فصلنامه علمی تخصصی طب کار
دوره سوم/ شماره دوم/ تابستان ۹۰/ صفحات ۱۵-۱۱

# بررسی آسیب مخاط معده و سطح ملاتونین بدنبال محرومیت از خواب نسبی در رت

خسرو صادق نیت حقیقی[1*]، ارشاد نوری[2]، غلامرضا حسین‌زاده[3]، احمدرضا دهپور[4]

۱. متخصص طب کار، دانشیار و عضو مرکز تحقیقات بیماریهای شغلی و طب کار، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دستیار گروه طب کار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. دانشیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
٤. استاد گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۸۹/۰۹/۲٦ تاریخ پذیرش:۹۰/۰۳/۱۲

## چکیده:

**مقدمه:** زندگی امروزی کار کردن با ساعات طولانی و شیفت کاری را اجتناب ناپذیر کرده است که با عوارض گوناگون جسمی و روانی همراه می‌باشد ویکی از عوارض شایع جسمی، شکایات گوارشی است. مطالعات نقش محافظتی ملاتونین در دستگاه گوارش را نشان داده اند. در این مطالعه قصد داریم آسیب مخاط معده ناشی از محرومیت از خواب نسبی در رت و نقش احتمالی ملاتونین را در آن بررسی کنیم.

**روش بررسی:** ٢٤ رت نر را در دو گروه ۱۲تایی کنترل که خواب طبیعی داشتند و گروه محرومیت از خواب نسبی تقسیم کردیم. برای ایجاد محرومیت از خواب نسبی از یک قفس استوانه‌ای ویژه که به آرامی، ۲۳ ساعت در روز، به مدت ١٤روز می‌چرخید استفاده کردیم. در ٢٤ساعت نهایی حیوانات از غذا محروم بودند. نهایتاً معده حیوانات تحت بررسی ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک قرارگرفت و نمونه سرم نیز جهت بررسی میزان ملاتونین بروش ELISA گرفته شد.

**یافته‌ها:** آسیب مخاطی کم و بیش در هر دو گروه مشاهده شد. شدت آسیب در گروه محرومیت از خواب نسبی بطور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر($P<۰/۰۰۱$) و سطح ملاتونین در گروه محرومیت از خواب نسبی بطور معنی‌داری از گروه کنترل کمتربود($P<۰/۰۰۱$).

**بحث و نتیجه‌گیری:** می‌توان گفت که محرومیت از خواب نسبی در رت‌ها می‌تواند منجر به آسیب مخاط معده و افزایش استعداد به بروز آن شود. از طرف دیگر ملاتونین سرم در گروه محرومیت از خواب نسبی کاهش یافته بود. بدینبه نظر می‌رسد کاهش ملاتونین سرم در ایجاد این آسیب نقش داشته باشند.

**کلید واژه ها:** آسیب مخاط معده، محرومیت از خواب نسبی، ملاتونین

[*] نویسنده مسؤول: آدرس پستی: تهران، میدان راه آهن، بیمارستان بهارلو، دفتر ریاست.تلفن: ٦٦٥٥٩٣٠٠-٠٢١
پست الکترونیکی:sadeghniiat@yahoo.com

[ Downloaded from tkj.ssu.ac.ir on 2026-09-14 ]

**مقدمه**

امروزه نیازهای اجتماعی و عوامل اقتصادی بسیاری از مردم را به سمت شیفت‌کاری و ساعات کاری طولانی سوق می‌دهند. اختلالات جسمی و روانی بسیاری را به این نوع زمان‌بندی کاری نسبت داده اند. در میان این اختلالات، مشکلات گوارشی شیوع قابل توجهی دارند(۱). مطالعات چندی نشان داده اند که شکایات گوارشی در افرادی‌که ساعات کاری طولانی دارند شایع‌تر است(۲و۳) و مطالعات زیادی ارتباط معنی‌داری میان شیفت‌کاری و اختلالات گوارشی نشان داده‌اند(٦-٤)، برخی از این مطالعات ذکر کرده اند که شیفت کاری می‌تواند ریسک فاکتوری برای بیماری زخم پپتیک باشد (۸و۷). نظریه‌های متعددی جهت توضیح ارتباط میان مشکلات گوارشی و این دو نوع زمان‌بندی کاری مطرح شده است مثل تغییر عادات غذایی، چه از نظر نوع غذا و چه از نظر زمان مصرف غذا، تغییر ریتم سیرکادین و همچنین پاسخ استرسی ناشی از محرومیت از خواب که منجر به تغییراتی در سیستم‌های دفاعی بدن می‌شود. دیگر عواملی که می‌تواند منجر به ایجاد مشکلات گوارشی در این افراد شود افزایش مصرف سیگار و قهوه در میان شیفت‌کاران است(۱).

