مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۴، شماره ۴، زمستان ۹۳، صفحات ۲۰۳ تا ۲۰۹

Original Article

اثرات دود قلیان و استرس تاریکی بر میزان آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز سرمی در موش‌های صحرایی ماده

رحیم احمدی[۱]، صدیقه مولائی[۲]

[۱] استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، سازمان انتقال خون ایران

چکیده

سابقه و هدف: *میان سطح سرمی برخی آنزیم‌ها و سبک زندگی ارتباطاتی وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات دود قلیان و استرس تاریکی بر میزان سرمی آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز در موش‌های صحرایی ماده بود.*

روش بررسی: *در مطالعه تجربی حاضر، موش‌های صحرایی ماده ویستار به گروه‌های ۷ رأسی شاهد، دریافت کننده دود قلیان، تحت استرس تاریکی، دریافت کننده دود قلیان و استرس تاریکی تقسیم شدند. موش‌های دریافت کننده دود قلیان در معرض روزانه ۱۰۰ دقیقه دود قلیان و موش‌های تحت استرس تاریکی در معرض ۵ ساعت تاریکی در طی روز قرار گرفتند. پس از ۷ هفته، نمونه‌های خونی تهیه و سطح سرمی آنزیم های آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز با اسپکتروفتومتری اندازه گیری شد. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک طرفه بین گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *سطح سرمی کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز در موش‌های دریافت کننده دود قلیان، تحت استرس تاریکی و هم‌زمان تحت استرس تاریکی و دود قلیان نسبت به شاهد، افزایش معنی‌داری داشت (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$). از طرفی، اختلاف میزان سرمی کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز در میان موش های تحت استرس تاریکی دریافت کننده دود قلیان نسبت به گروه دریافت کننده دود قلیان یا گروه تحت استرس تاریکی معنی‌دار بود (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$). سطح سرمی کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز موش‌های دریافت کننده دود قلیان نسبت به حیوانات تحت استرس تاریکی به طور معنی‌داری بیشتر بود (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$).*

نتیجه‌گیری: *یافته‌های ما نشان داد که دود قلیان و استرس تاریکی در موش‌ها باعث افزایش میزان سرمی آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز می‌شوند. بر این مبنا، این عوامل می‌توانند اثرات پاتوفیزیولوژیک قابل توجهی بر اندام‌های داخلی به ویژه قلب، مغز، کبد یا عضلات بر جای گذارند.*

واژگان کلیدی: *کراتین کیناز، آلکالین فسفاتاز، دود قلیان, تاریکی، موش صحرایی.*

مقدمه

امروزه مصرف دخانیات، به خصوص قلیان و تنباکو، از سوی سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک تهدید جهانی معرفی شده است (۲،۱). بررسی‌های متعددی در زمینه اثرات مصرف دخانیات بر سلامت افراد صورت گرفته است (۳). تحقیقات حاکی از این است که دود تنباکو حاوی بیش از ۴۸۰۰ ماده شیمیایی مختلف است که ۶۹ مورد آنها سرطان‌زا هستند و برخی موجب رشد بیشتر تومورها می‌گردند (۴). مطالعات بیانگر رابطه میان دود سیگار و بدخیمی های مجاری تنفسی، ریه، معده، کبد، کلیه، مجاری ادراری و لوکمی میلوئید است (۵). از سوی دیگر، کراتین کیناز آنزیمی است که در چرخه مصرف و ذخیره انرژی بافتی به ویژه در عضلات نقش دارد و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شیخ فضل ا... نوری، سازمان انتقال خون ایران، مرکز تحقیقات، صدیقه مولائی (**email:** molaei.sedigheh@gmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۲/۱۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۶/۵

