

## تأثیر دوازده هفته تمرین استقامتی بر سطح آنزیم‌های کبدی زنان چاق ایرانی

سمیه صادقی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا اسد<sup>۲</sup>، محمدحسن فردوسی<sup>۳</sup>

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی دانشگاه پیام نور

۳. استادیار مدیریت ورزشی دانشگاه پیام نور

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۳/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۲۷

## چکیده

تجمع چربی در کبد به میزان بیش از ۵ درصد وزن آن را کبد چرب می‌گویند. هدف مطالعه حاضر ارزیابی تأثیر دوازده هفته تمرین استقامتی بر آنزیم‌های کبدی زنان چاق است. در این تحقیق، ۲۶ زن با  $BMI \geq 29$  کیلوگرم بر مترمربع و دامنه سنی ۴۲-۵۲، به دو گروه تجربی و کنترل ( $n=13$ ) تقسیم شدند. ۲۴ ساعت قبل و ۴۸ ساعت بعد از تمرینات از تمام آزمودنی‌ها خون‌گیری شد و ارزیابی ترکیب بدن و  $VO_{2max}$  به عمل آمد. گروه آزمایش تحت دوازده هفته تمرین استقامتی، شامل هفته‌ای سه جلسه، با شدتی بین ۴۰ تا ۸۰  $HR_{max}$  و مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه به تمرین پرداختند. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس و تی مستقل ارزیابی شدند ( $\alpha \leq 0.05$ ). نتایج نشان داد که در گروه تمرین، افزایش معناداری در  $VO_{2max}$  ( $p=0.006$ ) و کاهش معناداری در شاخص‌های وزن،  $BMI$  و  $BF\%$  ( $p=0.001$ ) مشاهده شد. اما تغییر معناداری در آنزیم‌های  $ALT$  ( $p=0.493$ ) و  $AST$  ( $p=0.403$ ) مشاهده نشد. نتایج نشان داد تمرینات اثری بر آنزیم‌های کبدی زنان چاق ندارد. این ممکن است به عدم آمادگی جسمانی و برخورداری هر دو گروه از وزن و شاخص توده بدنی بالا حتی در گروه تمرین بعد از دوازده هفته مربوط باشد. از دلایل افزایش غیرمعنادار  $ALT$  گروه تمرین، نیمه عمر طولانی این آنزیم است. بنابراین می‌توان زمانی بیش از ۴۸ ساعت برای بازیافت در نظر گرفت.

کلیدواژه‌ها: فعالیت استقامتی، آنزیم‌های  $ALT$  و  $AST$ ، زنان چاق، کبد چرب.

## The effect of twelve weeks endurance training on liver enzymes levels in Iranian obese women

Sadeghi, S<sup>1</sup>, Asad, M.R<sup>2</sup>, Ferdowsi<sup>3</sup>, M.H.

1. Master of Science, Sport Physiology, Payam Noor University, Iran
2. Associate Professor, Sport Physiology, Payam Noor University, Iran
3. Assistant Professor, Sport Management, Payam Noor University, Iran

## Abstract

Overweight is one of the most important reasons for increasing the liver enzymes that causes liver and cardiovascular disease. The purpose of this research is to investigation the effects of 12weeks training on liver enzymes. Subjects of this research is 26 woman with  $BMI \geq 29$  and average age Between 42 to 52, they divided to two main groups: experimental and control group  $n=13$ . 24 hours before training and 48 hours after sampling, body composition and oxygen maximum, were done for all of the subjects. Experimental group have done 12 weeks endurance training that contains 3 session between 40 to 80 percent of heart beat and duration of 15 to 30 min. Data was analyzed by using of covariance and T test, ( $\alpha \leq 0.05$ ), results showed that in experimental group there is significant increase in oxygen maximum ( $p=0/006$ ) and significant decrease observed in BMI ( $p=0/001$ ). But not observed significant change in ALT enzymes ( $p=0/493$ ) and AST ( $p=0/403$ ). Results showed that the impacts of 12 weeks endurance training on liver enzymes of those women was not significant because of not preparing of subjects, also high level of BMI in both groups are possible. Therefore, non significant increase of ALT exercise group be investigated, the longer half life of this enzyme is (40+12) hours. So, it seems that we need more than 48hours to recovery the enzyme.

**Keywords:** Endurance Activity, ALT & AST Enzymes, Obese Women, Fatty Liver.

\* . Somayeh.Sadeghi88@Gmial.com

## مقدمه

چاقی عارضه‌ای پیچیده است که با تجمع بیش از حد بافت چربی مشخص می‌شود (۱). با این حال، مردان با بیش از ۲۵ درصد و زنان با بیش از ۳۵ درصد چربی، باید چاق در نظر گرفته شوند (۲). در واقع، چاقی را می‌توان «سندرم دنیای جدید» معرفی کرد که بزرگ‌ترین معضل سلامتی در دنیای جدید و مدرن امروزی محسوب می‌شود (۱). با توجه به همه‌گیری چاقی در کشورهای شرقی، به دلیل افزایش بی‌حرکی و روی آوردن به رژیم‌های غذایی پرکالری به سبک جوامع غربی، به نظر می‌رسد در کشورمان شاهد روند صعودی افزایش میزان چاقی و عوارض سوء ناشی از آن باشیم، مانند افزایش میزان چربی خون، پرفشاری خون، عوارض قلبی-عروقی و سرانجام، بیماری کبد چرب (۳). کبد بزرگ‌ترین عضو بدن، با وزن ۱ تا ۱/۵ کیلوگرم است، و ۱/۵ تا ۲/۵ درصد از توده بدون چربی بدن را تشکیل می‌دهد. کبد حاوی هزاران آنزیم است، حدادی و داودی (۴،۵). آنزیم‌های سیتوپلاسمی آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST, GOT) (Aspartat Amino Transferase) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT, GPT) (Alanin Amino Transferase) نشانگرهای اصلی آسیب سلول کبدی هستند (۶). آمینوترانسفرازها در انتقال گروه آمین از یک آمینواسید به ترکیبات هیدروکربنه و تشکیل اسید آمینه جدید دخالت دارند و انتقال عامل آمین اسید آمینه را به کتواسیدها کاتالیز می‌کنند (۴،۷). وقتی میزان خون‌رسانی به بافت کبد با مشکل مواجه می‌شود، سلول دچار اختلال مواد می‌شود، آنزیم‌ها بیرون می‌ریزند و در پلاسما زیاد می‌شوند (۶). AST در کبد، ماهیچه قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، مغز، لوزالمعده، ریه، گویچه‌های سفید خون و اریتروسیت‌ها (به ترتیب با غلظت‌های کمتر) یافت می‌شود (۴،۷). ALT غالباً در کبد یافت می‌شود و بنابراین برای آسیب کبدی اختصاصی‌تر است (۴). نیمه عمر GOT پلاسمایی  $17 \pm 3$  ساعت است، در حالی که GPT نیمه عمر  $42 \pm 12$  ساعت دارد. تغییرات روزبه‌روز GOT ۵-۱۰ درصد و تغییرات GPT ۳۰-۱۰ درصد است (۶). نقش کبد به منزله یک اندام متابولیک در زمان ورزش، در درجه اول، شامل افزایش در تولید گلوکز و به حرکت درآمدن آن به طرف داخل خون است. همچنین، کبد دارای مسیرهای شیمیایی برای متابولیسم اسیدهای آمینه و چربی است که در جریان کار عضلانی افزایش می‌یابند. تولید گلوکز کبد در زمان ورزش، متناسب با شدت کار، به صورت خطی افزایش می‌یابد. در ورزش سبک تا متوسط، برون‌ده گلوکز دو تا سه برابر افزایش می‌یابد و این مقدار هنگام ورزش شدید به هفت تا ده برابر بیشتر از ارزش‌های استراحتی می‌رسد (۸). فعالیت آنزیم‌های کبدی پلاسما، تحت تأثیر فعالیت ورزشی تشدید می‌شود که با توجه به مدت، شدت، نوع و شیوه تمرین متغیر است. فعالیت بدنی، به ویژه اگر شدید و طولانی باشد، بر فعالیت آنزیم‌ها تأثیر زیادی می‌گذارد (۶). میزان شیوع کبد چرب در سراسر جهان ۳۵-۱۰ درصد در بزرگسالان تخمین زده شده است (۹). بیماری کبد چرب اولین بار در سال ۱۹۸۰ به همت لودوینگ و همکارانش شناسایی و معرفی شد. مشاهده شده بود که در گروهی از بیماران مشابه، در بین کسانی که الکل مصرف می‌کردند، آسیب سلول‌های کبدی اتفاق می‌افتاد، ولی در این بیماران سابقه مصرف الکل وجود نداشت. در این بیماران شواهدی از بیماری‌های سلول کبدی نیز وجود

