

The Effect of Resistance Training Along with Hawthorn Supplementation on Some Indices of Oxidative Stress in Alzheimer's Male Rats

Samaneh Paknia¹, Mohammad Ali Samvati Sharif², Dr Ali Heidarianpour³

1. Department of Sports Physiology, Faculty of Humanities, University College of Omran_Toseeh, Hamedan, Iran.
E-mail: samaneh.paknia@yahoo.com
2. Corresponding Author, Department of Sports Physiology, Faculty of Humanities, University College of Omran_Toseeh, Hamedan, Iran. E-mail: Researcher@atr.ac.ir
3. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran.
E-mail: a.heidarianpour@basu.ac.ir

Article Info

Article type:

Research

Article history:

Received:

29 August 2021

Received in revised form:

3 December 2022

Accepted:

3 December 2022

Published online:

21 December 2022

Keywords:

Alzheimer's rats,

resistance exercise,

hawthorn supplement,

serum oxidative stress

indicators

ABSTRACT

Introduction: Background and purpose: Alzheimer's disease has an increasing prevalence. Amyloid-beta deposition and neurotoxicity play an effective role in Alzheimer's disease. Oxidative stress is thought to play a major role in pathogenesis, leading to the production of reactive oxygen species and causing damage to macromolecules in target cells. The present study was conducted to investigate the effect of twelve weeks of resistance training along with hawthorn supplementation on some oxidative stress indicators in the serum of Alzheimer's male rats.

Methods: In this experimental study, 30 male Wistar rats were randomly divided into five groups of six. Healthy control, Alzheimer's control, Alzheimer's disease under resistance training, Alzheimer's disease under resistance training with hawthorn supplement consumption, and Alzheimer's disease with hawthorn supplement consumption were divided. Resistance training was for 12 weeks and 5 days a week in the form of climbing a one-meter long ladder with weights attached to the rats' tails. The weight attached to the tail of each animal reached 50-60% in the first week and 140-150% of the mice's weight in the last weeks. The group receiving the supplement received the mixture of hawthorn powder with the standard food of mice at a ratio of 6.25% of hawthorn powder. 24 hours after the last training and supplementation intervention, the rats were unconscious and serum levels of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, total antioxidant capacity and malondialdehyde were determined by ELISA method.

Results: Resistance training, especially when taking hawthorn supplements, led to a significant increase ($P = 0.002$) in the serum level of glutathione peroxidase compared to other groups. However, there was no significant change in the serum level of superoxide dismutase enzyme, total antioxidant capacity and lipid peroxidation in the experimental and control groups.

Conclusion: Exercises lead to the reduction of beta amyloids in Alzheimer's disease, but exercise can also lead to oxidative stress and the subsequent production of lipid peroxidation by increasing the production of oxidative species (ROS) and RNS, which can be a therapeutic supplement. It reduces oxidative stress and lipid peroxidation, although this depends on the type, intensity and period of activity.

Cite this article: Paknia S., Samvati Sharif MA., & Heidarianpour A. The effect of resistance training along with hawthorn supplementation on some indices of oxidative stress in Alzheimer's male rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2022; 14 (3): 81-94. DOI: <https://doi.org/10.22059/jsb.2022.347813.1550>



Extended Abstract

Introduction

Studies have shown that exercise has a different effect on the production of free radicals and oxidative stress damage. Also, most studies have reported the reduction of oxidative stress and its damage following the use of natural plants. Therefore, The aim of this study was to investigate the effects of resistance training and natural antioxidants (Hawthorn) on Oxidative stress indicators in Alzheimer's male rats.

Methods

For this purpose, Thirty male Wistar rats were randomly divided into five groups of six : (i) Healthy Control, (ii)

Alzheimer's control, (iii) Alzheimer's + Resistance training, (iv) Alzheimer's + Hawthorn , and (v) Alzheimer's + Resistance training + Hawthorn.

Climbing with a weight from a ladder one meter long with 26 steps and an angle of 85 degrees to the ground for a period of 5 days/week for 12 consecutive weeks was considered as the resistance training model in our study. To feed the hawthorn branch, to the rats receiving the supplement, (for a period of 12 weeks), the hawthorn branch after separation from the stem and leaves of this plant, with a special device for spice mill, mill and then its powder in a ratio of 6.25% with powdered food Standard rats were mixed. The mixture was then made into a dough and molded into a pastry mold and dried by a pastry mold.

Table 1.

Groups	Superoxide dismutase (U/ml)		Glutathione peroxidase (nmol/ml)		Total antioxidant capacity (mmol/ml)		Malon Di Alde (nmol/min/ml)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	Healthy control	108.03	14.97	0.46	0.38	0.83	0.04	0.07
Alzheimer's control	126.1	15.01	0.40	0.03	0.92	0.12	0.07	0.0002
Alzheimer's+hawthorn	63.52	12.27	0.64	0.15	1.06	0.30	0.07	0.0004
Alzheimer's+resistance	52.28	12.19	0.57	0.07	1.16	0.09	0.07	0.0001
Alzheimer's+resistance+hawthorn	47.14	11.22	0.55	0.11	1.15	0.37	0.07	0.0008

Results

One day after the end of the training protocol, blood samples were taken from the inferior vein of rats to evaluate the indicators (superoxide dismutase enzyme, glutathione peroxidase, total antioxidant capacity and malondialdehyde). Data were analyzed using SPSS software version 22 and one-way ANOVA test and then Tukey post hoc test with a significance level of $p \leq 0.05$. The results showed that, There was a significant increase in the serum level of glutathione peroxidase enzyme compared to other groups ($P=0.002$). However, there was no significant change in the serum level of superoxide dismutase enzyme ($P = 0.129$), total antioxidant capacity ($P = 0.156$) and malondialdehyde ($P = 0.498$) in the control and experimental groups in the Alzheimer's rats.

Conclusion

Therefore, it may propose a potential role of resistance training and natural antioxidants as an adjuvant therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's complications.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: The present study was Conducted following ethical principles.

Funding: The research was done without using financial resources.

Authors' contribution: every author contributes to the research equally.

Conflict of interest: No conflict of interest is declared.

Acknowledgments: Thanks to the management of animal model exercise physiology laboratory of Bo Ali Sina University and Mrs. Leila Vasali Akbarpour.