مطالعات حیوانی مختلفی بروز آسیب مخاط معده را در رت‌های محروم از خواب حاد(۹) و مزمن(۱۰و۱۱) نشان داده‌اند. برخی از این مطالعات این ضایعات را ناشی از استرس دانسته‌اند(۱۱). اخیراً مطالعات زیادی شواهدی مبنی بر نقش ملاتونین در محافظت از بافتها در دستگاه گوارش در مدل‌های مختلف از جمله استرس، مطرح کرده‌اند(١٤و١٢).

در این مطالعه ما قصد داریم تا اثر محرومیت از خواب نسبی را بر مخاط معده در رت‌ها بررسی کنیم، همچنین قصد داریم نقش احتمالی ملاتونین در آسیب ایجاد شده را بررسی نماییم تا بتوانیم فرضیه‌ای راجع مکانیسم ایجاد مشکلات معده‌ای در افراد دچار محرومیت از خواب نسبی، همچون شیفت کاران و افرادی‌که ساعات کاری طولانی دارند، مطرح کنیم. هدف دیگر ما از انجام این مطالعه راه‌اندازی یک مدل experimental محرومیت از خواب می‌باشد که بتوانیم از طریق آن با ایجاد مداخلات مختلف بر ساعات خواب و بیداری حیوانات به بررسی اثرات و مکانیسم آنها بپردازیم.

**روش بررسی**

این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی experimental می‌باشد. گروه کنترل و گروه مداخله هرکدام شامل ۱۲ عدد رت نر بودند.٢٤رت نر رابه طور تصادفی در دو گروه ۱۲ تایی کنترل با خواب طبیعی و کنترل با محرومیت از خواب نسبی تقسیم کردیم. رت‌های نر ۲۰۰ تا ۲۸۰ گرمی در دمای ۱±۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۷۰-٦٥ درصد و شرایط روز و شب مصنوعی(۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب) نگهداری و توسط غذای استاندارد حیوانات و آب لوله کشی تغذیه می‌شدند. برای القاء محرومیت از خواب نسبی قفس‌هایی را به شکل استوانه افقی که توسط موتوری هر دو دقیقه یک دور می‌چرخید طراحی کردیم(۱۱و ۱۵). در قاعده این قفس استوانه‌ای محفظه‌ای جهت غذای حیوانات قرار دادیم و آب نیز از یک ورودی از قاعده‌ی دیگر قفس توسط یک لوله وارد قفس میشد تا حیوانات بتوانند بطور ٢٤ ساعته به آب و غذا دسترسی داشته باشند. موتورها را طوری برنامه‌ریزی کردیم که هر روز بین ساعت ۳ و ٤ بعدازظهر خاموش شوند تا رت‌ها بتوانند یکساعت در روز خواب بدون اختلال داشته باشند. محرومیت از خواب نسبی به مدت ١٤ روز ادامه داده شد. گروه کنترل را نیز در همین قفس‌ها در حالیکه موتورشان خاموش بود نگهداری می‌کردیم. هر دو گروه محرومیت از خواب نسبی و کنترل را در ٢٤ ساعت پایانی روز چهاردهم مطالعه از غذا محروم کردیم.

پس از تمام مدت مطالعه جهت القای بی‌هوشی در رت‌ها به منظور خارج کردن معده و خونگیری از آنها

[ Downloaded from tkj.ssu.ac.ir on 2026-09-14 ]

ازتزریق داخل صفاقی داروی pentobarbital شرکت سیگما به میزان ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم استفاده کردیم.