نداشت، ولی ۹۰ درصد آنان چاق بودند و ۲۵ درصد آنان افزایش میزان چربی خون و ۲۵ درصد نیز بیماری دیابت داشتند (۳). کبد چرب یکی از اختلالات مزمن کبدی است که با تجمع لیپید در هپاتوسیت‌ها همراه است. این اختلال از استئاتوز (کبد چرب ساده) تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) (Non Alcoholic SteatoHepatitis) و در نهایت فیبروز پیشرفته و سیروز متغیر است (۱۰). اگرچه سازوکار اصلی که به بروز کبد چرب غیرالکلی منجر می‌شود، همچنان نامشخص است، در پاتوژنز این بیماری عواملی همچون اختلال در متابولیسم انرژی، چاقی، سندرم متابولیک، مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمیا نقش دارند، به طوری که عوامل تغذیه‌ای، متابولیکی و ژنتیکی همگی ممکن است در بروز آن مؤثر باشند (۹). چاقی یکی از عوامل پیش‌بینی کننده احتمال بروز سندروم متابولیک کبد چرب است که معمولاً در نتیجه تجمع چربی در کبد به میزان بیش از ۰/۰۵ وزن آن ایجاد می‌شود. با توجه به افزایش اضافه‌وزن و چاقی، میزان شیوع کبد چرب در جامعه با شیوع چاقی ارتباط دارد. این بیماری شایع‌ترین علت افزایش آنزیم‌های کبدی و نیز بیماری سیروز کبدی با علت ناشناخته است (۱۰). سندرم متابولیک، مجموعه‌ای از بیماری‌های پرفشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و دیابت است و مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که با افزایش تعداد بیماری‌های تشکیل‌دهنده این سندرم، شدت بیماری کبد چرب نیز افزایش می‌یابد (۵، ۳). یکی از تحقیقات انجام‌شده در زمینه فعالیت‌های آنزیمی سرم بر اثر تمرین، نشان می‌دهد که تمرین شدید باعث افزایش آنزیم‌های آمینو ترانسفراز کبدی می‌شود. طبق این پژوهش، خستگی تمرین ناشی از افزایش طول دوره و شدت تمرین موجب افزایش نفوذپذیری غشا و همچنین افزایش سطوح آنزیم‌های ALT AST می‌شود (۷). در تحقیق دیگری، بعد از یک دوره تمرین استقامتی، بیماران دارای کبد چرب، مقادیر ALT, AST در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل در بیماران دارای کبد چرب کاهش نشان داد (۴). همچنین، حدادی (۱۳۹۱) نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی بر آنزیم‌های کبدی تأثیری ندارد (۵). هوانلو و همکاران (۱۳۹۰) با بررسی دوره‌های مختلف زمانی تمرین استقامتی بر تغییر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کبد موش صحرائی، دریافتند که تمرین تا نه هفته نمی‌تواند باعث سازگاری آنتی‌اکسیدانی آنزیم‌های کبد شود، اما میزان بیشتر هفته‌های تمرینی، کاهش بیشتر فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) (Super Oxide Dismutase) و کاتالاز (CAT) (Catalas) را در پی دارد (۱۱). کاندو و همکارانش (۲۰۱۴) در ارزیابی آنزیم‌های ALT, AST ناشی از آسیب عضلانی با ورزش، دریافتند که میزان این آنزیم‌ها ۹۶ ساعت بعد از ورزش، با میزان فعالیت آنها قبل از ورزش تفاوت نداشت (۱۲). رویز و همکاران (۲۰۱۴) به این نتیجه رسیدند که فعالیت ملایم تا شدید با مدت ۶۰ دقیقه در روز افزایش معنی‌داری در AST و نسبت AST/ALT نشان می‌دهد (۱۳). شلی و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند ورزش، چه هوازی و چه مقاومتی، تأثیر مثبتی بر چربی کبد دارد، ولی ورزش کردن به‌تنهایی، بر میزان ALT تأثیری ندارد (۱۴). اوی و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی درباره موش‌ها دریافتند ورزش کردن منظم از طریق بهبود متابولیسم لیپیدهای کبدی، از بیماری کبد چرب جلوگیری

۱. نوعی کبد چرب که در آن تغییرات چربی همراه با التهاب و صدمه و فیبروز بافت کبدی دیده می‌شود.

