

اثر تعاملی تمرین ورزشی و مصرف مکمل کورکومین و بر برخی از شاخص‌های آسیب بافت کبد موش‌های در معرض فلز سنگین سرب

نویسندگان: پروین فرزانیگی^{۱*}، معصومه حبیبیان^۲، محمد رضا صالحی^۳

۱. استادیار-گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد ساری، ایران.

۲. عضو هیات علمی گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد واحد قائم شهر، قائم شهر، ایران.

۳. کارشناس ارشد-گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: پروین فرزانیگی E-mail: parvin.farzanegi@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: سرب می تواند منجر به آسیب کبدی از طریق استرس اکسیداتیو گردد. فعالیت بدنی و استفاده از مواد ضد اکسایشی مانند کورکومین ممکن است تولید رادیکال های آزاد را متوقف می کند. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش حمایتی تمرین استقامتی و کورکومین در مقابل اثرات سمی سرب بر آسیب بافت کبد موش های صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی ۶۰ سر موش صحرایی نر به صورت تصادفی به ۶ گروه کنترل، شام، سرب، تمرین+سرب، کورکومین+سرب و تمرین+سرب+کورکومین تقسیم شدند (۱۰ سر موش در هر گروه). برنامه تمرینی شامل ۸ هفته دویدن پیشرونده روی نوارگردان بدون شیب با سرعت ۱۵ تا ۲۲ متر در دقیقه و به مدت ۲۵ تا ۶۴ دقیقه و ۵ روز در هفته بود. مکمل کورکومین (۳۰ میلی گرم / کیلوگرم) و سرب (۲۰ میلی گرم / کیلوگرم) ۳ روز در هفته و به صورت داخل صفاقی تزریق شد. فعالیت ALT، ALP و AST با روش رنگ سنجی آنالیز شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ۸ هفته تزریق سرب موجب افزایش معنی دار فعالیت AST و ALP در گروه سرب نسبت به گروه کنترل شد ($p=0/002$, $p=0/001$). انجام تمرین استقامتی همراه با مصرف کورکومین موجب کاهش معنی دار فعالیت AST و ALP ($p=0/005$, $p=0/002$) گردید. هم چنین فعالیت ALP پس از تمرین استقامتی و مصرف کورکومین کاهش غیر معنی دار یافت ($p=0/302$).

نتیجه‌گیری: اجرای تمرین‌های ورزشی و مصرف مکمل کورکومین، ممکن است سبب مهار آسیب کبدی ناشی از سمیت سرب شود.

واژگان کلیدی: کورکومین، تمرین استقامتی، سرب، آنزیم های کبدی

دریافت: ۹۱/۴/۲۳

آخرین اصلاح‌ها: ۹۱/۶/۲۲

پذیرش: ۹۱/۷/۱۵

مقدمه

با پیشرفت تکنولوژی و صنعتی شدن جوامع در دهه‌های اخیر، تولید و استفاده از فلزات سنگینی از قبیل سرب افزایش یافته است. سرب به عنوان یکی از فراوان ترین آلاینده‌های هوا، عنصری ناهمگون در بافت‌های بدن است که بر خلاف سایر عناصر حیاتی مانند روی و سلینیوم برای بافت‌های بدن سم محسوب می‌شود و افزایش میزان آن در خون موجب بیماری‌های مختلف کبدی، کلیوی، قلبی-تنفسی، عفونی، عصبی و سرطان می‌شود (۱).

قرار گیری در معرض سرب به طور عمده از طریق سیستم‌های تنفس و معده روده‌ای صورت می‌گیرد. بعلاوه مطالعات قبلی نشان داد که در بیماران قرار گرفته در معرض سرب، ۳۳٪ از سرب جذب شده در عضلات صاف کبدی ذخیره شده بود (۲). از سوی دیگر سرب از طریق افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، تخلیه آنتی اکسیدانت‌های ذخیره شده و مهار فعالیت آنتی اکسیدانتی منجر به آسیب سلولی می‌شود (۳). این فلز سمی دارای مکانیسم خود تنظیمی برای محدود کردن میزان جذبش نمی‌باشد. اما برخی از ترکیبات موجود در مواد غذایی مانند سیرتات سدیم، اسکوربیک اسید، اسیدهای آمینه، ویتامین D، چربی و لاکتوز می‌توانند به سرب متصل شده و میزان جذب آن را افزایش دهند (۴). هم چنین سرب می‌تواند منجر به تحریک مسیر پیامدهی درون سلولی بین سلول‌های کوپفر و هپاتوسیت‌ها شود و فعالیت پروتئولیتیک (تجزیه پروتئین) را ارتقا بخشد (۵). بسیاری از ترکیبات موجود در طبیعت، از جمله مواد سمی مانند سرب ابتدا در کبد متابولیز می‌شوند. متابولیز کبدی معمولاً منجر به دفع مسمومیت ترکیبات محیطی و پالایش خون می‌شود (۶). آزمون‌های عملکرد کبد، احتمال آسیب سلول‌های کبدی (اندازه گیری سطوح