پس از خارج کردن معده و پس از کلامپ کردن دو انتهای آن، ۱۰ سی‌سی محلول ۲ درصد فورمالدئید داخل هر معده تزریق کردیم و پس از گذشت ۱۰ دقیقه معده را از قوس بزرگتر آن بریدیم و با سالین خنک شستشو دادیم. اندازه ضایعات ایجاد شده را زیر یک ذره بین با بزرگنمایی ۳ برابر بررسی کردیم. زخم‌ها را بر اساس یک سیستم قراردادی امتیازبندی کردیم. به اینصورت با توجه به طول ضایعات به سه دسته تقسیم شدند و به هر دسته یک ضریب نسبت داده شد( ضایعات کوچکتر یا مساوی یک میلیمتر، ضریب یک؛ ضایعات بین۲ تا ٤ میلیمتر، ضریب ۲؛ و ضایعات بزرگتر از ٤ میلیمتر ضریب ۳) در نهایت اندکس ضایعات در هر معده را از مجموع حاصل‌ضرب تعداد ضایعات موجود در هر دسته در ضریب آن بدست آورده شد(۱۷و۱٦).

همچنین نمونه‌های بافت معده را در محلول فرمالدئید ۱۰درصد جهت ارزیابی هیستولوژیک توسط یک پاتولوژیست که از مداخلات صورت گرفته آگاهی نداشت، فیکس شد.

**سنجش سطح ملاتونین:**

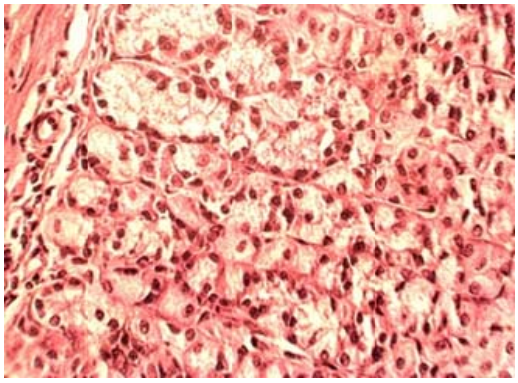
خونگیری را از بطن راست رت‌ها بین ۲ تا ۵ ساعت پس از شروع روز انجام دادیم. نمونه‌های خون را به مدت یک ساعت در دمای اتاق در لوله‌های آزمایش نگهداری کردیم و سپس آنها را در سانتریفوژ در ۳٦۰۰ دور در دقیقه در دمای ۲٤ درجه سانتیگراد، به مدت ۱۵ دقیقه قرار دادیم. بعد از این مرحله سرم را از نمونه ها جدا و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش الایزا نگهداری کردیم. آزمون الایزا توسط کیت اختصاصی سنجش ملاتونین رت، ساخت شرکت USCN Life Science انجام دادیم. حداقل دوز ملاتونین رت که توسط این کیت قابل شناسایی بود ۵/۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود.

اندکس اولسر بدست آمده برای هر رت متغیری کمی می‌باشد که آنرا از مجموع حاصلضرب تعداد ضایعات موجود در هر دسته در ضریب آن بدست می‌آوردیم.

داده ها به صورت SD ± Mean نشان داده می‌شوند و آنالیز آماری توسط آزمون independent samples T-test صورت گرفت. (P<۰/۰۵) را به عنوان سطح معنی‌داری مد نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

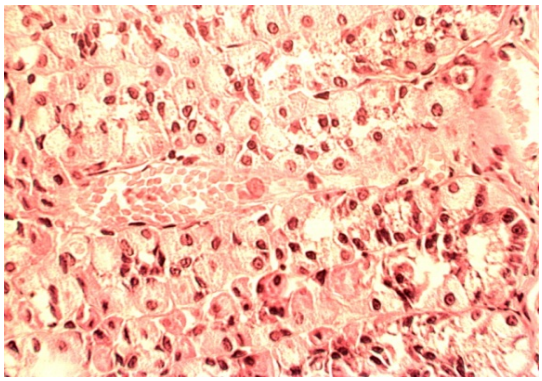
اندکس ضایعات در گروه کنترل ۰/۳۵ ±۰/۷۵ بود، در حالی که اندکس ضایعات در گروه محرومیت از خواب نسبی به ۲/۳٦ ± ۷/۳ رسیده بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری را نشان می‌داد(P<۰/۰۰۱). این یافته با یافته‌های حاصل از ارزیابی میکروسکوپیک نمونه‌های بافتی همسان بود. در گروه کنترل غدد معدی ظاهری نرمال داشتند، تراکم سلول‌های partial و chief نیز نرمال بود (شکلشماره ۱).