می‌کند (۱۵). بر اساس اطلاعات موجود؛ اساس درمان برپایه کاهش وزن، حذف داروها و سموم احتمالی و نیز کنترل دیابت و چربی خون است. در حال حاضر، درمان قطعی برای بیماری کبد چرب وجود ندارد، اما اولویت در پیش‌گیری و مداخله در شیوه زندگی با هدف کاهش وزن و بهبود IBM به وسیله رژیم غذایی و ورزش است (۱۶). در مطالعه‌ای که در استان گلستان در سال ۱۳۸۵ انجام شد، میزان بیماری کبد چرب ۲ درصد در جمعیت عمومی بالاتر از ۱۸ سال گزارش شد (۳). بیشترین گزارش شیوع کبد چرب غیرالکلی در بزرگسالان ایران در میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به میزان ۵۵/۸ درصد بود (۱۶). از سال‌های ۱۹۹۰ به بعد، با توجه به تغییرات سریعی که در روش تغذیه در ایران ایجاد شده است و نیز با توجه به کاهش فعالیت بدنی، افزایش سریع در میزان شاخص توده بدنی و شیوع اضافه‌وزن و چاقی مشاهده شده است. با توجه به اضافه وزن و چاقی، میزان شیوع کبد چرب در جامعه با شیوع چاقی ارتباط دارد (۱۰)، همچنین با توجه به نتایج متناقض تحقیقات انجام‌شده و اینکه هیچ‌کدام به تأثیر تمرین بر آنزیم‌های کبدی افراد چاق فاقد کبد چرب به‌خصوص زنان اشاره دقیقی نکرده‌اند، پژوهش حاضر بر آن است تا به این سؤال اساسی پاسخ دهد که «آیا دوازده هفته تمرین استقامتی بر آنزیم‌های کبدی زنان چاق تأثیری خواهد داشت».

### روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون است. برای انجام این پژوهش، ابتدا طی دو ماه با مراجعه محقق به اماکن و سالن‌های ورزشی شهرک نفت اهواز و گفت‌گویی حضوری با ۴۰۰ نفر از زنانی که دارای شروط حضور در تحقیق بودند، ۳۰ نفر داوطلبانه انتخاب شدند. به دلیل وجود بیماری کبد چرب در بعضی از افراد، تعداد آنها به ۲۶ نفر رسید که پس از همگن‌سازی از طریق شاخص توده بدن (BMI) در دو گروه تجربی (۱۳ نفر) و گروه کنترل (۱۳ نفر) قرار گرفتند. یک‌هفته قبل از آغاز تمرینات طی فراخوانی از آزمودنی‌ها درخواست شد جهت دریافت پرسش‌نامه دموگرافیک و رضایت‌نامه کتبی حضور یابند. ضمناً، از افراد خواسته شد که ۴۸ ساعت قبل از انجام آزمایش‌ها از خوردن یا نوشیدن داروهای حاوی استامینوفن، آنتی‌بیوتیک‌ها و مصرف قهوه، الکل و استعمال دخانیات و انجام هرگونه فعالیت بدنی خودداری کنند و در حین انجام تمرینات، به‌منظور جلوگیری از اثر آنها بر میزان آزادشدن آنزیم‌های مورد نظر، هیچ‌گونه فعالیت ورزشی دیگری انجام ندهند. ۲۴ ساعت قبل از آغاز تمرینات، از همه آزمودنی‌ها درخواست شد به‌صورت ناشتا برای خون‌گیری حاضر شوند. نمونه‌ها از ورید بازویی به مقدار ۵ سی‌سی به منظور ارزیابی آنزیم‌های آمینوترانسفراز (AST,ALT) گرفته شد. سپس، خون‌ها برای جداسازی پلاسما به مدت ۴-۳ دقیقه با دور ۲۳۰۰ بار در دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد. شاخص‌های بیوشیمیایی با استفاده از کیت‌های SGPT و SGOT با حساسیت  $(1 \text{ U/L} - 0.00052 \Delta \text{ A/min})$  شرکت بیونیک و دستگاه تحلیل بیوشیمی هیتاچی مدل ۷۱۷، در آزمایشگاه تخصصی نور (منطقه کوروش اهواز) اندازه‌گیری شد. بعد از آن، اطلاعات اولیه درباره قد، وزن و شاخص توده بدن (BMI) از طریق فرمول تقسیم وزن (کیلوگرم) بر

مجذور قد (متر)، بدست آمد و از فرمول جکسون و پولاک برای سنجش درصد چربی بدن (%BF) و از آزمون ۱۲ دقیقه‌ای کوپر برای سنجش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) تمام افراد استفاده شد. پس از این مرحله، آزمودنی‌های گروه تمرین به مدت دوازده هفته و هر هفته سه جلسه که ۲۰ دقیقه گرم کردن با انواع حرکات کششی و نرمشی ایستا انجام دادند و سپس، به دویدن مداوم با آهنگ ثابت و شدتی بین ۸۰-۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب (۱۷) و مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه (۱۸)، در کلینیک طبی ورزشی شهرک نفت اهواز پرداختند (جدول ۱). در انتهای هر جلسه، عمل سردکردن به مدت ۱۰ دقیقه برگزار شد. بعد از پایان دوازده هفته از کل آزمودنی‌ها (۲۶ نفر) اطلاعات مربوط به وزن، BMI، %BF و VO2max، به شیوه و با وسایل اندازه‌گیری مرحله قبل دریافت شد. سپس، افراد بعد از ۴۸ ساعت با همان شروط پیش‌آزمون جهت انجام آزمایش پس‌آزمون به آزمایشگاه قبلی فراخوانده شدند.

جدول ۱. پروتکل تمرین

ردیف	هفته	شدت تمرین <sup>۱</sup>	مدت تمرین <sup>۲</sup>
۱	اول	%۴۰	۱۵-۱۶ دقیقه
۲	دوم	%۵۰	۱۶-۱۸ دقیقه
۳	سوم	%۶۰	۱۸-۱۹ دقیقه
۴	چهارم	%۵۵	۱۹-۲۱ دقیقه
۵	پنجم	%۵۵	۲۱-۲۲ دقیقه
۶	ششم	%۶۵	۲۲-۲۳ دقیقه
۷	هفتم	%۷۰	۲۴-۲۵ دقیقه
۸	هشتم	%۷۰	۲۵-۲۶ دقیقه
۹	نهم	%۷۰	۲۷-۲۸ دقیقه
۱۰	دهم	%۷۵	۲۸-۲۹ دقیقه
۱۱	یازدهم	%۸۰	۳۰ دقیقه
۱۲	دوازدهم	%۶۰	۳۰ دقیقه

در این پژوهش، از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و تنظیم جدول‌ها و نمودارها، و از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. در نهایت، برای بررسی اثر تمرین بر متغیرها از آزمون تی مستقل، و جهت آزمون دقیق فرضیه‌ها از تحلیل کواریانس که به‌نوعی عوامل مخل (پیش‌آزمون) را کنترل می‌کند، بهره‌گرفته شد. سطح معنی‌داری  $\alpha \leq 0.05$  تعیین شد و تمام عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS Version 15 انجام شد (نتایج در جدول ۲ ارائه شده است).