Archive of SID
www.SID.ir

به سرعت انرژی لازم برای فرایندهای انرژی خواه را فراهم می‌کند (۶). کراتین کیناز در مقادیر بسیار کمی در خون یافت می‌شود، اما بیشترین مقدار آن در بافت مغز و عضلات مخطط است (۷). عوامل متعددی مانند فعالیت عضلانی، آسیب عضلانی، نارسائی مزمن کلیوی و نیز بیماریهای ریوی با فعالیت شدید عضلات تنفسی بر سطح فعالیت سرمی آنزیم کراتین کیناز تاثیر می‌گذارند (۸). مطالعات زیادی نشان داده که مصرف دخانیات زمینه را برای ابتلا به بیماری‌های قلبی آماده می‌کند (۱۱-۹). بررسی‌ها بیانگر ارتباط قابل ملاحظه بین مصرف دخانیات و تغییرات سطوح آنزیم‌های بیوشیمیایی در قلب و مغز می‌باشند (۱۲). آلکالین فسفاتاز نوعی آنزیم غشایی هیدرولازی است که باعث انتقال گروه فسفات از انواع مولکول‌ها شامل نوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و آلکالوییدها می‌شود (۱۳). عملکرد اصلی آنزیم آلکالین فسفاتاز احتمالا تسهیل انتقال متابولیت‌های مختلف غشاء سلولی است که در ارتباط با حمل و نقل چربی‌ها و استخوان سازی انجام می‌شود (۱۴). این آنزیم در بیشتر بافت‌های بدن به طور پراکنده فعالیت دارد، اما بیشترین مقدار فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در روده‌ها، کبد، استخوان، طحال، جفت و کلیه ها دیده می‌شود (۱۵). تحقیقات نشان داده‌اند فعالیت آلکالین فسفاتاز که یکی از مارکرهای اختلالات کبدی و استخوانی است، دربسیاری بیماری‌ها از جمله بیماری‌های خود ایمنی، برخی بیماری‌های عفونی، کبدی، صفراوی، استخوانی، شرایط التهابی، کم خونی و سوءتغذیه تغییرات آشکاری دارد (۱۶). مطالعات بسیاری نشان داده که بین مصرف دخانیات و بیماری‌های کبدی ارتباط مستقیمی وجود دارد (۱۷،۱۸). همچنین مطرح شده که مصرف دخانیات می‌تواند سطح آنزیم‌های بیوشیمیایی بدن به ویژه در کبد را تحت تاثیر قرار دهد (۲۲-۱۹). گرچه برخی نتایج نیز بیانگر عدم تاثیر قابل ملاحظه مصرف دخانیات بر سطوح آنزیم‌های کبدی به ویژه آنزیم آلکالین فسفاتاز است (۲۳). از طرفی، تحقیقات نشان داده که مصرف دخانیات می‌تواند بر مورفولوژی و آناتومی کبد و سایر اندام‌ها تاثیر بگذارد (۲۷-۲۴). از سویی، امروزه به دلیل تغییر یافتن سبک زندگی، افراد کمتر در معرض نور قرار می‌گیرند و به نظر می‌رسد این پدیده به عنوان یک عامل استرس‌زا می‌تواند اثراتی بر فیزیولوژی بدن داشته باشد. گرچه مکانیسم دقیق اثرات استرس بر فیزیوپاتولوژی بدن شناخته شده نیست (۳۰-۲۸). در این راستا، برخی تحقیقات بیانگر ارتباط بین استرس تاریکی و فعالیت برخی از غدد و اندام ها می‌باشند (۳۱). همچنین، بررسی‌های مولکولی بیانگر سرکوب شدن سیستم ایمنی سلولی در موش‌های تحت استرس تاریکی می‌باشند (۳۲). مطالعات حاکی از تاثیر نور محیطی بر میزان بیان برخی آنزیم ها هستند (۳۳). مطالعات در زمینه تاثیر استرس تاریکی بیشتر به صورت کوتاه مدت و حاد آن صورت گرفته (۳۴) و مطالعات اندکی در ارتباط با استفاده از مدل طولانی مدت و مزمن در دسترس می‌باشد. در این زمینه، پژوهش‌ها بیانگر تاثیر پذیری بیشتر جنس ماده نسبت به جنس نر است (۳۵). در مجموع گرچه مطالعاتی در زمینه اثرات مصرف دخانیات بر سطح آنزیم‌ها انجام گرفته، اما بررسی‌های انجام شده به ویژه در حیوانات ماده علیرغم شیوع نوپدید مصرف دخانیات در میان زنان (۳۶)، بسیار محدود است. بر این مبنا و با توجه به تاثیر پذیری احتمالی بیشتر جنس ماده (۳۵) و نیز افزایش استفاده از قلیان در میان جوانان و به ویژه افراد مونث و همچنین کاهش ساعات حضور در معرض نور آفتاب و در واقع میل به خلوت گزینی در جوامع ماشینی و از طرفی کمبود مطالعات در زمینه تاثیر استرس تاریکی مزمن، و نیز با توجه به اینکه تغییرات سطح سرمی آنزیمهای آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز به عنوان مارکر بسیار مهمی از سطح سلامتی بسیاری از اندام‌های داخلی بدن از جمله مغز، قلب، عضلات، استخوان و سایر اندامها می‌باشد (۳۷)، پژوهش حاضر اثرات دود قلیان و استرس تاریکی بر سطح سرمی آنزیم های آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز را در موش های صحرایی ماده مورد بررسی قرار داده است. طبیعی است نتایج حاصل از این پژوهش می‌تواند با اضافه نمودن یافته‌ها به توده دانش پایه‌ای در ارتباط با بیماری‌ها، نقش مهمی در راستای اعمال تدابیر بهداشتی و پیشگیری از مصرف دخانیات و انتخاب شیوه زندگی مناسب‌تر به منظور جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های مرتبط داشته باشد.