اثر تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل زالاک بر برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو موش‌های نر آلزایمری

سمانه پاک‌نیا^۱، محمدعلی سمواتی شریف^۲، علی حیدریان پور^۳

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، مؤسسه آموزش عالی عمران و توسعه، همدان، ایران. رایانامه: samaneh.paknia@yahoo.com

۲. نویسنده مسؤل، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، مؤسسه آموزش عالی عمران و توسعه، همدان، ایران. رایانامه: Researcher@atr.ac.ir

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران. رایانامه: a.heidarianpour@basu.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: بیماری آلزایمر شیوع روزافزونی دارد. رسوب آمیلوئید بتا و سمیت عصبی نقش مؤثری را در بیماری آلزایمر ایفا می‌کند. تصور می‌شود که استرس اکسیداتیو نقش اصلی را در بیماری‌زایی دارد که به تولید گونه‌های اکسیژن فعال و ایجاد آسیب‌هایی به ماکرومولکول‌ها در سلول‌های هدف منجر می‌شود. تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل زالاک بر برخی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم موش‌های نر آلزایمری انجام گرفت.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۷	روش پژوهش: در این پژوهش تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به شکل تصادفی در پنج گروه شش‌تایی؛ کنترل سالم، کنترل آلزایمری، آلزایمری تحت تمرین مقاومتی، آلزایمری تحت تمرین مقاومتی همراه با مصرف مکمل زالاک و آلزایمری به همراه مصرف مکمل زالاک تقسیم شدند. تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته و به صورت بالا رفتن از نردبانی به طول یک متر، همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها بود. وزن متصل به دم هر حیوان در هفته اول ۵۰ تا ۶۰ درصد و در هفته‌های پایانی به ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن موش‌ها رسید. گروه دریافت مکمل، مخلوط پودر زالاک را با غذای استاندارد موش‌ها به نسبت ۲۵/۶ درصد پودر زالاک دریافت کردند. ۲۴ ساعت پس از آخرین مداخله تمرین و مکمل، موش‌ها بی‌هوش شدند و سطوح سرمی سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مالون دی‌آلدئید به روش الیزا تعیین شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۹/۱۲	یافته‌ها: تمرین مقاومتی به‌ویژه در زمان مصرف مکمل زالاک، به افزایش معنادار ($P = 0.002$) سطح سرمی گلوکاتایون پراکسیداز در مقایسه با گروه‌های دیگر منجر شد. اما تغییر معناداری در سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و پراکسیداسیون لیپیدی در گروه‌های تجربی و کنترل دیده نشد.
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۱۲	نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی به کاهش بتا آمیلوئیدها در بیماری آلزایمر منجر می‌شود، اما فعالیت ورزشی نیز می‌تواند از طریق افزایش تولید گونه‌های اکسایشی (ROS و RNS) به ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید بعدی پراکسیداسیون لیپیدی هم منجر شود که مکمل درمانی می‌تواند این استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش دهد، البته این اتفاق به نوع، شدت و دوره فعالیت بستگی دارد.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۹/۳۰	
کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو سرمی، مکمل زالاک، موش‌های آلزایمری	

استناد: پاک‌نیا، سمانه؛ سمواتی شریف، محمدعلی؛ و حیدریان پور، علی. اثر تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل زالاک بر برخی شاخص‌های استرس اکسیداتیو

موش‌های نر آلزایمری. نشریه علوم زیستی ورزشی. ۱۴۰۱؛ ۱۴(۳): ۹۴-۸۱.

DOI: <https://doi.org/10.22059/jsb.2022.347813.1550>



مقدمه

بیماری آلزایمر از مهم‌ترین دلایل ایجاد دمانس (شرایطی که در آن توانایی تفکر، درک کردن و به یاد آوردن کاهش یافته است) است. بیماری آلزایمر مشکل بزرگ برای سلامت جامعه محسوب می‌شود که بر روابط بین فردی و اجتماعی نیز اثر دارد (۱). این بیماری مهم‌ترین بیماری تحلیلی‌برنده مغز است که در هر دو جنس به یک نسبت دیده می‌شود، ویژگی‌های نوروپاتولوژیکی و بالینی بیماری آلزایمر شامل پلاک‌های آمیلوئید بتا^۲، کلافه‌های ماریچی و از دست دادن سلول عصبی است (۱). براساس طبقه‌بندی ریخت‌شناسی دو نوع پلاک آمیلوئیدی وجود دارد: پلاک‌های هسته-متراکم^۳ و پلاک‌های پراکنده^۴ (۲). از مهم‌ترین پروتئین‌هایی که در ایجاد آلزایمر نقش دارد، پروتئین پیش ساز آمیلوئید است (۳). تجمع و رسوب پروتئین آمیلوئید بتا در پلاک‌های آمیلوئیدی خارج‌سلولی و هیپرفسفریله شدن پروتئین تاو^۵ در داخل نورون‌ها به‌ویژه در نواحی دخیل در یادگیری و حافظه مانند هیپوکمپ از عوامل اصلی تخریب نورونی و بروز بیماری آلزایمر شناخته می‌شوند (۴). علاوه بر این دو عامل اصلی فاکتورهای پاتوفیزیولوژیکی دیگری همانند اختلال عملکردی میتوکندری، التهاب، تخریب اکسایشی، اختلال چرخه سلولی و اختلال در انتقال سلولی هم در شروع بیماری و هم در پیشرفت بیماری مؤثرند (۵). استرس اکسیداتیو که ناشی از برهم خوردن تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن^۶ و خنثی شدن آنها توسط آنزیم‌های پاداکسایشی است، از جمله سازوکارهای مهم در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر است (۴، ۶). در شرایط طبیعی، ترکیبات پاداکساینده مانند گلوتاتیون^۷، کاروتنوئیدها^۸ و ویتامین E و نیز پاداکساینده‌های آنزیمی مانند آنزیم سوپراکسید دیسموتاز^۹، آنزیم کاتالاز^{۱۰} و آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز^{۱۱} میزان رادیکال‌های آزاد موجود در سلول را کنترل می‌کنند و مانع آسیب به ساختارهای سلولی می‌شوند (۷).