### یافته‌ها

طبق جدول ۲، تفاوت معناداری در وزن و شاخص توده بدن دو گروه تمرین و بی‌تمرین پیش از شروع تمرین مشاهده نشد. جدول ۳ نتایج مقایسه داده‌های بین‌گروهی آنزیم‌های کبدی را نشان می‌دهد. درحالی که آزمون تی مستقل در پیش‌آزمون اختلاف معناداری نشان نداد، نتایج در پس‌آزمون نیز عدم معنی‌داری آماری را در آنزیم‌های ALT ( $P=0.574$ ) و AST ( $P=0.493$ ) در دو گروه نشان می‌دهد. جهت آزمون دقیق

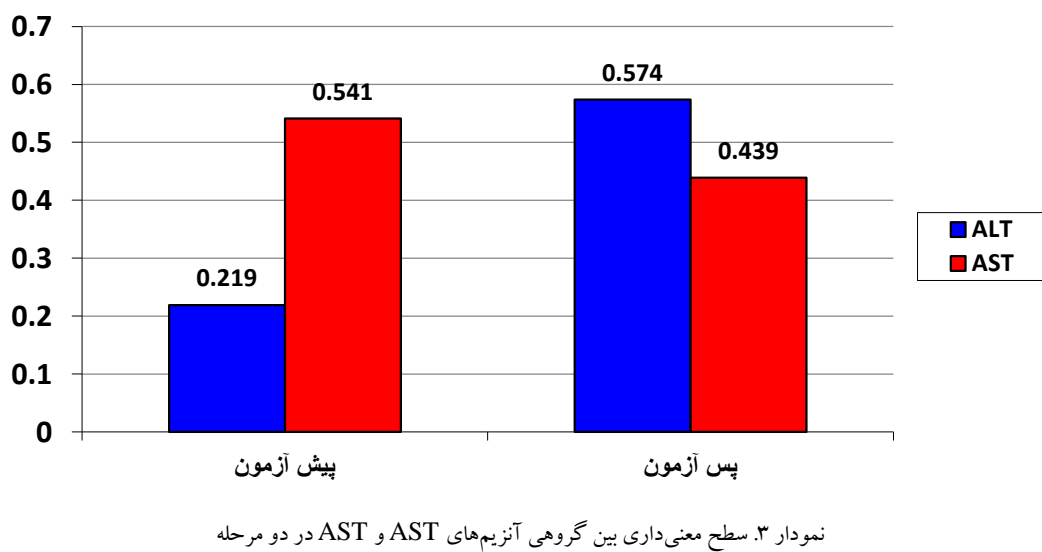
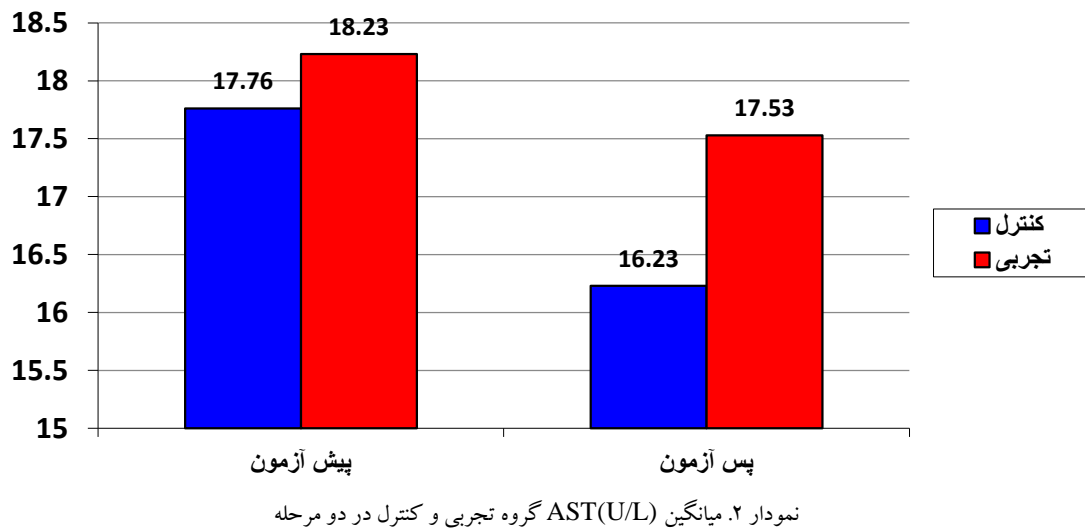
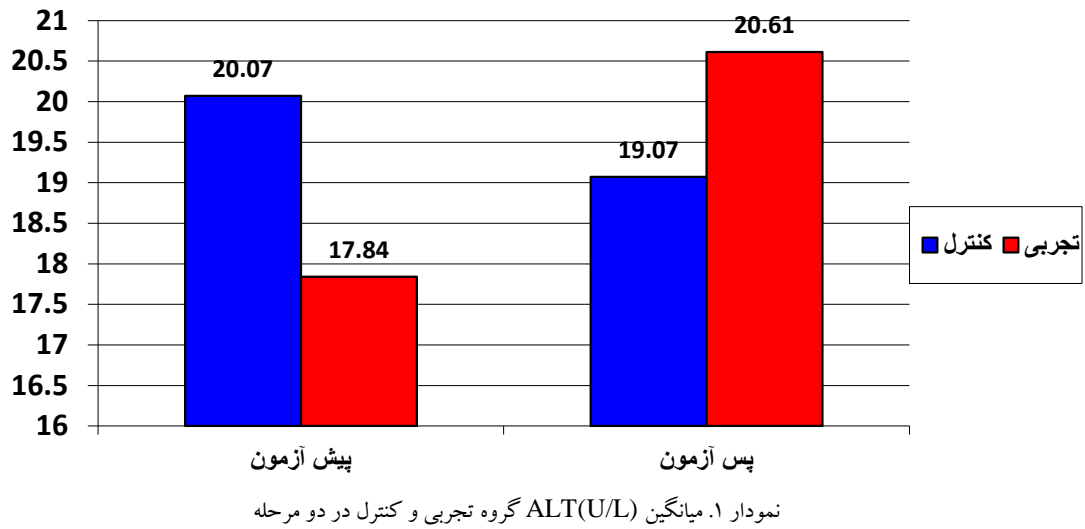
فرضیه‌های تحقیق از روش تحلیل کواریانس استفاده شد که عوامل منحل را کنترل می‌کند. یکی از این عوامل تأثیرگذار که معمولاً محققین آن را کنترل می‌کنند پیش‌آزمون است که در پژوهش حاضر این مهم مورد توجه قرار گرفته است. نتایج حاصل از تحلیل کواریانس نشان می‌دهد دوازده هفته تمرین استقامتی باعث بهبود متغیرهای وزن، شاخص توده بدن و درصد چربی بدن با  $(P=0/001)$  و حداکثر اکسیژن مصرفی با  $(P=0/006)$  شد. اما در متغیرهای ALT  $(P=0/493)$  و AST  $(P=0/403)$  گروه تجربی هیچ گونه تغییر معناداری مشاهده نشد.