مواد و روشها

حیوانات

در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی بالغ نژاد ویستار (Wistar) با وزن ۱۰±۱۹۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. نمونه‌ها در حیوان خانه و در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره نوری– تاریکی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین بررسی‌های بالینی لازم به منظور جستجوی علایم آسیب شناسی انجام پذیرفت. آب و غذای آماده موش تهیه شده در کارخانه دام پارس به صورت نامحدود در دسترس حیوانات قرار گرفت. در سرتاسر

Archive of SID
www.SID.ir

پژوهش، کلیه قوانین بین المللی حقوق نمونه‌ها بر اساس استانداردهای بین المللی رعایت شد (۳۸).

برنامه اجرایی و گروه بندی‌ها

موش‌ها به طور تصادفی در ۴ گروه ۷ سری شامل شاهد، دریافت کننده دود قلیان، تحت استرس تاریکی و دریافت کننده دود قلیان تقسیم بندی شدند. بر اساس تجربیات پیشین (۴۲-۳۹)، دستگاه ویژه‌ای جهت در معرض قرار دادن حیوانات با دود قلیان هگمتانه غیر معطر طراحی گردید. این دستگاه از بخش‌های مکنده هوا، سیلندر متراکم کننده دود در جعبه شیشه‌ای (آکواریوم شکل) و هود در بالای دستگاه جهت تهویه هوا تشکیل شده بود. ابتدا موش‌ها را وارد محفظه شیشه‌ای نموده، سپس تنباکو را روشن کرده و هم‌زمان عمل مکش شروع می‌گردید. بعد از اتمام تنباکو، مکش به صورت اتوماتیک قطع شده و دود متراکم به محفظه شیشه‌ای انتقال پیدا می‌کرد. این روند در مدت ۱۵ دقیقه صورت گرفت که طی یک دقیقه دود ایجاد شده و ۹ دقیقه حیوانات در معرض دود قرار گرفتند؛ سپس ۵ دقیقه استراحت لحاظ گردید. این روند در هر روز ۱۰ بار تکرار شد که حاصل آن ۹۰ دقیقه دریافت کردن دود قلیان برای حیوانات بود. آزمایشات به مدت ۷ هفته صورت گرفت. هم زمان، گروه شاهد در شرایط کاملا مشابه فیزیکی، اما در معرض هوای اتاق قرار می‌گرفتند. از طرفی استرس تاریکی به مدت روزانه ۵ ساعت از طریق قرار دادن نمونه‌های گروه‌های تجربی در محفظه تاریک اعمال گردید.