با بررسی‌های انجام‌گرفته روی نقش استرس اکسیداتیو در شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر، استفاده از ترکیبات دارای خواص پاداکساینده و حفاظت نورونی جهت پیشگیری یا درمان مورد توجه قرار گرفته است. همچنین با توجه به نتایج نامیدکننده درمان‌های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمری، مطالعات بیشتری در جهت یافتن درمان‌های بی‌خطرتر و مؤثرتر لازم است (۸). امروزه استفاده از داروهایی با منشأ گیاهی، که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بیشتر با عوارض جانبی کمتر، اهمیت بالینی زیادی در درمان این بیماری پیدا کرده است (۹). در تحقیق کیو چانج^{۱۲} و همکاران (۲۰۰۲)، زالزالک از جمله ترکیبات گیاهی است که امروزه در پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر کاربرد دارد، پیشینه این گیاه در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی-عروقی بوده و در اروپا و چین کاربرد درمانی دارد. در بین ترکیبات شیمیایی مختلفی که در میوه، برگ و گل‌های زالزالک وجود دارد، ساختارهای فلاونوئید و الیگومریک پلی‌سیانید از ترکیبات مهم زیست‌شیمیایی آن هستند (۱۰). تیمار با عصاره زالزالک که غنی از ترکیبات فلاونوئیدی است، سبب بهبود یادگیری و حافظه می‌شود (۱۱). احمدی کاکاوندی و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند، که تمرین مقاومتی فزاینده، موجب کاهش غلظت مالون دی‌آلدئید و افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز می‌شود که عامل مهمی در کاهش روند پیری است. به نظر می‌رسد که تمرینات مقاومتی منظم موجب تعادل سیستم اکسیدانی و بالا بردن توانایی سیستم آنتی‌اکسیدانی در بدن می‌شود و می‌تواند در پیشگیری از آسیب‌های جدی ناشی از استرس اکسیداتیو به‌خصوص در سنین پیری نقش به‌سزایی داشته باشد (۱۲). عقیده بر این است که تمرین مقاومتی موجب سازگاری‌های عصبی و ساختاری می‌شود که با تغییرات در الگوی فراخوانی تارهای عصبی-عضلانی، اندازه تار

1. Alzheimer's disease (AD)

2. Amyloid beta plaques (AB)

3. Dense-core plaques

4. Diffuse plaques

5. Tau Proteins.

6. Reactive oxygen species (ROS)

7. Glutathione (GSH)

8. Carotenoids

9. Superoxide dismutase (SOD)

10. Catalase (CAT).

11. Glutathione peroxidase (GPX)

12. Qi Chang

عضلانی (هیپرتروفی) و کارکرد عضله (قدرت و توان عضله) همراه است (۱۳). به‌نظر می‌رسد فعالیت بدنی، عامل پیشگیری‌کننده بیماری‌های عصبی باشد. با توجه به تأثیرات مفید ورزش در بهبود بیماری آلزایمر و افزایش سطح یادگیری و حافظه، و از سویی اثر تیمار با عصاره زالزالک در درمان این بیماری در نمونه‌های انسانی و حیوانی در مطالعات گذشته، در این مقاله سعی داریم تأثیر تمرینات مقاومتی همزمان با مصرف مکمل زالزالک را روی موش‌های نر آلزایمری و تغییرات سطوح فاکتورهای التهابی موجود در سرم را بررسی کنیم.

روش‌شناسی پژوهش

طرح پژوهش و شرکت‌کنندگان

ابزار

تحقیق حاضر از نوع تجربی است. در این پژوهش تلاش شد با مداخله متغیر مستقل (تعامل تمرینات مقاومتی و مکمل زالزالک) تغییرات در سطوح متغیرهای وابسته (ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز و مالون دی‌آلدهید) در موش‌های نر نژاد صحرائی آلزایمری مشاهده و بررسی شود. ۳۰ سر موش با میانگین سنی ۴ تا ۵ هفته در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم که تمامی حیوانات در طی دوره تحقیق در محیطی با دمای ۲۰-۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ - ۵۵ درصد، نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص نگهداری می‌شدند. موش‌ها از آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم پزشکی همدان تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی به‌صورت تصادفی به پنج گروه شش‌تایی؛ کنترل سالم، کنترل آلزایمری، آلزایمری و تمرین مقاومتی، آلزایمری همراه با تمرین مقاومتی و مصرف مکمل زالزالک و آلزایمری همراه با مصرف مکمل زالزالک تقسیم شدند. تمامی آزمایش‌ها مطابق با قوانین بین‌المللی نگهداری شدند و مراقبت از حیوانات و با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه بوعلی سینا همدان انجام گرفت.

روند اجرای تحقیق

تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته، و ۵ روز در هفته و به‌صورت بالا رفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها، از پلکانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، صورت گرفت. وزنه متصل به دم هر حیوان در هفته‌های اول و دوم ۵۰ تا ۶۰ درصد، هفته‌های سوم تا پنجم ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته‌های ششم تا هشتم ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته‌های نهم و دهم ۱۲۰ تا ۱۳۰ درصد و هفته‌های یازدهم و دوازدهم ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن آنها بود. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری بود، استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه در نظر گرفته شده بود (جدول ۱) (۱۳).

جدول ۱. پروتکل تمرین مقاومتی (۱۳)

هفته	شدت تمرین (درصد نسبت به وزن بدن)	استراحت بین هر تکرار (ثانیه)	استراحت بین هر ست (ثانیه)
اول	۵۰	۳۰	۱۲۰
دوم	۶۰	۳۰	۱۲۰
سوم	۷۰	۳۰	۱۲۰
چهارم	۸۰	۳۰	۱۲۰
پنجم	۹۰	۳۰	۱۲۰
ششم	۱۰۰	۳۰	۱۲۰
هفتم	۱۰۵	۳۰	۱۲۰
هشتم	۱۱۰	۳۰	۱۲۰
نهم	۱۲۰	۵۰	۱۴۰
دهم	۱۳۰	۵۰	۱۴۰
یازدهم	۱۴۰	۶۰	۱۵۰
دوازدهم	۱۵۰	۶۰	۱۵۰

روش تهیه مکمل زالزالک بدین شکل بود که پس از جدا کردن سرشاخه‌های گیاه، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه، آسیاب شد و سپس پودر آن به نسبت ۶/۲۵ درصد با غذای پودر شده استاندارد موش‌ها مخلوط شد. پس از آن، مخلوط به صورت خمیر درآمد و به وسیله قالب خامه‌زنی قنادی، به صورت پلیت، قالب زده و خشک شد. سپس به صورت غذای روزانه در اختیار موش‌ها قرار گرفت (۱۴).