جدول ۲. ویژگی‌های آزمودنی‌ها

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	میانگین $\pm$ انحراف استاندارد
سن (سال)	تجربی	۴۶/۹۲ $\pm$ ۳/۴۷	-
	کنترل	۴۶/۹۲ $\pm$ ۳/۲۲	-
قد (سانتی متر)	تجربی	۱۵۸ $\pm$ ۶/۲۷	-
	کنترل	۱۵۷ $\pm$ ۳/۱۲	-
وزن (کیلوگرم)	تجربی	۸۵/۴۲ $\pm$ ۱۰/۳۶	۸۳/۵۵ $\pm$ ۹/۸۹
	کنترل	۹۱/۴۹ $\pm$ ۱۱/۹۲	۹۱/۹۷ $\pm$ ۱۱/۹۲
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	تجربی	۳۴/۱۹ $\pm$ ۳/۳۱	۳۳/۳۰ $\pm$ ۳/۱۶
	کنترل	۳۴/۷۳ $\pm$ ۳/۸۴	۳۸/۳۰ $\pm$ ۲/۲۸
چربی زیر پوست (درصد)	تجربی	۲۶/۸۵ $\pm$ ۳/۴۶	۲۶/۱۱ $\pm$ ۳/۰۲
	کنترل	۲۹/۴۴ $\pm$ ۲/۱۸	۳۲/۰۸ $\pm$ ۱/۳۱
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)	تجربی	۲۰/۷۸ $\pm$ ۳/۱۹	۲۴/۷۱ $\pm$ ۲/۸۴
	کنترل	۲۲/۹۷ $\pm$ ۳/۵۴	۲۲/۲۱ $\pm$ ۱/۲
آلانین آمینوترانسفراز (یونیت بر لیتر)	تجربی	۱۷/۸۴ $\pm$ ۴/۵	۲۰/۶۱ $\pm$ ۹/۰۳
	کنترل	۲۰/۰۷ $\pm$ ۴/۴۹	۱۹/۰۷ $\pm$ ۳/۳۷
آسپاراتات آمینوترانسفراز (یونیت بر لیتر)	تجربی	۱۸/۲۳ $\pm$ ۱/۷۳	۱۷/۵۳ $\pm$ ۵/۳
	کنترل	۱۷/۷۶ $\pm$ ۲/۰۴	۱۶/۲۳ $\pm$ ۲/۸

جدول ۳. نتایج آزمون تی مستقل جهت مقایسه تغییرات میانگین‌های بین گروهی متغیرهای ALT و AST

مرحله	متغیرها	درجه آزادی	مقدار تی	تفاوت میانگین	سطح معنی داری
پیش‌آزمون	ALT (U/L)	۲۴	-۱/۲۶۳	-۲/۲۳	۰/۲۱۹
پس‌آزمون	ALT (U/L)	۱۵/۲۹	۰/۵۷۵	۱/۵۳	۰/۵۷۴
پیش‌آزمون	AST (U/L)	۲۴	۰/۶۱۹	۰/۴۶۱	۰/۵۴۱
پس‌آزمون	AST (U/L)	۲۴	۰/۷۸۶	۱/۳۰	۰/۴۳۹



## بحث

هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین استقامتی بر سطح آنزیم‌های کبدی زنان چاق بود. با توجه به محدودیت‌هایی نظیر عدم کنترل هیجان، اضطراب، وضعیت روحی و روانی و وضعیت ژنتیکی-وراثتی آزمودنی‌ها و عدم کنترل چرخه قاعدگی در زمان خون‌گیری از زنان غیریائسه و اختلالات هورمونی و نیز خطاهای موجود در ابزارهای اندازه‌گیری و آب و هوا، خواب، تغذیه و فعالیت‌های ورزشی تأثیرگذار بر آنزیم‌های کبدی در این پژوهش وجود داشت. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد دوازده هفته تمرین میزان آنزیم آلانین آمینوترانسفراز گروه آزمایش را نسبت به گروه کنترل به طور معنادار کاهش نداده و افزایش غیرمعناداری هم داشته است. همچنین نتایج پژوهش نشان می‌دهد در مقایسه بین گروه‌ها در پس‌آزمون آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز تغییر معناداری نداشته است. در تحقیق حسینی کاخک و همکاران (۱۳۹۴)، اثر تمرین ترکیبی هوازی-مقاومتی بر نیم‌رخ لیپیدی و آنزیم‌های کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی تحت رژیم غذایی مطالعه شد. آنها دریافتند هشت هفته تمرین ترکیبی تأثیری بر آنزیم‌های AST, ALT در بیماران دارای کبد چرب غیرالکلی (NASH) ندارد که علت را عدم تغییر حساسیت به انسولین و کاهش ناچیز در وزن بدن ذکر کرده‌اند (۱۹) که با نتایج تحقیقات حدادی (۱۳۹۱) و کازو (۲۰۱۴) مطابقت دارد. دوریس و همکاران (۲۰۰۸) در تحقیقی تحت عنوان تأثیر تمرین استقامتی بر میزان چربی و غلظت آنزیم‌های کبدی در مردان و زنان، مشخص کردند که بعد از دوازده هفته تمرین ALT کاهش نمی‌یابد (۲۰) که با نتایج تحقیق حاضر همسو است. شهباب و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیقی درباره ۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن، بیماران را به دو گروه تقسیم کردند: گروه آزمایشی که به مدت سه ماه و طی سه جلسه در هفته به ورزش هوازی مشغول شدند و گروه کنترل که تنها درمان دارویی دریافت کرد و هیچ‌گونه تمرینی انجام نداد. آنها نتیجه-گیری کردند تمرینات هوازی، آنزیم‌های کبدی و سلامت روانی را در این بیماران بهبود می‌دهد. عملکرد ورزش بر کبد با تأثیر مثبت آن بر تصفیه کبد مشخص می‌شود. انجام تمرینات ورزشی، اکسیدشدن و سوخت و ساز چربی را در کل بدن افزایش می‌دهد و چربی‌سوزی کبد و اسیدهای چرب را به دنبال دارد؛ علاوه بر این، باعث توقف تکثیر شدن سلول‌های شاخه‌ای می‌شود و از این طریق به درمان بیماری هپاتیت C کمک می‌کند و سطح سلامت روحی بیماران را بهبود می‌بخشد (۲۱).