خونگیری و تهیه سرم

بعد از اتمام ۷ هفته، حیوانات مورد مطالعه توسط اتر تحت بیهوشی عمیق قرار گرفتند و آسان کشی شدند. سپس نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از قلب تهیه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری گردید. به منظور تهیه سرم، نمونه‌های خونی با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. در نهایت، میزان آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز سرم به روش اسپکتروفتومتری مورد اندازه گیری قرار گرفت.

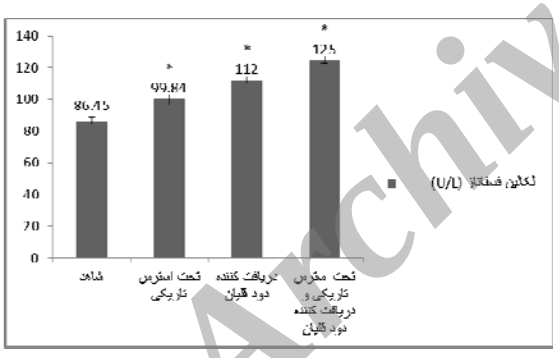
تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS۱۹ و روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل واقع شدند. در آنالیز واریانس، معنی‌داری اختلاف در سطح ۰/۰۵، میان گروه‌ها با استفاده از آزمون Games-Howell و Tukey تعیین گردید.

یافته‌ها

نمودار ۱ و ۲ بیانگر میزان سرمی آنزیم های کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز در موش‌های ماده مورد آزمایش است. تحلیل آماری نشان داد که سطح سرمی کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز در موش‌های دریافت کننده دود قلیان، تحت استرس تاریکی، تحت استرس تاریکی و دریافت کننده دود قلیان نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافته است (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$).

نمودار ۱: میزان سرمی آنزیم کراتین کیناز در موش‌های صحرایی ماده. داده‌ها به صورت "میانگین ± انحراف معیار" می‌باشند. *** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($p<۰/۰۰۱$)



نمودار ۲: میزان سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز در موش‌های صحرایی ماده. داده‌ها به صورت "میانگین ± انحراف معیار" می باشند. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($p<۰/۰۵$)

از طرفی، اختلاف میزان سرمی کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز در موش‌های تحت استرس تاریکی و دریافت کننده دود قلیان نسبت به گروه دریافت کننده دود قلیان یا گروه تحت استرس تاریکی معنی‌دار بود (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$). میزان کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز سرمی موش‌های دریافت کننده دود قلیان نسبت به گروه تحت استرس تاریکی نیز افزایش معنی‌داری نشان داد (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۵$).