برای القای آلزایمر، تری‌متیل‌تین کلراید^۱ با دوز ۸ میلی‌گرم / کیلوگرم با نرمالین‌سالین (به‌عنوان حلال) به مقدار یک میلی‌لیتر / کیلوگرم به روش درون‌صفاقی به موش‌ها تزریق شد. TMT یک ترکیب آلی با تأثیرات نوروتوکسیک قوی است که با تخریب نورونی در مناطق انتخابی از مغز شامل سیستم لیمبیک و به‌ویژه هیپوکامپ شناخته می‌شود. انسان‌هایی که به‌طور تصادفی در معرض TMT قرار می‌گیرند، دچار سندرومی با مشخصات تشنج، سرگیجه، کاهش حافظه و پرخاشگری می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که TMT غلظت میانجی‌های عصبی دخیل در حافظه مانند استیل‌کولین و گلوتامات را تغییر می‌دهد. علاوه بر این، تحقیقات انجام‌گرفته در مورد تحلیل عصبی ناشی از TMT، نشان داده‌اند که مسمومیت با آن سبب کاهش بیان فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی و از جمله هیپوکامپ می‌شود (۱۵).

یک روز پس از پایان پروتکل تمرینی و مکمل دهی، رت‌ها توسط پنتو باربیتال سدیم (۵۰-۶۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. برای اندازه گرفتن سطوح سرمی پارامترهای بیوشیمیایی، خون از ورید اجوف تحتانی موش‌ها جمع‌آوری شد، سپس سرم توسط سانتریفیوژ جدا شد. سرم‌ها درون میکروتیوب ریخته شده و تا پایان کار در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد حفظ شدند.

^۱ Trimethyltin chloride (TMT)

^۲ Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

روش آماری

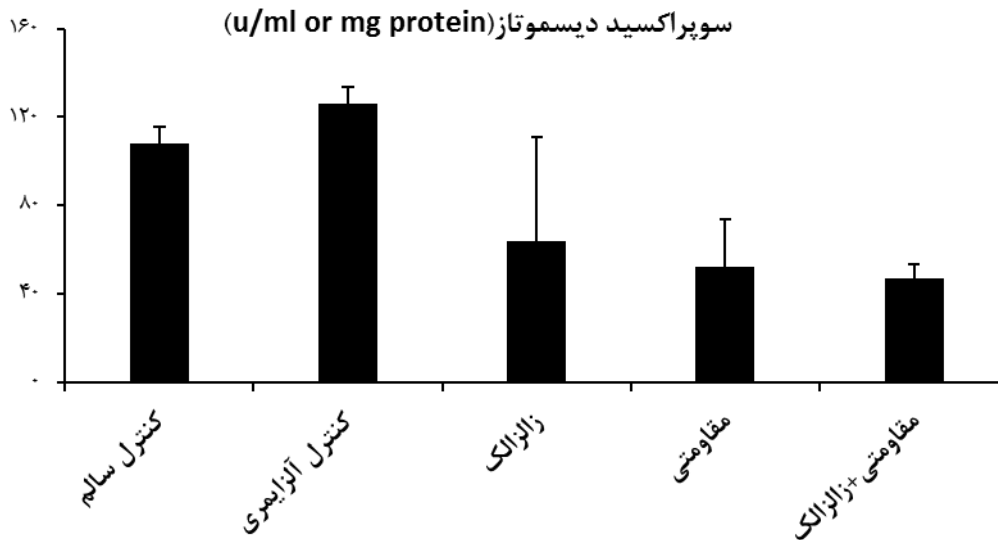
فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مالون دی‌آلدهید با استفاده از کیت‌های تجاری (شرکت نوند سلامت ایران) با توجه به دستورالعمل سازنده برآورد شد. داده‌ها پس از ورود به نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند؛ به این ترتیب که پس از تأیید پارامتریک بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک، از آزمون آنوا یکطرفه و تست تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل داده‌های آزمون‌های بیوشیمیایی و رخداد رفتار موردنظر در گروه‌ها استفاده شد و تمام نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شد. در تمام یافته‌ها $P < 0/05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

براساس نتایج پژوهش حاضر، تمرینات مقاومتی به‌ویژه در زمان مصرف مکمل زالزالک، به افزایش معنادار سطح سرمی آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز در مقایسه با گروه‌های دیگر منجر شد ($P=0/002$)، اما تغییر معناداری در سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ($0/129$)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام ($P=0/156$) و مالون دی‌آلدهید ($P=0/498$) در گروه‌های کنترل و تجربی مشاهده نشد (جدول ۲).

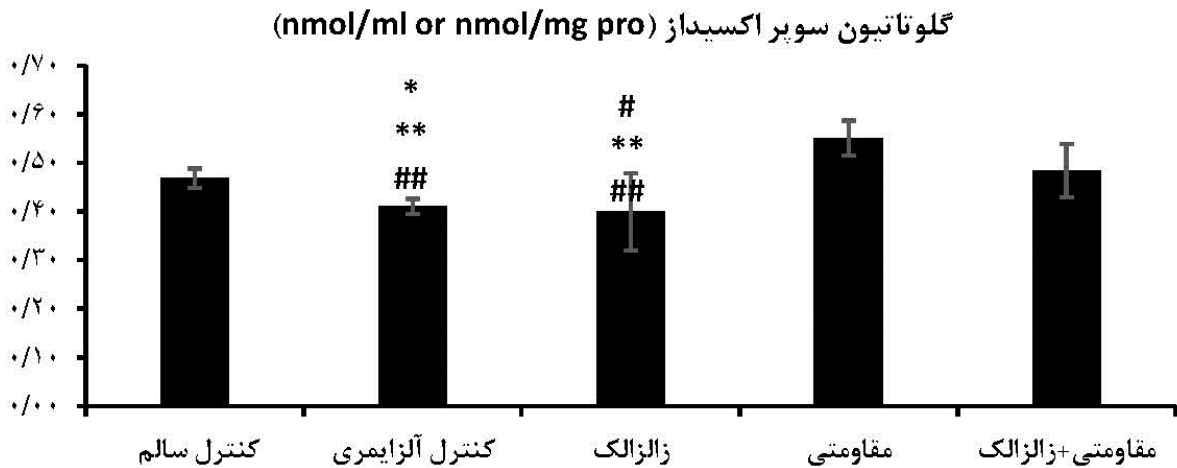
جدول ۲. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های استرس اکسیداتیو سرمی به تفکیک گروه‌ها و مراحل آزمایش