بارسالانی و همکاران (۲۰۱۳) در تحقیقی با عنوان "اثر تمرین و ایزوفلاون بر تغییر چربی کبدی ۵۴ زن یائسه دارای اضافه‌وزن" دریافتند که شش ماه تمرین ورزشی موجب کاهش چشمگیری در GOT پلاسمای هر دو گروه ورزش و ایزوفلاون و ورزش به تنهایی شده است که علت را کاهش فشار اکسیدسازی در کبد ذکر کردند و در مجموع دریافتند زنان می‌توانند با انجام تمرینات ورزشی مداوم خطر ابتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) را پس از رسیدن به یائسگی کاهش دهند (۲۲). کاملاً واضح است که زنان پس از یائسگی به دلیل کاهش میزان ترشح استروژن با خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با این هورمون مواجه می‌شوند. در میان این بیماری‌ها کبد چرب از اهمیت بیشتری



برخوردار است، چراکه نقش بسزایی در ایجاد مقاومت در مقابل انسولین دارد و همچنین احتمال ابتلا به تصلب شریان و بیماری‌های قلبی و عروقی را افزایش می‌دهد (۲۲). اسلتز و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعات خود دربارهٔ آزمودنی‌های دارای اضافه‌وزن به این نتیجه رسیدند که تمرینات هوازی به طور مؤثرتری چربی احشایی، چربی شکمی، چربی کبدی و آنزیم کبدی ALT را در مقایسه با تمرینات مقاومتی بهبود می‌بخشد. زمانی که تمرینات هوازی با مقاومتی ترکیب می‌شوند، هیچ تأثیر مثبت اضافی در این شاخص ایجاد نمی‌کنند. این نتایج نشان داد که در بیماران چاق و دارای اضافه‌وزن که قصد دارند وزن بدن، چربی احشایی و چربی کبدی را کاهش دهند و آنزیم‌های کبدی و مقاومت به انسولین ناشتا را بهبود بخشند، تمرین هوازی به تنهایی مؤثرتر است (۲۳). نصیری زاهد و خسروی (۱۳۸۹) با بررسی تأثیر تعامل یک دوره تمرین استقامتی و یک جلسه تمرین وامانده‌ساز بر میزان فعالیت آنزیم‌های AST,ALT در موش‌های صحرایی نشان دادند که انجام تمرینات شدید، متوالی و طولانی سبب وارد آمدن آسیب به سلول‌های کبد و در نتیجه آزادسازی آنزیم‌های پیش‌گفته در خون می‌شود. زیاد بودن فعالیت آنزیم‌های GOT,GPT پلاسما را در طول این تمرینات را می‌توان با تغییر در نفوذپذیری غشای عضله، تخلیهٔ گلیکوژن عضله، پراکسیداسیون لیپیدی غشای سلول و آسیب سلول ناشی از فرآیندهای مکانیکی مرتبط دانست (۲۴) که با یافته‌های میردار و همکارانش مطابقت دارد (۶،۷).

یافته‌های تحقیق حاضر کاهش معناداری را در شاخص تودهٔ بدن و وزن نشان می‌دهد که احتمالاً به دلیل افزایش مصرف انرژی و پیشرفت در اکسیداسیون چربی‌های اسکلتی بر اثر تمرینات هوازی است (۴). در مطالعهٔ حاضر، کاهش معناداری در درصد چربی بدن مشاهده شد. در فعالیت‌هایی از نوع هوازی پیش‌بینی که حین فعالیت، اسیدهای چرب به مثابهٔ سوخت اصلی توسط عضله استفاده شود و باعث کم‌شدن چربی بدن شود (۱۹). تمرینات هوازی به کاهش چربی احشایی و چربی کل شکمی منجر می‌شود (۲۳). همچنین؛ نتایج افزایش معناداری را در  $VO_{2max}$  گروه آزمایش نسبت به گروه تمرین نشان می‌دهد. همان‌طور که قبلاً گفته شد، وزن و درصد چربی بدن کاهش معناداری نشان داد و احتمالاً همین باعث بهبود توان هوازی در گروه تمرین شده‌است. با وجود این، سازگاری قلبی-عروقی ناشی از تمرین‌ها نیز در افزایش  $VO_{2max}$  مؤثر است (۲۰) که بیشتر مربوط به افزایش برون‌ده قلبی ناشی از افزایش حجم ضربه‌ای است که به دلیل افزایش حجم پلاسما و انقباض‌پذیری بطن‌ها ایجاد می‌شود (۲۴). در اختلالاتی نظیر چاقی و کبد چرب، مقاومت انسولینی افزایش می‌یابد و مقاومت انسولینی به افزایش قند خون و انسولین منجر می‌شود. این، خود باعث تجمع چربی و اختلال در متابولیسم چربی کبد می‌شود (۱۹). چاقی در توسعه دیابت نوع دوم نقش اصلی دارد. با چاقی سلول‌های بتای لوزالمعده اغلب دچار کاهش حساسیت تحریکی در مقابل افزایش میزان گلوکز خون می‌شوند. به‌علاوه سلول‌های هدف در سراسر بدن، از جمله عضله، اغلب دچار کاهش در تعداد یا فعالیت گیرنده‌های انسولینی خود می‌شوند. بنابراین، اثر انسولین موجود در خون برای انتقال گلوکز به سلول‌ها کم می‌شود (۲). تقریباً ۳۰ درصد گلوکز خورده‌شده در یک وعده غذایی پرکربوهیدرات، در کبد به شکل

گلیکوژن ذخیره می‌شود. انسولین تأثیری بر برداشت گلوکز کبدی ندارد، اما تولید گلیکوژن از گلوکز ورودی به کبد را زیاد می‌کند (۲۵).