آنزیم‌های آلانین ترانس آمیناز^۱ (ALT) و آسپارات ترانس آمیناز^۲ (AST) و هم چنین توقف جریان صفرا یا کلستاز^۳ (آلکالین فسفاتاز^۴ (ALP)) را نشان می‌دهند (۷). ALT به مقدار زیاد در بافت‌های قلب، عضله اسکلتی، کلیه و کبد وجود دارد و سطوح سرمی آن در شرایط آسیب حاد، به سبب رهایی از سلول‌های آسیب دیده افزایش می‌یابد. AST در مقایسه با سلول‌های اسکلتی و قلب به میزان بیشتری در کبد وجود دارد. اما افزایش سطوح سرمی AST برای آسیب کبدی اختصاصی تر از سطوح ALT می‌باشد (۸). علاوه بر این افزایش فعالیت AST و ALT، کاهش فعالیت ALP (۹) و عدم تغییر در شاخص‌های فوق (۶) در شرایط مسمومیت با سرب گزارش شد.

نقش حمایتی تمرین مزمن هوازی در برابر آسیب‌های اکسایشی کبدی (۱۰) کاهش التهاب، صدمات و فیبروز کبدی از طریق سرکوب فیلتراسیون ماکروفاژها (۱۱) و افزایش سطوح آنتی اکسیدانتی (۱۲) در مطالعات قبلی نشان داده شده است. هم چنین نقش مثبت ۸ هفته تمرین هوازی با کاهش سطوح پلاسمایی آنزیم‌های AST و ALT در بیماران مبتلا به کبد چرب (۱۳) و کاهش سطوح افزایش یافته AST و ALT در بافت کبدی موش‌های کوچک با رژیم غذایی پرچرب، گزارش شد (۱۴). اما علی‌رغم مطالعات انجام شده، نقش تمرین ورزشی با شدت متوسط در برابر آسیب‌های احتمالی بافت کبدی ناشی از قرار گرفتن مزمن در معرض فلز سمی سرب مورد مطالعه قرار نگرفته است. در سال‌های اخیر، در کنار فعالیت‌های ورزشی، استفاده از آنتی اکسیدانت‌های گیاهی جهت درمان‌های غیر دارویی انواع بیماری‌ها، مورد توجه بسیاری از محققین

1. Alanine transaminase
2. Aspartate transaminase
3. Cholecystitis
4. Alkaline phosphatase

بوده است (۸،۱۰).

برنامه تمرینی: یک هفته قبل از شروع تمرینات اصلی، حیوانات گروه‌های تمرین + سرب و تمرین + کورکومین + سرب بدنال اجرای یک برنامه مقدماتی شامل ۵ جلسه راه رفتن و ۵ تا ۱۰ دقیقه دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه روی نوارگردان بدون شیب، با نحوه ی دویدن روی نوارگردان آشنایی یافتند. برنامه تمرینی اصلی شامل ۲۵ دقیقه دویدن با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در هفته اول تا ۶۴ دقیقه دویدن با سرعت ۲۲ متر در دقیقه در انتهای هفته هشتم و ۵ جلسه در هفته بود. برنامه گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی، شامل ۳ دقیقه دویدن با سرعت ۷ متر در دقیقه و افزایش سرعت در هر دقیقه (۲ متر در دقیقه) تا رسیدن به سرعت مورد نظر بود. عمل سردکردن نیز در پایان هر جلسه تمرینی با کاهش پلکانی سرعت در انتهای تمرین اصلی انجام شد. شدت تمرین با توجه به هزینه اکسیژن مصرفی معادل ۵۰ تا ۷۵٪ اکسیژن مصرفی بوده است (۱۲).