مالون دی‌آلدهید		ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام		آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز		آنزیم سوپراکسید دیسموتاز		گروه‌ها
(nmol.min.ml)		(mmol.ml)		(nmol.ml)		(U.ml)		
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
۰/۰۷	۰/۰۰۰۲	۰/۸۳	۰/۰۴	۰/۴۶	۰/۳۸	۱۰۸/۰۳	۱۴/۹۷	کنترل سالم
۰/۰۷	۰/۰۰۰۲	۰/۹۲	۰/۱۲	۰/۴۰	۰/۰۳	۱۲۶/۱	۱۵/۰۱	کنترل آلزایمری
۰/۰۷	۰/۰۰۰۴	۱/۰۶	۰/۳۰	۰/۶۴	۰/۱۵	۶۳/۵۲	۱۲/۲۷	آلزایمری + زالزالک
۰/۰۷	۰/۰۰۰۱	۱/۱۶	۰/۰۹	۰/۵۷	۰/۰۷	۵۲/۲۸	۱۲/۱۹	آلزایمری + مقاومتی
۰/۰۷	۰/۰۰۰۸	۱/۱۵	۰/۳۷	۰/۵۵	۰/۱۱	۴۷/۱۴	۱۱/۲۲	آلزایمری + مقاومتی + زالزالک



نمودار ۱. مقایسه میانگین و خطای استاندارد میانگین سوپراکسید دیسموتاز در گروه‌های کنترل و تجربی

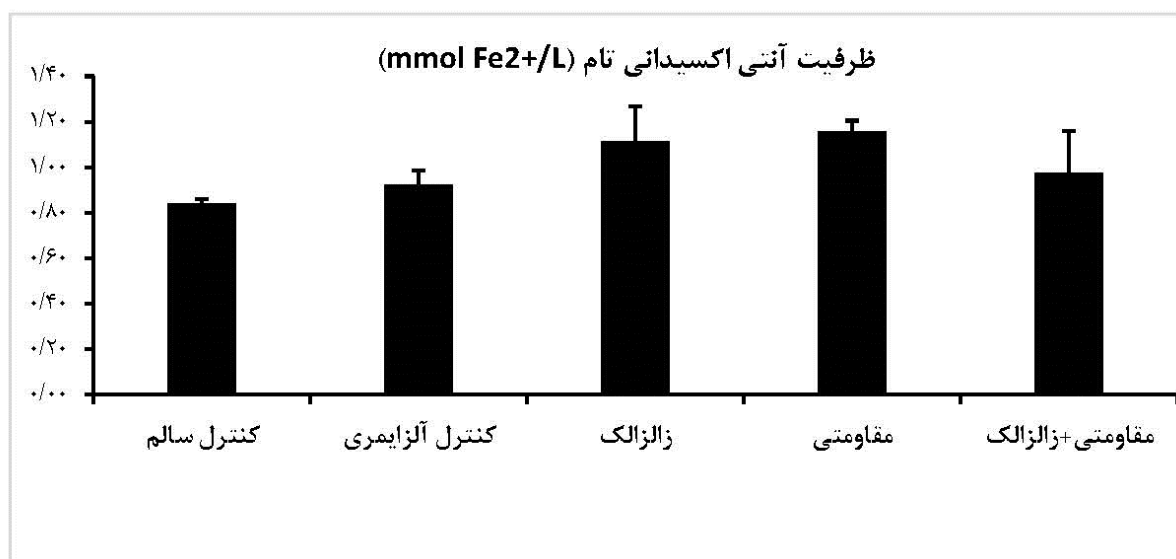
اختلاف معناداری در محتوای سرمی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز گروه کنترل، نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/129$). میزان افزایشی در محتوای سرمی سوپراکسید دیسموتاز گروه کنترل آلزایمری مشاهده شد، اما از نظر آماری معنادار نبود (نمودار ۱).



نمودار ۲. مقایسه میانگین و خطای استاندارد میانگین گلوکوتایون پراکسیداز در گروه‌های کنترل و تجربی

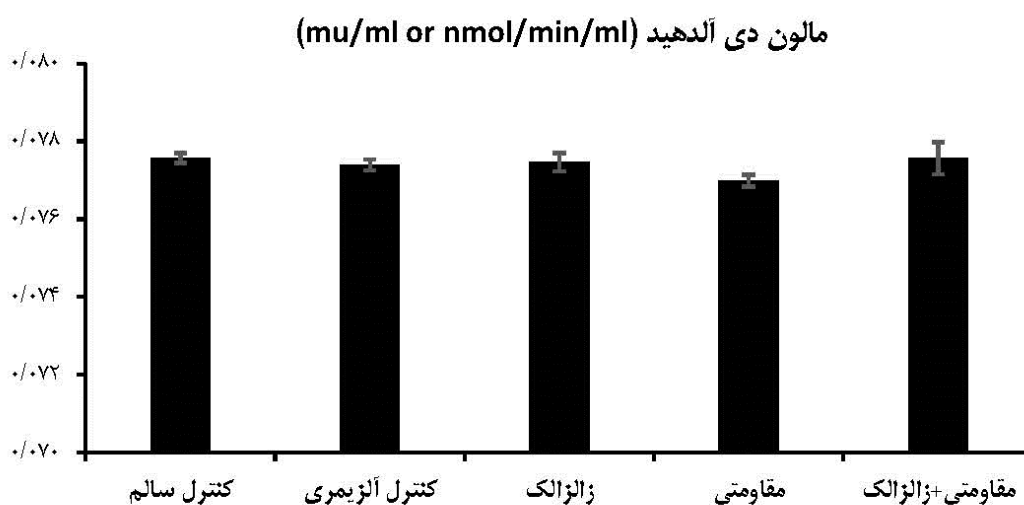
***: افزایش معناداری در غلظت پلاسمایی گلوکوتایون پراکسیداز گروه ترکیبی نسبت به گروه کنترل آلزایمری ($P=0/031$) و گروه زالزالک ($P=0/021$) دیده شد (نمودار ۲).

###: افزایش معناداری در غلظت پلاسمایی گلوکوتایون پراکسیداز گروه ترکیبی+ زالزالک نسبت به گروه کنترل آلزایمری ($P=0/034$) و گروه زالزالک ($P=0/023$) دیده شد (نمودار ۲).



نمودار ۳. مقایسه میانگین و خطای استاندارد میانگین ظرفیت آهنی اکسیدانی تام در گروه‌های کنترل و تجربی

اختلاف معناداری در محتوای سرمی ظرفیت آهنی اکسیدانی تام گروه کنترل، نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده نشد ($P = 0/156$) (نمودار ۳).