**شکل ۱**: ارزیابی میکروسکوپیک نمونه‌های بافتی در گروه کنترل

ولی در گروه محرومیت از خواب نسبی تجمع خون، انفیلتراسیون سلول‌های چند هسته‌ای و پرولیفراسیون سلول‌های chief در قاعده‌ی غدد معدی مشاهده می‌شد. هسته‌های دراز و متراکم در میان غدد معدی و لامیناپروپریا بیانگر عدم عملکرد این سلول‌ها و سیر مرگ در آنها بود(شکل شماره۲).

[ Downloaded from tkj.ssu.ac.ir on 2026-09-14 ]



**شکل ۲**: ارزیابی میکروسکوپیک نمونه‌های بافتی در گروه محرومیت از خواب نسبی

سطح ملاتونین سرم در گروه کنترل ٥۹/٤۰ ± ٤۰۷/۷٦ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. سطح ملاتونین سرم در گروه محرومیت از خواب نسبی به ۲٦/۰۰ ± ۸۷/۰۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر کاهش یافته بود، که بیانگر تفاوت معنی‌دار از لحاظ آماری میان سطح ملاتونین سرم در این دو گروه بود($P<۰/۰۰۱$).

## بحث

در این مطالعه اثر محرومیت از خواب نسبی را بر مخاط معده رت مورد بررسی قرار گرفته شد. با توجه به یافته‌های این مطالعه اندکس ضایعات در گروه محرومیت از خواب نسبی به صورت معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود. Murison و همکارانش هم نشان داده بودند که محرومیت از خواب به صورت حاد به مدت ۲٤ ساعت در مقایسه با گروه کنترل که محرومیت از خواب نداشتند، می‌تواند منجر به بروز زخم معده در رت‌های محروم از غذا به مدت ٤۰ ساعت بشود(۹). همچنین Guo و همکارانش نشان دادند که محرومیت از خواب نسبی مزمن به مدت یک هفته و دو هفته منجر به ایجاد زخم معده در رت‌ها می‌شود(۱۱).

مطالعات متعددی اثرات محافظتی و همچنین اثر بهبودی بخش ملاتونین را بر زخم‌های معده در مدل‌های مختلف نشان داده‌اند(۱۳و۱۲و ۱۸). در مطالعه ما نیز در گروه محرومیت از خواب نسبی که با ضایعات بیشتری در مخاط معده همراه بودند سطح ملاتونین کاهش قابل توجهی را نسبت به گروه کنترل که خواب نرمال داشتند، نشان داد.

## نتیجه‌گیری

در پایان با توجه به یکسان بودن تمامی شرایط محیطی در هر دو گروه کنترل و مداخله به جز در مورد محرومیت از خواب نسبی،می‌توان گفت که محرومیت از خواب نسبی در رت‌ها می‌تواند منجر به آسیب مخاط معده و افزایش استعداد به بروز آن شود که با توجه به پایین‌تر بودن سطح ملاتونین در رت‌های گروه محرومیت از خواب نسبی نسبت به گروه کنترل بخشی از این خاصیت را می‌توان به پایین بودن ملاتونین در این گروه نسبت داد. هرچند برای یافتن ارتباط علیتی نیاز به انجام مطالعات دیگری با استفاده از آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های ملاتونین می باشد.

همچنین در این مطالعه ما سعی کردیم با اضافه کردن بررسی میکروسکوپیک بافت مخاط معده در کنار بررسی ماکروسکوپیک آن، شواهد عینی بیشتری را در مورد ضایعات مخاط معده جمع آوری کنیم، ولی با این وجود با توجه به وابستگی این بررسی‌ها به اپراتور آن، استفاده از روش‌های عینی‌تر مانند ایمونوهیستوکمیستری برای تعیین میزان آسیب مخاطی پیشنهاد می‌شود.