با توجه به علت اصلی بیماری کبد چرب که چاقی است می‌توان گفت ورزش منظم از ابتلا به کبد چرب جلوگیری می‌کند. ورزش کردن چه هوازی و چه مقاومتی می‌تواند چربی را در اندام‌های بدن، شکم و کبد کاهش دهد؛ سازوکار احتمالی آن کاهش میزان آنزیم‌های چربی است که به کاهش علائم بیماری کبد چرب منجر می‌شود (۱۴). میزان مجاز برای ذخیره گلیکوژن در بدن حدود ۵ تا ۶ درصد از وزن کل بدن است، هنگامی که این میزان به حد اشباع برسد، کربوهیدرات‌های مازاد به چربی تبدیل می‌شوند و در کبد تجمع می‌کنند. بنابراین، ورزش منظم به کاهش میزان گلیکوژن ذخیره شده در کبد کمک می‌کند (۱۵). فعالیت ورزشی می‌تواند اکسیداسیون لیپیدها را تحریک و سنتز لیپیدها را در درون کبد مهار کند، که این اعمال به واسطهٔ فعال‌سازی مسیر AMPK انجام می‌شود. این آنزیم با افزایش نسبت AMP به ATP در بافت‌ها تحریک و فعال می‌شود، که این افزایش نسبت، نتیجهٔ محرک فیزیولوژیکی فعالیت ورزشی است (۲۶). هنگام فعالیت ورزشی، AMPK فعال می‌شود و فعالیت آن بعد از اتمام فعالیت ورزشی در عضله، کبد و بافت چربی باقی می‌ماند (۲۶). سن بالای ۴۵ (۴)، چاقی (شاخص تودهٔ بدنی بالاتر از ۳۰) (۴،۱۶)، نسبت آسپاراتات آمینوترانسفراز به آلانین آمینوترانسفراز بیش از یک و دیابت، همگی، با افزایش خطر فیروز قابل توجه کبدی همراه هستند (۴). بروز استئاتوز به صورت غیرخطی با BMI ارتباط مثبت و مستقیم دارد. افزایش هر پنج واحد در نمایهٔ تودهٔ بدنی خطر ابتلا به استئاتوز کبدی را به بیش از چهار برابر افزایش می‌دهد (۱۶). ادیبی و همکاران (۱۳۸۸) در مطالعه‌ای مقطعی دربارهٔ ۹۵۲ کودک و نوجوان مبتلا به اضافه‌وزن و چاقی در سنین بین ۶ تا ۱۸ دریافتند شیوع کبد چرب در کودکان چاق ۵۴/۴ درصد است که به طور معناداری بیشتر از کودکان با اضافه‌وزن و با وزن طبیعی بالاتر است (۱۰). همچنین، مطالعهٔ طولی یونسیان و همکاران (۱۳۹۳) دربارهٔ ۲۰۲۸ نفر از دانش‌آموزان مقطع متوسطه نشان داد ارتباط معنی‌داری بین سطوح آنزیم‌های کبدی با وزن، BMI و نسبت دور کمر به باسن (WHR) وجود دارد (۱۶) که مؤید نتایج تحقیق حاضر است. در واقع، ورزش مداوم درمانی برای افراد دارای کبد چرب است (۴،۱۶،۲۱) و از آنجایی که چاقی علت اصلی بیماری کبد چرب غیرالکلی است (۱۴)؛ می‌توان گفت ورزش منظم، از طریق بهبود متابولیسم کبدی و جلوگیری از تبدیل گلیکوژن مازاد به چربی از ایجاد کبد چرب در افراد سالم جلوگیری می‌کند (۱۵). در مجموع ممکن است با وجود کاهش معنادار وزن و BMI گروه تجربی، به دلیل برخورداری هر دو گروه از وزن و شاخص تودهٔ بدنی بالا، که خود یکی از دلایل مهم افزایش آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز است، همچنین به علت عدم آمادگی جسمانی آزمودنی‌ها، هر شدتی از تمرین برای آنها بالا باشد و موجب فشار بر اندام‌های بدن از جمله کبد و بالا رفتن این آنزیم‌ها شود. ضمناً، با توجه به افزایش غیرمعنادار آنزیم آلانین آمینوترانسفراز گروه آزمایش در پس‌آزمون، می‌توان زمانی بیش از ۴۸ ساعت را برای بازیافت -به دلیل طولانی بودن نیمه‌عمر این آنزیم- در نظر گرفت. چاقی، که به طور معمول معیار

بررسی آن نمایه توده بدنی (BMI) است، در پیش‌گویی بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی مؤثر است. از آنجا که بیماری کبد چرب تظاهر کبدی سندرم متابولیک است، با بررسی شاخص توده بدن و کاهش وزن به-وسيله ورزش منظم می‌توان از بیماری‌های ناشی از آن، به‌ویژه کبد چرب، و پیشرفت آن در جامعه جلوگیری کرد.

## نتیجه‌گیری

با توجه به تاثیرات درخور توجه چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های سندرم متابولیک در افزایش خطر ابتلا به بیماری کبد چرب، فعالیت بدنی و رژیم غذایی مناسب و کاهش وزن جهت کاهش احتمال ابتلا به کبد چرب غیرالکلی توصیه می‌شود.