Archive of SID

www.SID.ir

بحث

این تحقیق نشان داد که دود قلیان و استرس تاریکی در موش‌های صحرایی باعث افزایش میزان آنزیم آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز سرمی می‌شود. هم‌راستا با این یافته‌ها، تحقیقات نشانگر کاهش قابل توجه وزن کبد، آسیب کبدی و تغییرات سطح آنزیم‌های کبدی در موش‌های مواجهه شده با دود سیگار می‌باشند (۴۳). همچنین مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که مصرف دخانیات باعث افزایش ابتلا به بیماری-های قلبی و تغییر فعالیت آنزیم‌های قلبی می‌شود (۴۶-۴۴). در مقابل، برخی از تحقیقات بیانگر عدم تأثیر مصرف دخانیات بر فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز هستند (۴۷). نتایج برخی پژوهش‌ها حتی نشانگر سرعت بیشتر بهبودی در بیماران سیگاری مبتلا به سکته قلبی و پایین بودن درصد مرگ و میر میان آنها نسبت به افراد غیر سیگاری است (۴۹، ۴۸). از سویی نتایج این تحقیق منطبق با مطالعاتی است که نشان می‌دهند آنزیم‌هایی نظیر کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و گلوتامیک پیرورویک ترانس آمیناز در موش‌ها پس از استرس بی‌حرکتی به همراه سرما (۵۰)، استرس غوطه وری در آب (۵۱) و استرس بی‌حرکتی و انزوا (۵۲) افزایش می‌یابند. موافق با یافته‌های ما، تحقیقات نشان می‌دهند که محیط پرورش با طیف نور- تاریکی متفاوت، میزان آنزیم‌های بیوشیمیایی را تغییر می‌دهد (۵۳). همچنین، گزارشات بیانگر تغییر سطوح برخی آنزیم‌ها طی دوره‌های تاریکی یا روشنایی است (۵۴،۵۵)، اگرچه تحقیقات بسیار کم و متناقضی در این زمینه موجود است (۵۵). افزایش میزان فعالیت سرمی آنزیم‌های کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز متعاقب بی‌حرکتی و مصرف دود قلیان را می‌توان احتمالا به آسیب سلولی و یا افزایش نفوذ پذیری غشای سلولی و نشت آنزیم‌های سیتوپلاسمی به خون، نسبت داد. در واقع، دود قلیان و استرس می‌توانند باعث تولید انواع رادیکال‌های آزاد در بدن شوند و این رادیکال‌ها با پراکسید کردن اسیدهای چرب، می‌توانند غشاهای سلولی را تخریب کنند و سبب رهایش آنزیم‌ها در پلاسما گردند (۵۶). از سوی دیگر، به خوبی پذیرفته شده است که استرس، فعالیت دستگاه عصبی خود مختار را تحریک می‌کند (۵۷) و فعال سازی این دستگاه احتمالا در افزایش فعالیت آنزیم‌های پلاسمایی ناشی از استرس دخالت دارد (۵۱). همچنین افزایش بیشتر میزان سرمی کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز در موش‌های تحت استرس تاریکی دریافت کننده دود قلیان نسبت به گروه‌های تحت استرس تاریکی یا دریافت کننده دود قلیان، نشانگر اثر هم‌افزایی این دو شاخص بر سطح سرمی آنزیم کراتین کیناز و آلکالین فسفاتاز است.

در مجموع، نتایج این پژوهش بیانگر اثر هم‌افزایی مصرف دود قلیان و استرس تاریکی بر میزان آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز و کراتین کیناز سرمی می‌باشد. بر این مبنا، اثرات فیزیوپاتولوژیک این عوامل، به ویژه در خصوص قلب و کبد، بسیار قابل توجه است. با توجه به نتایج این پژوهش، انجام پژوهش‌های تکمیلی در زمینه مکانیسم مولکولی تاثیرگذاری این دو عامل همه گیر در جهان رو به پیشرفت کنونی (استرس تاریکی و کم تحرکی)، می‌تواند نتایج جدید و کامل‌تری را در راستای مسیرهای سلولی درگیر در این تغییرات مشاهده شده، فراهم آورد.

قدردانی و تشکر

این پژوهش با حمایت‌های معنوی و مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان به انجام رسیده است. بدین وسیله از کمک و مساعدت این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

REFERENCES

1. Anjum Q, Ahmed F, Ashfaq T. Shisha smoking-an imminent health hazard. J Pak Med Assoc 2007; 57: 430-31.
2. Chaouachi K. The medical consequences of narghile (hookah, shisha) use in the world. Rev Epidemiol Sante Publique 2007; 55: 165-70.
3. Bartal M. Health effects of tobacco use and exposure. Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56: 545-54.
4. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. Chem Res Toxicol 2001; 14: 767-90.
5. Sellers TA, Chen PL, Potter JD, Bailey-Wilson JE, Rothschild H, Elston RC. Segregation analysis of smoking-associated malignancies: evidence for Mendelian inheritance. Am J Med Genet 1994; 52: 308-14.
6. Van Deursen J, Ruitenbeek W, Heerschap A, Jap P, Ter Laak H, Wieringa B. Creatine kinase (CK) in skeletal muscle energy metabolism: a study of mouse mutants with graded reduction in muscle CK expression. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 9091-95.

Archive of SID

www.SID.ir

7. Kleiman NS, Lakkis N, Cannon CP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA, et al. Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1044-50.