نحوه تیمار با سرب و کورکومین: به منظور القا استرس ناشی از سرب، موش‌های گروه‌های مختلف پژوهش (به جز کنترل و شم)، به مدت ۸ هفته با تزریق داخل صفاقی محلول استات سرب ۲۰ گرم/لیتر (۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، ۳ بار در هفته) تیمار شدند و بدین صورت در معرض آلودگی با سرب قرار گرفتند. مکمل سازی در گروه‌های کورکومین + سرب و تمرین + کورکومین + سرب (۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن) از طریق تزریق داخل صفاقی محلول کورکومین با غلظت ۱۰ گرم/لیتر (۱ گرم پودر کورکومین در ۱۰۰ میلی لیتر حلال اتیل اولئات) سه بار در هفته و در طی ۸ هفته انجام شد (۱۷). هم چنین جهت بررسی تاثیر استرس ناشی از عمل تزریق و تاثیر احتمالی اتیل اولئات به عنوان حلال کورکومین، گروه شم تحت تیمار با اتیل اولئات قرار گرفتند. آزمودنی‌های گروه کنترل تحت تاثیر تمرین و یا تیمار خاصی قرار نگرفتند.

کورکومین، یک ترکیب پلی فنلی و ماده فعال مشتق از ریزوم گیاه زردچوبه (کورکوما لونگا) است که فعالیت‌های آنتی اکسیدانتی، ضدالتهابی، ضد میکروبی آن تایید شده است. هم چنین دارای اثرات حمایت کنندگی از سلول‌های کبدی و عصبی است (۱۵). نتایج تحقیقات قبلی نشان داد آنتی اکسیدانت‌های غذایی منجر به کاهش فعالیت سرمی AST، ALT و ALP در موش‌های تیمار شده با سرب شدند (۱۶). لذا با توجه به اثرات دو شیوه درمانی غیر دارویی با آنتی اکسیدانت‌ها (۱۵، ۱۶) و تمرین منظم هوازی (۱۲) در حمایت از بافت کبدی، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات تعاملی ۸ هفته تمرین استقامتی و مصرف مکمل کورکومین بر آنزیم‌های بافت کبدی موش‌های صحرائی قرار گرفته در معرض آلودگی انجام شد.

مواد و روش‌ها

آزمودنی‌ها: این مطالعه تجربی بر روی ۶۰ سر موش صحرائی نر ۲ ماهه انجام شد که پس از خرید از مرکز انستیتو پاستور و انتقال به محیط آزمایشگاه، در قفس‌های پلی کربنات شفاف و در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۰ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته، به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس نگه داری شدند. موش‌ها پس از یک هفته آشنایی با محیط جدید به صورت تصادفی به گروه‌های کنترل، شم، سرب، تمرین + سرب، کورکومین + سرب و تمرین + سرب + کورکومین تقسیم شدند (۱۰ سر موش در هر گروه). در طی پژوهش حیوانات آزادانه به غذا به صورت پلت (ساخت شرکت بهپور) و به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (بر اساس وزن کشی هفتگی) و آب موجود در بطری‌های ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی دسترسی داشتند.

استقامتی، فعالیت آنزیم AST کبدی در مقایسه با گروه‌های سرب (۰/۰۳، ٪۰/۲۶)، شم (۰/۰۱۳، ٪۰/۲۳)، $p = ۰/۰۰۱$ و کورکومین + سرب (۰/۰۹، ٪۰/۰۱) کاهش معنی داری یافت. تاثیر همزمان تمرین استقامتی و مصرف کورکومین بر کاهش فعالیت آنزیم AST کبدی (۰/۰۲۷، $p = ۰/۰۰۵$) به طور معنی دار بیشتر از تمرین استقامتی و یا مصرف مکمل کورکومین به تنهایی بود ($p < ۰/۰۰۵$).