نمودار ۴. مقایسه میانگین و خطای استاندارد میانگین مالون دی آلدئید در گروه‌های کنترل و تجربی

اختلاف معناداری در محتوای سرمی مالون دی آلدئید گروه کنترل، نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده نشد ($P = 0/498$). البته کاهش در محتوای سرمی مالون دی آلدئید تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده شد، اما از نظر آماری معنادار نبود (نمودار ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

در این تحقیق اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل زالزالک بر برخی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم موش‌های نر آلزایمری بررسی شد. تجزیه و تحلیل نتایج حاکی از آن است که تمرین مقاومتی به‌ویژه در زمان مصرف مکمل زالزالک، به افزایش معنادار سطح سرمی آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز در مقایسه با گروه‌های دیگر منجر شد ($P=0/002$). اما تغییر معناداری در سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ($P=0/129$)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام ($P=0/156$) و مالون دی‌آلدهید ($P=0/498$) در گروه‌های کنترل و تجربی مشاهده نشد.

در پژوهشی قاسم‌نیا و همکاران (۱۳۹۸) دریافتند، موش صحرایی نر ویستاری که تحت تمرین هوازی فزاینده روی تردمیل به مدت ۸ هفته به همراه مصرف مکمل روی قرار گرفته بودند، تفاوت معناداری در میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز عضله اسکلتی آنها مشاهده نشد (۱۶).

در حالی که در پژوهش نامنی و همکارش (۱۴۰۰) در موش‌ها که به شکل تصادفی در چهار گروه (کنترل، عصاره هیدروآتانولی پوست میوه انار، تمرین تناوبی شدید و عصاره هیدروآتانولی پوست میوه انار+ تمرین تناوبی شدید) قرار گرفته بودند، مشاهده شد که در گروه عصاره هیدروآتانولی پوست میوه انار+ تمرین تناوبی شدید، آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز افزایش معنادار و پروتئین واکنشی C کاهش داشته است (۱۷).

بر اساس نتایج، افزایش در سطوح سرمی سوپراکسید دیسموتاز در اثر انجام تمرین هوازی و مصرف مکمل‌ها و گیاهان دارویی در حیوان وجود دارد، اما ممکن است در نتایج آماری اختلاف معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشده باشد.

نتایج پژوهش قابضی و همکاران (۱۴۰۰) نشان داد موش‌های صحرایی ماده فاقد تخمدان که در طول ۸ هفته تمرین استقامتی همراه با مصرف روزانه ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کروسین که به صورت درون‌صفافی مکمل دهی شدند، با افزایش سطوح سرمی کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز همراه بودند که این نتیجه می‌توانست از فشار اکسایشی محافظت کند (۱۸).

محمدی و همکارش (۱۳۹۹) دریافتند موش‌های دیابتی و موش‌های سالم که تحت ۸ هفته تمرینات استقامتی فزاینده قرار گرفته بودند، نسبت به موش‌های دیابتی که تمرین نمی‌کردند (کنترل دیابتی)، سطوح آنتی‌اکسیدانی تام، کاتالاز و گلوکاتایون سرمی افزایش معناداری داشت، اما مقادیر گلوکاتایون پراکسیداز معنادار نبود (۱۹).

در پژوهش وصالی و همکاران (۱۳۹۵) گزارش شد، موش‌های نر ویستار که ۱۰ هفته تمرینات شنای طولانی مدت (یک ساعت در هر جلسه) داشتند و مکمل ویتامین C دریافت می‌کردند ($T&VC$)، کاهش معناداری در سطح مالون دی‌آلدهید (MDA) در مقایسه با گروه کنترل داشتند. همچنین گروه $C&VC$ افزایش معناداری در سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) در مقایسه با گروه تمرین (T) نشان دادند. اما تفاوتی در سطوح اسید اوریک و کاتالاز مشاهده نشد (۲۰).

نتایج پژوهش یوسف‌پور و همکاران (۱۳۹۶) نشان داد ۸ هفته تمرین تناوبی شدید تأثیری بر میزان فعالیت ظرفیت-آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما و همچنین غلظت مالون دی‌آلدهید بافتی نداشت (۲۱).

بر اساس نتایج به دست آمده، افزایشی در میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم موش‌هایی که تمرین کرده‌اند و یا مکمل دریافت کرده‌اند، وجود داشت که ممکن است در نتایج آماری، مانند این مطالعه، اختلاف معناداری بین گروه‌ها وجود نداشته باشد.

در پژوهش حسنی و همکاران (۱۳۹۹) در زمینه مقایسه اختلاف میانگین‌های تغییرات شاخص سوپراکسید دیسموتاز و مالون دی‌آلدئید در پاسخ به یک جلسه تمرین تناوبی حاد در کشتی‌گیران جوان تمرین کرده که همزمان با تمرین مکمل آلیوم ساتیوم دریافت می‌کردند، سطوح سوپراکسید دیسموتاز پیش از تمرین و دریافت مکمل نسبت به پس از تمرین و دریافت مکمل افزایش معناداری داشت. همچنین کاهش معناداری در مقادیر مالون دی‌آلدئید قبل از تمرین نسبت به پس از تمرین و پس از مکمل دهی در گروه آلیوم ساتیوم وجود داشت و کاهش معناداری در سطح آنتی‌اکسیدان تام در گروه شبه‌دارو مشاهده شد. همچنین در مقایسه بین گروهی تفاوت معناداری در سطوح شاخص سوپراکسید دیسموتاز و مالون دی‌آلدئید در مرحله پس از دوره مکمل‌گیری، مشاهده شد، اما تغییراتی در شاخص آنتی‌اکسیدان تام تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد (۲۲).

در پژوهش هلالی‌زاده و همکاران (۱۳۹۹) در زمینه بررسی اثربخشی گیاه دارویی زنجبیل و فعالیت‌های ورزشی، مقادیر سطوح مالون دی‌آلدئید از لحاظ آماری معنادار بود؛ اما بین میانگین اندازه اثرهای نوع مداخله بر مالون دی‌آلدئید تفاوت معناداری مشاهده نشد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، فعالیت ورزشی همراه با مکمل زنجبیل احتمالاً بین سازوکار دفاع ضد اکسایشی در مقابل فشار اکسایشی ناشی از تمرین پاسخ متناسب به کارایی مطلوب دستگاه ضد اکسایشی شده است (۲۳).