8. Keshgegian AA, Feinberg NV. Serum creatine kinase MB isoenzyme in chronic muscle disease. Clin Chem 1984; 30: 575-78.

9. McBride PE. The health consequences of smoking. Cardiovascular diseases. Med Clin North Am 1992; 76: 333-53.

10. Sherman CB. Health effects of cigarette smoking. Clin Chest Med 1991; 12: 643-58.

11. Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. Hepatogastroenterology 1998; 45: 2328-32.

12. Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. Indian J Exp Biol 1999; 37: 1196-200.

13. Malamy MH, Horecker BL. Purification and crystallization of the alkaline phosphatase of Escherichia coli. Biochemistry 1964; 3: 1893-97.

14. Garen A, Levinthal C. A fine-structure genetic and chemical study of the enzyme alkaline phosphatase of *E. coli*. I. Purification and characterization of alkaline phosphatase. Biochim Biophys Acta 1960; 38: 470-83.

15. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. Clin Biochem Rev 2005; 26: 97-122.

16. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266-71.

17. Wannamethee SG, Shaper AG. Cigarette smoking and serum liver enzymes: the role of alcohol and inflammation. Ann Clin Biochem 2010; 47: 321-26.

18. Ramesh T, Sureka C, Bhuvana S, Hazeena Begum V. Sesbania grandiflora diminishes oxidative stress and ameliorates antioxidant capacity in liver and kidney of rats exposed to cigarette smoke. J Physiol Pharmacol 2010; 61: 467-76.

19. Frost-Pineda K, Liang Q, Liu J, Rimmer L, Jin Y, Feng S, et al. Biomarkers of potential harm among adult smokers and nonsmokers in the total exposure study. Nicotine Tob Res 2011; 13: 182-93.

20. Maslow WC, Muensch HA, Azama F, Schneider AS. Sensitive fluorometry of heat-stable alkaline phosphatase (Regan enzyme) activity in serum from smokers and nonsmokers. Clin Chem 1983; 29: 260-63.

21. Tonik SE, Ortmeyer AE, Shindelman JE, Sussman HH. Elevation of serum placental alkaline phosphatase levels in cigarette smokers. Int J Cancer 1983; 31: 51-53.

22. Ellard GA, Tucker DF, Pookim YL, Wang DY, Barlow RD, Stone RB. Serum placental-like alkaline phosphatase levels and nicotine intake in smokers. Br J Cancer 1988; 58: 219-21.

23. Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. J Bone Miner Res 2000; 15: 780-87.

24. Zapaterini JR, de Moura NA, Ribeiro DA, Rodrigues MA, Barbisan LF. Effects of cigarette smoke and ethanol intake on mouse oesophageal mucosa changes induced by dietary zinc deficiency and deoxycholic acid supplementation. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012; 111: 92-98.

25. McCue JM, Link KL, Eaton SS, Freed BM. Exposure to cigarette tar inhibits ribonucleotide reductase and blocks lymphocyte proliferation. J Immunol 2000; 165: 6771-75.

26. Nicod P, Winniford MD, Campbell WB, Rehr RB, Firth BG, Hillis LD. Alterations in coronary blood flow induced by cigarette smoking: lack of relation to plasma arginine vasopressin concentrations. Am J Cardiol 1989; 54: 667-68.

27. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer 2004; 45: 3-9.

28. Adachi S, Kawamura K, Takemoto K. Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress. Cancer Res 1993; 53: 4153-55.

29. Justice A. Review of the effects of stress on cancer in laboratory animals: importance of time of stress application and type of tumor. Psychol Bull 1985; 98: 108-38.

30. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. Brain Behav Immun 2003; 17: 27-36.

Archive of SID

www.SID.ir

31. Kokoshchuk HI, Kushnir IH. Effect of constant darkness on circadian rhythm of the kidney excretory function in white rats. Fiziol Zh 2005; 51: 84-87.

32. Bubak-Satora M, Skowron-Cendrzak A, Kubera M, Holán V. Protective effect of lithium on the stress-induced depression of cell-mediated immunity in mice. Int J Immunopharmacol 1994; 16: 233-37.

33. Guerlotté J, Voisin P, Bernard M, Brisson P, Falcón J, Blasquez JL, et al. Long-term effects of constant light or darkness on chicken pineal hydroxyindole-O-methyltransferase expression: biochemical and cellular aspects. Cell Mol Neurobiol 1992; 12: 177-84.