[ Downloaded from tkj.ssu.ac.ir on 2026-09-14 ]

## منابع


1. Caruso C. Shift work and long working hours, in environmental and occupuational medicine**.** N.R. William, Editor 2007: Lippincott Williams & Wilkins: 1359-63**.**
2. Celik S. Veren F. Ocakci A. Gastrointestinal complaints related to eating anddrinking habits and work life of intensive care nurses in Zonguldak, Turkey. Dimens Crit Care Nurs, 2008: 27(4): 173-179**.**
3. Rosta J, Gerber A. Excessive working hours and health complaints among hospital physicians: a study based on a national sample of hospital physicians in Germany. Ger Med Sci, 2007. 5: Doc09**.** Published online 2007 Norember 29.
4. Knutsson A. Health disorders of shift workers. Occup Med (Lond), 2003. 53(2): 103-8**.**
5. Muecke S Effects of rotating night shifts: literature review. J Adv Nurs, 2005. 50(4): 433-439**.**
6. Segawa K,Nakazawa S, Tsukamoto Y, Kurita Y, Goto H, Fukui A, et al. Peptic ulcer is prevalent among shift workers. Dig Dis Sci, 1987. 32(5): 449-453**.**
7. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A, Galante A, Coppeta L, Gemma G, et al, Shift work increases the frequency of duodenal ulcer in H pylori infected workers. Occup Environ Med, 2006**: (**11) 63 **:** 773-5**.**
8. Van Mark A, Spallek M, Groneberg DA, Kessel R, Weiler SW. Correlates shift work with increased risk of gastrointestinal complaints or frequency of gastritis or peptic ulcer in H. pylori-infected shift workers? Int Arch Occup Environ Health, 2010. 83(4): 423-431**.**
9. Murison R, Ursin R, Coover GD, Lien W, ursin H. Sleep deprivation procedure produces stomach lesions in rats. Physiol Behav, 1982. 29(4): 693-4**.**
10. Guo JS, Cho CH, Koo MW. Worsening effect of partial sleep deprivation on indomethacin-induced gastric mucosal damage. Pharmacol BiochemBehav, 2005; 82(3): 515-521**.**
11. Guo JS, chau FL, Cho CH, Koo MW. Partial sleep deprivation compromises gastric mucosal integrity in rats. Life Sci, 2005; 77(2): 220-9**.**
12. Brzozowsa I, Ptak_Belowska A, Pawlik M, Pajdo R,Drozdowiez D, Konturek SJ, et al. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatoninin the mechanism of gastric defense. J Physiol Pharmacol, 2009. 60 Suppl 7: 47-56**.**
13. Kato K, Murai I, Asai S, Takahashi Y, Nagata T, Komuro S, et al. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats. Aliment Pharmacol Ther, 2002; 16 Suppl 2: 29-34**.**
14. Konturek PC, konturek SJ, Brzozowski T,Dembinski A, Zembala M, Mytar B, et al. Gastroprotective activity of melatonin and its precursor, L-tryptophan, against stress-induced and ischaemia-induced lesions is mediated by scavenge of oxygen radicals. Scand J Gastroenterol, 1997; 32(5): 33-48
15. Shen XZ, Chow JF, Koo MW, Cho CH. Gene expression profiles in gastric mucosa of sleep deprivation rats. World J Gastroenterol, 2000; 6(5): 754-8**.**
16. Peskar BM, Ehrlich K, Peskar BA. Role of ATP-sensitive potassium channels in prostaglandin-mediated gastroprotection in the rat. J Pharmacol Exp Ther, 2002; 301(3): 969-974**.**
17. Stroff T, Plate S, Ebrahim JS, Ehrlich KH, Respondek M, Peskar BM. Tachykinin-induced increase in gastric mucosal resistance: role of primary afferent neurons, CGRP, and NO. Am J Physiol, 1996; 271(6 Pt 1): G1017-1027.
18. Konturek PC, Konturek SJ, Majka J, Zembala M, Hahn EG. Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects. Eur J Pharmacol, 1997; 322(1): 73-7**.**


[ Downloaded from tkj.ssu.ac.ir on 2026-09-14 ]