بر اساس نتایج، افزایش در سطوح سرمی گلوکاتینون پراکسیداز در اثر انجام تمرین و مصرف مکمل‌های متفاوت دیده شده است که در این تحقیق نیز افزایش گلوکاتینون پراکسیداز در تمامی گروه‌ها مشاهده شد.

دی لیانگ زانگ^۱ و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تیمار با عصاره زالزالک موجب کاهش سطح بتا آمیلوئیدها می‌شود که در نهایت می‌تواند مرگ سلولی را به تعویق بیندازد. نیتریک اکساید که به واسطه ویژگی از بین بردن رادیکال‌های آزاد به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان شناخته شده است نیز در تیمار با عصاره زالزالک افزایش می‌یابد (۲۴).

تزو وی لین (۲۰۱۸) در تحقیق خود بیان کرد، بی‌تردید با ورزش می‌توان سلامت مغز را بهبود بخشید، ورزش با هدف قرار دادن جنبه‌های مختلف عملکرد مغز، از قابلیت انعطاف‌پذیری عصبی در سلامتی و بیماری برخوردار است. در مرحله اول، افزایش فاکتورهای تغذیه‌ای تأثیرات ویژه‌ای در افزایش انعطاف‌پذیری عصبی و عملکرد شناختی و رفتاری دارد. ثانیاً، ورزش همزمان عملکرد عروق مغزی و سلول‌های گلیال را تغییر می‌دهد تا از نوروپلاستیسیته پشتیبانی کند. سرانجام $\alpha\beta$ و پروتئین تاو سمی توسط ورزش کاهش می‌یابد، که ممکن است به حفظ عملکرد سیناپسی کمک کند. به‌طور کلی، ورزش سبب افزایش انعطاف‌پذیری نورون (مخزن مغز) می‌شود و می‌تواند راهبردی برای به تأخیر انداختن AD باشد (۲۵).

در پژوهش یوسف‌پور و همکاران (۲۰۱۸) با توجه به اینکه ۸ هفته تمرین تناوبی شدید تأثیری بر تغییرات سرمی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و غلظت مالون دی‌آلدئید نداشته است، شاید بتوان با احتیاط بیان کرد که تمرینات ورزشی منظم تناوبی، با ایجاد سازگاری مفید در سیستم آنتی‌اکسیدانی، بدن را در مقابل تولیدات استرس اکسیداتیو مقاوم‌تر ساخته است (۲۶).

تمرینات ورزشی به‌عنوان رویکرد غیرفارماکولوژی و بدون عارضه جانبی در درمان بیماری آلزایمر مطرح می‌شود. نتایج تحقیقات پیشین در زمینه تمرین ورزشی بسته به شدت و مدت تمرین و تأثیر آن بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو متفاوت است. هر نوع تمرین ورزشی به کاهش بتا آمیلوئیدها در بیماری آلزایمر منجر می‌شود، اما فعالیت ورزشی نیز می‌تواند از طریق افزایش تولید گونه‌های

¹ De-Liang Zhang

² Tzu Wei Lane

اکسایشی (*ROS* و *RNS*) به ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید بعدی پراکسیداسیون لیپیدی هم منجر شود، که مکمل درمانی می‌تواند این استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش دهد، البته این اتفاق همان‌طور که بیان شد به نوع، شدت و دوره فعالیت بستگی دارد، در فعالیت‌های ورزشی حاد، گلبول‌های سفید خون، *ROS* و *RNS* تولید می‌کنند. همچنین نتایج متفاوتی از تأثیر آنتی‌اکسیدان‌های موجود در مکمل‌ها یا گیاهان دارویی بر تغییرات آنتی‌اکسیدان‌ها مانند سوپراکسید دیسموتاز و یا کاتالاز در بیماری آلزایمر و مالون دی‌آلدئید به‌عنوان شاخصی از میزان پراکسیداسیون چربی‌ها مشاهده شد که می‌توان گفت یافته‌های تحقیق حاضر برای طراحی استراتژی‌های بالقوه به‌منظور پیشگیری از اختلالات فرسایش عصبی به‌نوعی مهم خواهد بود.

عواملی مانند استرس موش‌ها در حین تمرین، مشکلات خواب و گوارش آنها، خطاهای انسانی و دستگاه‌های آزمایشگاهی گزیده‌ای از محدودیت‌های این تحقیق بوده است. نتایج این پژوهش حاکی از آن است که سطوح گلووتاتیون پراکسیداز در بعضی گروه‌ها افزایش چشمگیری داشت. در ضمن با توجه به این نتایج، به‌نظر می‌رسد افزایش بیش‌ازحد پراکسید هیدروژن (مالون دی‌آلدئید) که محرک اصلی فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هاست، می‌تواند پاسخ این امر باشد. با توجه به اینکه اولین خط دفاعی در مقابل سمیت اکسیژن سوپراکسید دیسموتاز است و باید برای تکمیل فرایند از بین بردن پراکسید هیدروژن از آنزیم کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز کمک بگیرد.

براساس نتیجه این تحقیق و دیگر پژوهش‌های انجام‌گرفته می‌توان گفت در این تحقیق سوپراکسید دیسموتاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام هم مانند گلووتاتیون پراکسیداز افزایش یافته و سطح سرمی مالون دی‌آلدئید کاهش یافته است، اما در نتایج آماری تفاوت معناداری در میان گروه‌ها مشاهده نشد. بنابراین احتمالاً می‌توان گفت استفاده از عصاره زالزالک و انجام تمرینات مقاومتی در طول هفته (البته با شدت متوسط) و به شکل منظم و متناوب می‌تواند به کاهش استرس اکسیداتیو به‌دلیل افزایش سطح سرمی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و آنزیم‌های خط دفاعی اول و دوم (سوپراکسید دیسموتاز و گلووتاتیون پراکسیداز) و کاهش سطح سرمی مالون دی‌آلدئید در مدل تجربی آلزایمر منجر شود. بر این اساس می‌توان این الگوها را به‌عنوان درمان جانبی در بیماران آلزایمری، به‌ویژه در مراحل اولیه پیشنهاد کرد.