بعلاوه، ۸ هفته تزریق سرب با افزایش معنی دار فعالیت آنزیم ALP کبدی نسبت به گروه کنترل همراه بود (۰/۰۱، ٪۰/۱۳). تیمار همزمان با کورکومین، فعالیت آنزیم ALP کبدی را نسبت به گروه سرب کاهش غیر معنی داری (۰/۰۷۲، ٪۰/۰۵) داد، اما هنوز در مقایسه با گروه کنترل در سطوح بالاتری (۰/۰۵۱، ٪۰/۰۶) بود. هم چنین فعالیت آنزیم ALP کبدی پس از ۸ هفته تمرین استقامتی کاهش معنی داری در مقایسه با گروه‌های سرب (۰/۰۰۱، ٪۰/۰۶) یافت. تاثیر تعاملی سرب و تمرین استقامتی موجب کاهش بیشتر فعالیت آنزیم ALP کبدی (۰/۰۰۲، ٪۰/۱۰) در مقایسه با تمرین استقامتی (۰/۰۰۹، $p = ۰/۰۰۹$) و یا مصرف مکمل کورکومین (۰/۰۰۱، $p = ۰/۰۰۱$) به تنهایی شد.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر تزریق مزمن سرب منجر به افزایش آنزیم ALT کبدی، نسبت به گروه کنترل شد. (۰/۰۱۱، ٪۰/۰۶۲۹). ۸ هفته مصرف کورکومین و یا تمرین استقامتی فعالیت آنزیم ALT کبدی نسبت به گروه‌های سرب (۰/۰۷۵، ٪۰/۰۷، $p = ۰/۰۰۹$ ، $p = ۰/۰۰۹$) کاهش داد. اثر تعاملی تمرین استقامتی و مصرف کورکومین با کاهش کمتر آنزیم ALT کبدی (۰/۰۱۰، ٪۰/۰۳۰۲) در مقایسه با هریک از شیوه‌های تمرینی و یا مکمل گیاهی به تنهایی همراه بود.

بافت برداری: تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه، پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریقات (کورکومین، استات سرب و یا اتیل اولئات)، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) بی هوش و کشته شدند. سپس بافت کبد جدا شده و در دمای ۷۰°C - نگهداری شد. بافت فریز شده پس از پودر شدن در نیتروژن مایع، در بافر حاوی پروتئاز (PBS, pH 7.4) هموژنیزه شد. سپس به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۲ هزار دور در دقیقه در دمای 4°C سانتریفوژ گشت. محلول به دست آمده برای آنالیز متغیرهای تحقیق، با استفاده از بیخ خشک به آزمایشگاه منتقل گشت. برای تعیین مقادیر آنزیم‌های کبدی در بافت هموژنیزه شده کبد از روش‌های استاندارد و طی مراحل مختلف به طریقی که توسط انولات و همکاران توصیف شد، انجام شد (۱۸).

روش‌های آماری: با استفاده از آزمون اسمیرنف-کالموگروف توزیع طبیعی داده‌ها بررسی شد. در صورت طبیعی بودن توزیع داده‌ها، جهت بررسی متغیرهای تحقیق در بین گروه‌های مختلف پژوهش از آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنای $P \leq ۰/۰۵$ استفاده شد.

یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد آنزیم‌های ALT، AST، ALP در بافت کبدی گروه‌های مختلف پژوهش ارائه شده است. نتایج نشان داد ۸ هفته تزریق سرب موجب افزایش معنی دار فعالیت آنزیم AST کبدی نسبت به گروه کنترل شد (۰/۰۰۲، ٪۰/۳۸). مصرف کورکومین موجب کاهش معنی دار فعالیت AST کبدی نسبت به گروه‌های سرب (۰/۰۰۱، ٪۰/۱۹) و شم (۰/۰۱۶، $p = ۰/۰۰۷$) شد. هم چنین پس از ۸ هفته تمرین

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد آنزیم‌های ALT، AST، ALP (واحد بر میلی گرم پروتئین) در بافت کبدی گروه‌های

مختلف

| گروه‌ها | AST | ALP | ALT |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| کنترل | ۸۹/۷۵ ± ۴/۷۷ | ۱۶/۲۵ ± ۴۹/۴۷ | ۵۶/۲۵ ± ۱۶/۸۸ |
| شم | ۱۱۹/۲۵ ± ۱۶/۶۰ | ۱۷/۵۰ ± ۴۲/۴۲ | ۶۳/۵۰ ± ۱۷/۶۱ |
| سرب | ۱۲۳/۳۳ ± ۸۱/۶۴ ^a | ۱۸/۳۳ ± ۳۴/۳۸ ^a | ۶۴/۴۲ ± ۱۲/۸۱ ^a |
| تمرین + سرب | ۹۲/۲۵ ± ۴۰/۵۹ ^{b,c,e} | ۱۷ ± ۴۰/۳۷ ^{b,c,e} | ۵۹/۵۰ ± ۱۷/۶۱ |
| کور کومین + سرب | ۱۰۰/۸۶ ± ۵۵/۲۸ ^{b,c} | ۱۷/۵۷ ± ۶۲/۳۶ | ۶۰/۸۶ ± ۱۹/۰۴ |
| کور کومین + تمرین + سرب | ۹۰/۵۰ ± ۲۹/۵۰ ^{b,c,d,e} | ۱۶/۷۵ ± ۱۶/۲۲ ^{b,c,d,e} | ۵۸/۳۱ ± ۱۷/۹۶ |

a: معنی داری اختلاف نسبت به گروه کنترل، b: معنی داری اختلاف نسبت به گروه شم، c: معنی داری اختلاف نسبت به گروه سرب، d: معنی داری اختلاف نسبت به گروه تمرین + سرب، e: معنی داری اختلاف نسبت به گروه کور کومین + سرب. سطح معنی داری $P < 0.05$.