34. Kokoshchuk HI, Kushnir IH. Effect of hydrocortison on the circadian rhythm of the kidney excretory function during long-term darkness. Fiziol Zh 2006; 52: 47-50.

35. Anishchenko TG, Golovacheva II, Pronina SV, Shorina LN. Sexual dimorphism in reactions to stress during regular and altered photoperiods. Biull Eksp Biol Med 1988; 106: 21-23.

36. Kandela P. Signs of trouble for hubble-bubble. Lancet 1997; 349: 1460.

37. Kumar GN, Lakshmy S, Srikumar K. Negative modulation of alkaline phosphatase and creatine kinase by homobrassinolide. Int J Drug Deliv 2011; 2:258-64.

38. National Research Council (U.S.) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research (U.S.). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

39. Rajpurkar A, Li H, Dhabuwala CB. Morphometric analysis of rat testis following chronic exposure to cigarette smoke. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2000; 19: 363-68.

40. Rajpurkar A, Jiang Y, Dhabuwala CB, Dunbar JC, Li H. Cigarette smoking induces apoptosis in rat testis. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002; 21: 243-48.

41. Güven MC, Can B, Ergün A, Saran Y, Aydos K. Ultrastructural effects of cigarette smoke on rat testis. Eur Urol 1999; 36: 645-49.

42. Ahmadnia H, Ghanbari M, Moradi MR, Khaje-Dalouee M. Effect of cigarette smoke on spermatogenesis in rats. Urol J 2007; 4: 159-63.

43. Watanabe K, Eto K, Furuno K, Mori T, Kawasaki H, Gomita Y. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and liver function tests in rats. Acta Med Okayama 1995; 49: 271-74.

44. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. Circulation 1992; 86: 1664-49.

45. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. Hypertension 1999; 33: 586-90.

46. Ruiz-Bailén M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, Torres-Ruiz JM, Alvarez-Bueno M, Gómez Jiménez FJ, et al. Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. Chest 2004; 125: 831-40.

47. Ferreira R. The paradox of tobacco. Smokers have a better post-infarct prognosis. Rev Port Cardiol 1998; 17: 855-56.

48. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxic beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1222-29.

49. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Circulation 1993; 87: 53-58.

50. Meltzer HY. Plasma creatine phosphokinase activity, hypothermia, and stress. Am J Physiol 1971; 221: 896-901.

51. Arakawa H, Kodama H, Matsuoka N, Yamaguchi I. Stress increases plasma enzyme activity in rats: differential effects of adrenergic and cholinergic blockades. J Pharmacol Exp Ther 1997; 280: 1296-303.

52. Apple JK, Minton JE, Parsons KM, Unruh JA. Influence of repeated restraint and isolation stress and electrolyte administration on pituitary-adrenal secretions, electrolytes, and other blood constituents of sheep. J Anim Sci 1993; 71: 71-77.

53. Darrow RA, Darrow RM, Organisciak DT. Biochemical characterization of cell specific enzymes in light-exposed rat retinas: oxidative loss of all-trans retinol dehydrogenase activity. Curr Eye Res 1997; 16: 144-51.

Archive of SID

www.SID.ir

54. Fuentes JM, Pascual MR, Salido G, Soler G, Madrid JA. Oscillations in rat liver cytosolic enzyme activities of the urea cycle. Arch Int Physiol Biochim Biophys 1994; 102: 237-41.

55. Chanut E, Nguyen-Legros J, Labarthe B, Trouvin JH, Versaux-Botteri C. Serotonin synthesis and its light-dark variation in the rat retina. J Neurochem 2002; 83: 863-69.

56. Banerjee KK, Marimuthu P, Sarkar A, Chaudhuri RN. Influence of cigarette smoking on Vitamin C, glutathione and lipid peroxidation status. Indian J Public Health 1998; 42: 20-23.

57. Folkow B. Physiological aspects of the "defence" and "defeat" reactions. Acta Physiol Scand 1997; 640: S34-37.

Archive of SID

www.SID.ir