تقدیر و تشکر

از مدیریت آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش مدل حیوانی دانشگاه بوعلی سینا همدان و همچنین خانم لیلا وصالی اکبرپور که در طول فرایند آزمایشگاهی این پژوهش همکاری ارزنده‌ای داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. [Soltani Moghads S M R. The most important factors of dementia or Alzheimer's disease. The National conference of Physical education, Nutrition and Sport medicine 2019 September;1:2.](#)
2. [Serrano-Pozo A, Frosch M P, Masliah E, and Hyman B T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2011 September ;\(2\)1:1-2.](#)
3. [Liu Y, Yang L, Conde-Knape K, Beher D, Shearman MS, Shachter NS. Fatty acids increase presenilin-1 levels and \$\gamma\$ -secretase activity in PSwt-1 cells. Journal of lipid research 2004 December ;45\(12\): 2368-76.](#)
4. [Wojsiat J , Zoltowska K M , Laskowska-Kaszub K , and Wojda U. Oxidant.Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2018 January ;1\(13\):1-16.](#)

5. [Zhu Y,*Lin Z, and Nakhleh L, A Network Perspective on Whole-Genome Duplication. G3 Genes/Genomes/Genetics 2013 November ;3\(11\):2049–2057.](#)
6. [Huang Y, Yu J, Lanzi A, Yao X, Andrews C A, Tsai L, Gajjar M R, Sun M, Seaman M S, Padte N N, and Ho D D. Engineered Bispecific Antibodies with Exquisite HIV-1-Neutralizing Activity. National library of medicine 2016 June ;165\(7\):1621-1631.](#)
7. [Subapriya R and Rajesh A. Natural products and colon cancer: current status and future prospects. NIH Public Access 2008 Nov 1;69\(7\):460–471.](#)
8. [Adiele LC, Adiele RC, Enye JC. Wound healing effect of methanolic leaf extract of *Napoleona vogelii* \(Family: Lecythidaceae\) in rats. Asian Pacific journal of tropical medicine 2014 August ;7\(8\):620-4.](#)
9. [Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. Journal of the American Pharmaceutical Association \(1996\) 2002 April;42\(2\):217-26.](#)
10. [Chang Q, Zuo Z, Harrison F and Chow M S S. 'Hawthorn', The Journal of Clinical Pharmacology 2002 June;42\(6\):605-612.](#)
11. [Zhang DL, Zhang YT, Yin JJ, Zhao BL. Oral administration of Crataegus flavonoids protects against ischemia. reperfusion brain damage in gerbils. J Neurochem 2004 July;90\(1\):211-219.](#)
12. [Ahmadi Kakavandi M, Azizbeigi K, Gheissari F. Journal of the School of Paramedical Sciences, Tehran University of Medical Sciences \(Payavard Salamat\) 2019 June and July; 13\(2\):151-159](#)
13. [Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, Zivkovic V, Srejovic I, Parezanovic Ilic K, Cubrilo D, Ahmetovic Z, Peric D, Rosic M, Radovanovic D, Djordjevic D. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. National library of medicine 2016 November ;65:81-90.](#)
14. [Mazlum Z, Mazidi M, Karimi E, Emami M. Antidiabetic effects of hawthorn aerial parts on lipids, blood glucose, and oxidative stress indices in diabetic rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2013 December ;23\(107\):47-39.](#)
15. [Tahvili F, Ahmadi M. The effect of endurance training with saffron extract on plasma levels of interleukin 17 and 18 in Alzheimer's mice by trimethyltin chloride. Journal of Complementary Medicine 2020 September;10\(2\):148-159.](#)
16. [Ghasem Nia A A, Dighmi Z, Hadi S. The effect of eight weeks of incremental aerobic exercise with zinc supplementation on muscle superoxide dismutase activity and serum leptin levels and weight changes in adult male Wistar rats. Armaghan Danesh magazine 2018 February and March; 24\(6\):1054-1072.](#)
17. [Nameni F, Ali Akbar Alavi R. The Effect of Hydroethanolic Extract of Pomegranate Peels and High-intense Interval Training on C-reactive Protein, Catalase and Superoxide Dismutase in Rats. Quarterly of Horizon of Medical Sciences 2021 March; 27\(2\): 182-197.](#)
18. [Ghabezi S, Khajehlandi A, Mohammadi A. The effect of endurance training and crocin consumption on serum levels of glutathione peroxidase enzymes in ovarian female rats. Applied studies of life sciences in sports 2021 March; 17\(9\): 20-31.](#)
19. [Mohammadi I, Nikosresht F. The effect of 8 weeks of increasing endurance training on superoxide dismutase enzyme activity and malondialdehyde levels in heart tissue of type 2 diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2020 July; 28\(3\): 2490-2501.](#)
20. [Vasali Akbarpour L, Samvati Sharif M A, Heydarianpour A. The Effects Of Endurance Swimming Plus Vitamin C Supplement On The Indices Of Oxidative Stress Among Male Rats. Scientific Research Journal of Ilam University of Medical Sciences 2017 February; 24\(6\):1-10.](#)
21. [Yousefpour M, Ghasem Nian A, Rahmani A. The effect of an intense interval training course on total antioxidant capacity and malondialdehyde in liver tissue of male Wistar rats. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2015 August; 22\(5\):103-110.](#)
22. [Hosni M, Behpour N, Karimi M, Darabi F. The Effect Of Allium Sativum With Four Weeks Of Incremental Training On The Response Of Some Oxidative Factors To A Single Session Of Acute Exercise In Well-Trained Wrestlers. Razi Volume Journal of Medical Sciences 2020 July; 27\(4\): 131-1.](#)
23. [Helalizadeh M, Hatami E, Labbafi M R, Rouhani H, Haji Aghaei R. The effect of ginger medicinal plant on lipid peroxidation caused by sports activities. Quarterly Journal of Medicinal Plants 2020 August; 2\(1\): 38-42.](#)

24. [De-Liang Z, Yue-Ting Z, Jun-Jie Y, Bao-Lu Z. Oral administration of Crataegus flavonoids protects against ischemia. reperfusion brain damage in gerbils. J Neurochem 2004 July; 90\(1\): 211-219.](#)
25. [Lina T V, Tsaia S F and Kuoa V M. Physical Exercise Enhances Neuroplasticity and Delays Alzheimer's Disease. National library of medicine national library of medicine 2018 December; 4\(1\): 95-110.](#)
26. [Yousefpour M, Ghasem Nian A A, Rahmani A. The effect of a period of high intensive interval training on total antioxidant capacity and level of liver tissue malondialdehyde in male wistar rats. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2018 December; 22\(1\):103-110.](#)