بحث و نتیجه گیری

صفرای ناشی از مسمومیت با سرب تایید شد (۱۹). افزایش استرس اکسایشی و در نتیجه توسعه پراکسیداسیون لیپیدی یکی از مکانیسم‌های مهم ناشی از اثرات سمی سرب پیشنهاد شده است. سرب می‌تواند از طریق تخلیه آنتی اکسیدانت‌های ذخیره شده و مهار فعالیت آنتی اکسیداتی و هم چنین افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و در نتیجه التهاب منجر به آسیب بافتی شود (۱۹، ۲۰). بنابراین سطوح زیاد سرب ممکن است سبب آسیب جدی کبد از طریق رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی شود در حالی که غلظت‌های کم سرب، ممکن است از طریق اختلال در فرایندهای سیستم کبدی صفرای، منجر به القا کلستاز و رسوب سرب درون سنگ صفرای گردد (۱۹). هم چنین افزایش شاخص‌های استرس اکسایشی و کاهش دفاع آنتی اکسیدانتی در بافت کبدی موش‌های قرار گرفته در معرض سرب توسط فرزنگی و همکاران (۲۰۱۲) تایید شده است (۲۰). با جمع بندی این مطالب، به نظر می‌رسد در تحقیق حاضر استرس اکسایشی ناشی از القا مزمن سرب و التهاب ملازم آن ممکن است مسبب آسیب کبدی و مجاری صفرای موش‌های قرار گرفته در معرض سرب و در نتیجه افزایش شاخص‌های آسیب

نتایج یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد ۸ هفته قرارگیری مزمن با استات سرب، با افزایش فعالیت آنزیم‌های ALT، AST و ALP بافت کبد موش‌های صحرایی همراه بود که ممکن است بیانگر اثرات سمی سرب بر سلول‌های کبدی و مجاری صفرای باشد (۱۶ و ۱۷). ال-آشماوی و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند فعالیت پلاسمایی ALT، AST و ALP در موش‌های سوری پس از یک ماه قرارگیری مزمن با استات سرب (۵۰۰ گرم/۱ کیلوگرم غذا) افزایش قابل توجهی یافت که با تغییرات بافتی مانند نکروز و غیر طبیعی شدن هپاتوسیت‌ها (فعال شدن سلول‌های کوپفر و فیلتراسیون لنفوسیت‌ها) همراه بود (۱۶). اما عدم تغییرات معنی دار در میزان فعالیت پلاسمایی ALT، AST و ALP موش‌های نر آلبینو پس از قرارگرفتن طولانی مدت (۱۱ ماه) در معرض سطح کم و یا متوسط استات سرب توسط آلاکه و همکاران (۲۰۱۱) گزارش شد که نشان دهنده ی سطوح کمتر سرب در خون، متعاقب مسمومیت با سطوح کم و یا متوسط با سرب بود (۶). در مطالعات بافت شناسی سپوز و همکاران (۲۰۰۳)، ارتباط شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی و نکروز بافت

کبدی (AST، ALT و ALP) در تحقیق حاضر باشد. اما مهم ترین یافته‌های تحقیق حاضر کاهش فعالیت AST، ALP و ALT پس از ۸ هفته درمان با تمرین استقامتی و یا مصرف مکمل آنتی اکسیدانتی کورکومین و تقویت اثرات کاهندگی ترکیبی از این دو روش غیر دارویی، بر فعالیت شاخص‌های آسیب کبدی فوق بود. عوامل سمی، ممکن است به طور متفاوتی بر روی سوبسترا برای سنتز ترانس آمینازها اثر کنند و هم چنین آسیب سلولی ممکن است در بخشی از سلول نسبت به سایر قسمت‌ها بیشتر رخ دهد. چون AST یک آنزیم میتوکندریایی و سیتوپلاسمی در هیاتوسیت‌ها است، احتمال دارد که در مقایسه با ALT (آنزیم سیتوپلاسمی) به میزان بیشتری با استرس سرب القا شود (۷) و این ممکن است یکی از دلایل افزایش بیشتر AST و کاهش معنی دار آن همراه با تمرین ورزشی و یا مکمل سازی با کورکومین در موش‌های در معرض استات سرب باشد. هم چنین تاثیر بیشتر سازگاری با تمرین و یا مصرف طولانی مدت کورکومین بر مهار آنزیم‌های میتوکندریایی AST، می‌تواند از دلایل احتمالی دیگر کاهش بیشتر فعالیت آنزیم AST در مقایسه با ALT، در موش‌های تمرین کرده عنوان نمود.