## منابع

۱. حجتی، زهرا، رحمانی‌نیا، فرهاد، رهنما، نادر، سلطانی، بهرام. (۱۳۸۷). چاقی و اترواسکلروز: نقش لپتین و شیوه‌های درمانی. همایش منطقه‌ای ورزش و سلامت. ص: ۶-۱۲۳.
۲. ویلمور، جک‌اچ، کاستیل، دیویدال. (۲۰۰۸). فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ترجمه: ضیاء، معینی، فرهاد، رحمانی‌نیا، حمید، رجیبی، حمید، آقاعلی‌نژاد، پژمان، معتمدی. (۱۳۹۲). تهران، چاپ دهم، انتشارات مینکران. جلد دوم. ص: ۵۵۱.
۳. جمالی، رایکا، جمالی، ارسیا. (۱۳۸۹). مروری بر بیماری کبد چرب. فصلنامه علمی، پژوهشی فیض. شماره ۲، ص ۸۱-۱۶۹.
۴. داودی، محسن. (۱۳۸۸). تأثیر هشت‌هفته تمرین هوازی منتخب بر بیماری کبد چرب. پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد امیدیه.
۵. حدادی، فرح. (۱۳۹۱). تأثیر هشت‌هفته تمرین استقامتی در آنزیم‌های کبد معنادین زن در حال ترک با متادون. پایان‌نامه کارشناسی ارشد. دانشگاه پیام نور تهران.
۶. میردار، شادمهر، نوبهار، معصومه، سفیری، حمید، صادق‌پور، بهرام. (۱۳۸۷). تأثیر یک‌جلسه تمرین فزاینده درمانده‌ساز در روز به‌مدت یک‌هفته بر برخی آنزیم‌های کبدی دختران. پژوهش در علوم ورزشی. ۶(۱۸): ۵۶-۱۴۱.
۷. میردار، شادمهر، رئیس، مانده‌سادات، نوبهار، معصومه. (۱۳۹۰). تأثیر یک‌دوره برنامه تمرینی دو اوجی بر برخی شاخص‌های استرس کبدی در دختران فعال. نشریه سوخت و ساز و فعالیت بدنی. ۱: ۲۲-۱۱.
۸. نصیری زاهد، مژگان، خسروی، نیکو. (۱۳۸۹). تأثیر تعاملی یک‌دوره تمرین استقامتی و یک‌جلسه تمرین و امانده‌ساز بر میزان فعالیت آنزیم‌های اسپارت آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز پلاسمایی در موش‌های صحرایی. مجله فیزیولوژی ورزشی. ۲۷: ۹۴-۸۱.
۹. ذوالفقاری، حمید، جعفریان، کورش، ایرج، بیژن، عسگری، غلامرضا. (۱۳۹۳). نقش اسیدهای چرب امگا۳ در پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان. ۲۷۶: ۵۵-۲۴۳.
۱۰. ادیبی، آتوسا، کلیشادی، رویا، بهیقی، ابوالفضل، صالحی، حمیدرضا، طلایی، محمد. (۱۳۸۸). بررسی فراوانی کبد چرب در کودکان مبتلا به اضافه‌وزن و چاقی در مقایسه با گروه طبیعی (یک مطالعه مقطعی در اصفهان). مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد. ۱۷(۴): ۲۷۰-۲۸۰.
۱۱. هوانلو، فریبرز، هدایتی، مهدی، ابراهیمی، مریم، عابدی نظری، حسین. (۱۳۹۰). تأثیر تمرین استقامتی در دوره‌های مختلف زمانی بر تغییر فعالیت آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی کبد موش صحرایی. پژوهش در پزشکی. ۳۵(۱): ۹-۱۴.
12. Kanda, K., Sugama, K., Sakuma, J., Kawakami, Y., Suzuki, K. (2014). Evaluation of serum leaking enzymes and investigation into new biomarkers for exercise induced muscle damage. Saitama Japan. 20: 39-54.
13. Ruiz, J., Labayen, I., Francisco, B., Luis, A.O., Rodriguez, M., Breidenassel, C. (2014). Physical activity, sedentary time, and liver enzymes in adolescents. The HELENA study. Paediatric Research. 6: 798-802.
14. Shelley, E., Daniel, A.K., Jacob, G.H., Johnson, N. (2012). Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology. 57: 157-66.
15. Aoi, W., Liu Po, H.Y., Uchiyama, K., Akagiri, S., Mizushima, K., Yoshikawa, T. (2011). Regular exercise prevents high-sucrose diet-induced fatty liver via improvement of hepatic lipid metabolism. Biochemical and Biophysical Research Communications. 413: 330-5.
۱۶. یونسین، علی، مرادی، حسین، رضویان‌زاده، نسرین، زاهدی، الهام. (۱۳۹۳). بررسی فراوانی کبد چرب با استفاده از سونوگرافی در دانش‌آموزان پسر بدون تاریخچه بیماری‌های کبدی و ارتباط آن با آنزیم‌های کبدی. شاخص توده بدنی و چربی دور کمر. مجله علوم پزشکی رازی. ۲۲(۱۳۲): ۸۶-۷۹.
17. Vohra, J., Urrea, J., Burdsall, R., Dimitropoulos, D., Ramcharan, M. (2013). Putting Research into Practice: A Comprehensive 12 Week Exercise Protocol for Fibromyalgia. Topics in Integrative Health Care. 4(1) ID: 4.1005.
۱۸. رواسی، علی‌اصغر، گائینی، عباسعلی، حامدی‌نیا، محمدرضا، حقیقی، امیرحسین. (۱۳۸۵). اثر تمرینات استقامتی بر سایتوکین‌های پیش‌التهابی و مقاومت به انسولین در مردان چاق. حرکت. ۲۸: ۴۹-۳۱.

۱۹. حسینی کاکخک، علی‌رضا، خالق‌زاده، هما، نعمتی، محسن. حامدی‌نیا، محمدرضا. (۱۳۹۴). اثر تمرین ترکیبی هوازی- مقاومتی بر نیم‌رخ لیپیدی و آنزیم‌های کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی تحت رژیم غذایی. مجله فیزیولوژی ورزش. ۲۷: ۸۴-۶۵.
20. Devries, M., Samjoo, I., Hamadeh, M., Tarnopolsky, M. (2008). Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. Department of Pediatrics McMaster University Hamilton Ontario Canada. *Obesity (Sliver Spring)*. 16(10): 2281-8.
21. El-Kader, S.M.A., Al-Jiffri, O.H., Al-Shreef, F.M.. (2014). Liver enzymes and psychological well-being response to aerobic exercise training in patients with chronic hepatitis C. *African Health Sciences*. 14(2): 414-19.
22. Barsalani, R., Riesco, E., Lavoie, J., Dionne, I. (2013). Effect of exercise training and isoflavones on hepatic steatosis in overweight postmenopausal women. *Climacteric*. 16 :88-95.
23. Slentz, C.A., Bateman, L. A., Willis, L.H., Tamlyn Shields, A., Tanner, C.J., Piner, L.W., Hawk, V.H., Muehlbauer, M.J., Samsa, G.P., Nelson, R.C., Huffman, K.M., Bales, C.W., Houmard, J.A., Kraus, W.E. (2011). Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in over weight adults from STRRIDE AT/RT. *Abs. American Journal Physiology Endocrinology Metabolism*. 301(5): 1033-9.
۲۴. آقاعلی‌نژاد، حمید، رجبی، حمید، سیاه‌کوهیان، معرفت. (۱۳۹۱). فیزیولوژی ورزشی کاربردی، چاپ اول، تهران، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی وزارت علوم تحقیقات و فن‌آوری. ص: ۷-۵۶.
۲۵. دانیل، مک لوگلین، جونانان، استامفورد، دیوید، وایت. (۲۰۰۷). فیزیولوژی انسان. ترجمه: عباسعلی، گائینی، نصیبه، هاشمی، سحر، رزمجو، خالد، محمدزاده. (۱۳۹۰). تهران، چاپ اول، انتشارات دانشگاه پیام نور. ص: ۵۶۲.
۲۶. فتحی، مهرداد، خیرآبادی، سمیه، رضائی، فریبرز، حجاری، کیوان. (۱۳۹۵). اثر هشت هفته مصرف چای سبز، تمرین هوازی و ترکیب آن‌ها بر آنزیم‌های کبدی و آپولیپو پروتئین‌های سرمی زنان دارای اضافه وزن غیرفعال. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۲: ۲۳-۱۱۴.

