunction, Physiological

**Citation:** Nouri M, Lotfi K, Askari G. **The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Male Infertility: A Systematic Review on Randomized Clinical Trial Studies.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(504): 1401-7.

1- MSc Student, Department of Health Sciences in Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Gholamreza Askari, Email: askari@mui.ac.ir

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

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