از سوی دیگر کاهش فعالیت ALP در موش‌های آلوده به سرب تمرین کرده و یا تحت درمان با مکمل کورکومین می‌تواند بیانگر کاهش سنتز ALP کبدی در سلول‌های اپیتلیال مجاری صفراوی باشد (۷). در این راستا تحقیقات قبلی نشان داد که مداخله درمانی مختلف با پودر ریزوم زرد چوبه با کاهش آسیب کبدی و فعالیت AST، ALT پلاسمایی افزایش یافته ناشی از تراکلریدکربن همراه بود (۸). هم چنین ۴ هفته مکمل سازی همزمان موش‌های قرار گرفته در معرض نیترات سرب با عصاره گیاهی تینوسپارا^۱ (با خواص آنتی

اکسیدانتی بالا)، منجر به افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و کاهش سطوح AST، ALT و ALP در بافت کبدی موش‌ها شد (۲۱). علاوه بر این اثر حمایتی عصاره آنتی اکسیدانت‌های پونه کوهی بر آسیب عملکردی و بافتی ناشی از استات سرب، همراه با کاهش فعالیت پلاسمایی آنزیم‌های AST، ALT و ALP در موش‌های کوچک توسط محققین دیگر نیز تایید شد (۱۶). این یافته‌ها نشان می‌دهند که کورکومین و تمرین ورزشی می‌توانند از طریق افزایش فعالیت آنتی اکسیدانتی منجر به کاهش آسیب کبدی ناشی از قرار گیری مزمن در معرض فلز سمی سرب شوند. با این وجود تاثیر تمرین بر کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی نسبت به مکمل سازی با کورکومین بیشتر بود که علت احتمالی آن می‌تواند افزایش بیشتر دفاع آنتی اکسیدانتی و یا کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از سرب در سلول‌های کبدی و مجاری صفراوی باشد. معمارمقدم و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند ۸ هفته تمرین هوازی با کاهش سطوح شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بافت کبدی موش‌های در معرض استات سرب همراه بود (۱۲). نتایج تحقیقات جدید کاوانیشی و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که ۱۶ هفته تمرین منظم (۶۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان در روز ۵ بار در هفته) منجر به کاهش سطوح فاکتورنکروز دهنده تومور آلفا و التهاب، تقلیل فیروز بافت کبد از طریق سرکوب فیلتراسیون ماکروفاژها شد که این تغییرات با کاهش سطوح پلاسمایی ALT موش‌های تمرین کرده با مصرف رژیم غذایی چرب همراه بود (۱۱). استرس اکسیداتیو و التهاب دارای ارتباط درونی لاینفکی هستند. استرس اکسیداتیو با فعال سازی فاکتور هسته ای- κB (NF- κB) و افزایش تولید کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها و مولکول‌های چسبان منجر به

کبدی (AST، ALT و ALP) در تحقیق حاضر باشد. اما مهم ترین یافته‌های تحقیق حاضر کاهش فعالیت AST، ALP و ALT پس از ۸ هفته درمان با تمرین استقامتی و یا مصرف مکمل آنتی اکسیدانتی کورکومین و تقویت اثرات کاهندگی ترکیبی از این دو روش غیر دارویی، بر فعالیت شاخص‌های آسیب کبدی فوق بود. عوامل سمی، ممکن است به طور متفاوتی بر روی سوبسترا برای سنتز ترانس آمینازها اثر کنند و هم چنین آسیب سلولی ممکن است در بخشی از سلول نسبت به سایر قسمت‌ها بیشتر رخ دهد. چون AST یک آنزیم میتوکندریایی و سیتوپلاسمی در هیاتوسیت‌ها است، احتمال دارد که در مقایسه با ALT (آنزیم سیتوپلاسمی) به میزان بیشتری با استرس سرب القا شود (۷) و این ممکن است یکی از دلایل افزایش بیشتر AST و کاهش معنی دار آن همراه با تمرین ورزشی و یا مکمل سازی با کورکومین در موش‌های در معرض استات سرب باشد. هم چنین تاثیر بیشتر سازگاری با تمرین و یا مصرف طولانی مدت کورکومین بر مهار آنزیم‌های میتوکندریایی AST، می‌تواند از دلایل احتمالی دیگر کاهش بیشتر فعالیت آنزیم AST در مقایسه با ALT، در موش‌های تمرین کرده عنوان نمود.

از سوی دیگر کاهش فعالیت ALP در موش‌های آلوده به سرب تمرین کرده و یا تحت درمان با مکمل کورکومین می‌تواند بیانگر کاهش سنتز ALP کبدی در سلول‌های اپیتلیال مجاری صفراوی باشد (۷). در این راستا تحقیقات قبلی نشان داد که مداخله درمانی مختلف با پودر ریزوم زرد چوبه با کاهش آسیب کبدی و فعالیت AST، ALT پلاسمایی افزایش یافته ناشی از تراکلریدکربن همراه بود (۸). هم چنین ۴ هفته مکمل سازی همزمان موش‌های قرار گرفته در معرض نیترات سرب با عصاره گیاهی تینوسپارا^۱ (با خواص آنتی

1. Tinospora

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد قرار گرفتن مزمن در معرض آلودگی ناشی از سرب منجر به آسیب بافت کبدی و مجاری صفراوی می‌شود و مداخله غیردارویی ۸ هفته تمرین استقامتی، مکمل سازی با کورکومین و یا ترکیبی از این دو شیوه، با کاهش شاخص های آسیب های کبدی - مجاری صفراوی (AST, ALT و ALP) در بافت کبدی) همراه بود. لذا فعالیت‌های ورزشی هوازی با شدت متوسط و استفاده از گیاهان دارویی با منابع غذایی غنی از آنتی اکسیدانت ها، می‌توانند روش‌های درمانی ایمن و مطمئن در برابر صدمات ناشی از فلزات سمی از جمله سرب محسوب شوند.

افزایش التهاب می‌شود (۲۲). بنابراین فعالیت ورزشی ممکن است علاوه بر تنظیم مثبت دفاع آنتی اکسیدانتی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب ملازم آن منجر به کاهش بیشتر سطوح AST و ALP در بافت کبدی شود.

اگرچه در تحقیق حاضر تاثیر خالص تمرین هوازی و یا مکمل کورکومین بر موش های سالم به عنوان گروه های تمرین کنترل و یا مکمل کنترل بررسی نشد که این می‌تواند از محدودیت های تحقیق حاضر عنوان شود، ولی اثرات تعاملی و خالص این دو مداخله بر موش های مسموم شده با سرب بیانگر اثرات حمایتی ورزش، همراه با مکمل سازی با کورکومین در حمایت از آسیب بافت کبدی و کاهش شاخص‌های کبدی (AST, ALT و ALP) بود.

منابع

- 1-Rader JI, Peeler JT, Mahaffey KR. Comparative toxicity and tissue distribution of lead acetate in weanling and adult rats. *Environment Health Perspect* 1981; 42: 187-195.
- 2- Mudipalli A. Lead hepatotoxicity & potential health effects. *Indian J Med Res.* 2007;126:518-27.
- 3-Lyn Patrick ND. Lead Toxicity Part II: The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Alternative Medicine Review.* 2006; 11:114-127.
- 4- DeMichele SJ. Nutrition of lead. *Comp Biochem Physiol Part A* 1984;78:401-408.
- 5- Milosevic N, Maier P. Lead stimulates intercellular signaling between hepatocytes and Kupffer cells. *Eur J Pharmacol* 2000;401:317-328.
- 6- Allouche L, Hamadouche M, Touabti A, Khenouf S. Effect of Long-term Exposure to Low or Moderate Lead Concentrations on Growth, Lipid Profile and Liver Function in Albino Rat. *Advances in Biological Research* 2011;5: 339-347.
- 7- Titcomb CP Jr. Liver Function Tests: What is the Risk? *J Insur Med* 2003;35:26-35.
- 8- Alizadeh Namini M, Fereudouni M, Mahdavi Shari N, Moghimi A. Protective and therapeutic effects of Curcuma longa powder on the CCL4 induced hepatic damage. *Physiol Pharmacol* 2005;143-150.

- 9- Todorovic T, Vujanovic D. The influence of magnesium on the activity of some enzymes (AST, ALT, ALP) and lead content in some tissues. *Magnes Res* 2002;15:173-7.
- 10- Belviranlı M, Gokbel H, Okudan N, Buyukbas S. Effects of Grape Seed Polyphenols on Oxidative Damage in Liver Tissue of Acutely and Chronically Exercised Rats. *Phytother Res* 2012.
- 11- Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain Behav Immun* 2012;26:931-41.
- 12- Memarmoghaddam M, Dabidy Roshan V, Hedayati M. Effects of Lead Acetate, Endurance Training and Curcumin Supplementation on Heat Shock Protein Levels in Liver Tissue. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;13:74-82.
- 13- Davoodi M, Moosavi H, Nikbakht M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2012;14:84-90.
- 14- Marques CM, Motta VF, Torres TS, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Beneficial effects of exercise training (treadmill) on insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in high-fat. *Braz J Med Biol Res* 2010 ;43:467-75.
- 15- Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem Pharmacol.* 2008 1;76:1590-611.
- 16- el-Ashmawy IM, el-Nahas AF, Salama OM. Protective effect of volatile oil, alcoholic and aqueous extracts of

- Origanum majorana* on lead acetate toxicity in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97:238-43.
- 17- Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through mental binding, curcumin protects against lead- and Cadmium - induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J Inorg Biochem* 2004; 98(2):266-75.
- 18-Ennulat D, Magid-Slav M, Rehm S, Tatsuoka KS. Diagnostic performance of traditional hepatobiliary biomarkers of drug-induced liver injury in the rat. *Toxicol Sci.* 2010;116(2):397-412.
- 19- Sipos P, Szentmihalyi K, Feher E, Abaza M, Szilagyi M, Blazovics A. Some effects of lead contamination on liver and gallbladder bile. *Acta Biologica Szegediensis* 2003; 47:139-142.
- 20-Farzanegi P, Saberi S, Fakharian A, Rasaei MJ, Dabidi Roshan V. Combined Effects of *Curcuma longa* and Exercise Training on Kidney and Spleen Tissue Levels of Glutathione Peroxidase and Protein Carbonyl in Rats Exposed to Lead. *MJMS: Pathobiology.* 2012; 15(3): 49-62.
21. Sharma V, Pandey D. Protective Role of *Tinospora cordifolia* against Lead-induced Hepatotoxicity. *Toxicol Int.* 2010; 17: 12-17.
22. Vaziri ND. Causal Link Between Oxidative Stress, Inflammation, and Hypertension. *IJKD.* 2008;2:1-10.

Archive of SID

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
Twentieth Year,
No.102
December 2012,
January 2013*

Received: 2012/10/16

Last revised: 2012/11/27

Accepted: 2013/1/1

The effect of fatigue and clinical course on depression, anxiety, stress, quality of life and employment status in patients with multiple sclerosis

Parvin Farzanegi^{1*}, Masoumeh Habibian², Mohammad Salehi³

1, 3. Department of Exercise physiology, Faculty of Humanities, Islamic Azad University Sari

2. Department of Exercise physiology, Faculty of Humanities, Islamic Azad University Ghaem Shahr. Branch, Ghaem Shar, Iran

Email: parvin.farzanegi@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Fatigue is a common symptom in multiple sclerosis (MS) and most MS patients are of two types; relapsing-remitting (RRMS) and secondary progressive (SPMS). Fatigue with regard to feeling of weakness, lack of energy and clinical course due to the establishment of a variable prognosis can influence psychological symptoms, functional ability and employment status of patients. Thus, the aim of the present study was to evaluate the effect of fatigue and clinical course on psychological symptoms, physical and psychological dimensions, and employment status.

Materials and Methods: In this retrospective cross-sectional study, 152 patients were sampled by consecutive method. All patients were evaluated using fatigue severity scale (FSS), depression, anxiety, and stress scale (DASS-21) and short form health survey questionnaire (SF-36). Data were analyzed using multivariate variance analysis (MANOVA) and Fisher exact test.

Results: Mean of psychological symptoms and physical and psychological dimensions scores in fatigued and SPMS patients was worse than non-fatigued and RRMS groups. Also, un-employment was reported with higher frequency in fatigued patients. In this regard, no significant finding was observed between RRMS and SPMS. In addition, the difference between both groups of fatigued and non-fatigued, RRMS and SPMS patients was significant regarding the variables depression, anxiety, stress, and physical and psychological dimensions ($p < 0.05$).

Conclusion: This study explained the impact of fatigue and clinical course on psychological symptoms, physical and psychological aspects of life and employment status of MS patients. However, it seems that the influence of some variables on each other in a bidirectional relationship is also explainable. Clinical implications have been discussed in this report.

Key words: Fatigue, Depression, Anxiety, Quality of Life, Employment