



اثر تمرین ترکیبی به همراه مصرف قهوه سبز بر مقادیر سرمی هورمون‌های تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول در زنان دارای اضافه وزن و چاق

افشین ساکت^۱، فاطمه ایزد دوست^۲، رامین شعبانی^{۳*}

۱- کارشناس ارشد تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران

۲- دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران

۳- دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران

چکیده

مقدمه

پلی فنول‌ها و فعالیت بدنی به عنوان دو فاکتور اثر گذار بر میزان هورمون‌های تستوسترون، فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) و کورتیزول شناخته می‌شوند. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین ترکیبی به همراه مصرف قهوه سبز بر میزان سرمی هورمون‌های تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول در زنان دارای اضافه وزن و چاق بود.

مواد و روش‌ها

۳۰ زن جوان چاق و دارای اضافه وزن داوطلب به صورت تصادفی به سه گروه تمرین ترکیبی، قهوه سبز و تمرین ترکیبی- قهوه سبز تقسیم شدند. تمرینات چهار جلسه در هفته و به مدت شش هفته انجام شد. مقدار قهوه سبز مصرفی ۲۵۰ mg در روز به مدت ۶ هفته بود. میزان سرمی هورمون‌های تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول ۲۴ ساعت قبل و ۴۸ ساعت بعد از مداخلات اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها

نتایج نشان داد میزان سرمی تستوسترون و کورتیزول در هر سه گروه تمرین ترکیبی، قهوه سبز و تمرین ترکیبی- قهوه سبز بود تغییر معنی‌داری نداشت ($P>0/05$). میزان IGF-1 در گروه تمرین ترکیبی افزایش معنی‌دار ($P=0/01$) و در گروه قهوه سبز کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/03$). تغییرات در گروه تمرین ترکیبی- قهوه سبز معنی‌دار نبود ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد تمرین ترکیبی توانست در بهبود میزان IGF-1 موثر باشد. با این حال، تمرین ترکیبی و قهوه سبز بر مقادیر هورمون‌های تستوسترون و کورتیزول موثر نبودند. پژوهش‌های بیشتری برای تایید یافته‌ها لازم است.

کلیدواژه‌ها

سرطان پستان، دی دایمر، پیش آگهی بیماری

مقاله پژوهشی اصیل

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۳۱

تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۸

*نویسنده مسئول: رامین شعبانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران

تلفن:

پست الکترونیک:

Shabani_msn@yahoo.com

مقدمه

طبق شواهد موجود شیوع چاقی به عنوان یک بیماری

مزمّن که در نتیجه عدم تعادل بین انرژی دریافتی و



های بافت، خواص آنابولیکی بر توده عضلانی داشته باشد (۸).

بر خلاف تستوسترون و IGF-1، کورتیزول هورمونی با فعالیت کاتابولیکی می‌باشد که توسط تحریک هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک، از ناحیه فاسیکولاتا بخش قشری غده فوق کلیه ترشح می‌شود (۹). هورمون کورتیزول می‌تواند با اثرات کاتابولیکی خود بر لیپولیز چربی در بافت چربی و تجزیه پروتئین‌ها در عضله اسکلتی بر افزایش رهایش اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه تأثیر گذارد. همچنین، کورتیزول در پاسخ به بی‌حرکی طولانی مدت باعث کاهش سنتز پروتئین عضله و در نتیجه کاهش توده عضلانی می‌گردد (۱۰). ازجمله عواملی که می‌توانند در تغییرات میزان تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول دخالت داشته باشند، می‌توان به سن، جنسیت، وراثت و همچنین عوامل محیطی اشاره کرد. تأثیر سن، جنسیت و وراثت غیر قابل اجتناب هستند، حال آنکه با تعدیل عوامل محیطی از جمله تغییر در سطح فعالیت بدنی و تنظیم رژیم غذایی افراد می‌توان بر بهتر شدن میزان تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول تأثیر گذاشت (۴).

پیشینه‌های موجود بیان می‌دارند که انجام تمرینات هوازی و مقاومتی و ترکیبی، همگی می‌توانند بر تغییر میزان تستوسترون (۷، ۱۱، ۱۲)، IGF-1 (۱۲-۱۵) و کورتیزول (۷، ۱۲، ۱۶) موثر باشند. با این حال برخی مطالعات نیز حاکی از عدم تأثیر تمرینات بر بهتر شدن این هورمون‌ها هستند (۱۷ و ۱۸). با توجه به مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که انجام تمرینات هوازی و مقاومتی با افزایش میزان گیرنده‌های آندروژن، افزایش پیشساز تستوسترون یعنی دی هیدرواپی آندروسترون و همچنین کاهش میزان پروتئین گلوبولین اتصالی به هورمون

مصرفی ایجاد می‌شود (۱)، به طور فزاینده‌ای در جهان و همچنین در ایران در حال افزایش است. به نحوی که این اختلال شیوعی ۲۱ بیلیونی را در جمعیت جهان (۱) و شیوعی ۲۰ درصدی را در میان ایرانیان نشان می‌دهد (۲). مهم‌ترین عامل در کنترل و درمان چاقی، بهتر شدن متابولیسم است. عامل اصلی تنظیم متابولیسم توده بدون چربی و به ویژه توده عضلانی است (۳). برای سلامت، انجام فعالیت بدنی و عملکردهای حیاتی بدن ضروری است. افزایش توده عضلانی که عموماً با هایپرتروفی عضلانی اندازه‌گیری می‌شود، با تغییر در میزان سنتز و تخریب پروتئین‌ها مسیر می‌گردد. پروتئین عضله و در حقیقت تمام پروتئین‌های بدن به طور پیوسته در حال سنتز و تخریب هستند. تعادل مثبت در سنتز پروتئین‌ها با افزایش توده عضلانی و تعادل منفی با افزایش از دست دادن پروتئین‌ها همراه است. بخش بزرگی از این تغییرات توسط سیگنال‌های غدد درون ریز تنظیم می‌شوند (۴) که تأثیرات خود را توسط ترشح هورمون‌ها اعمال می‌کنند. تستوسترون هورمونی استروئیدی است که می‌تواند با افزایش سنتز پروتئین و مهار تجزیه آن، در افزایش توده عضلانی نقش ایفا کند (۵). با وجود آنکه تولید تستوسترون در زنان به میزانی معادل یک دهم مردان و توسط فاسیکولاتا غده فوق کلیه، استرومای تخمدان و آندروژن در گردش آندروستندیون^۱ انجام می‌گیرد (۶)، اما همین مقدار کم (۰/۷-۰/۲ ng/ml) نیز احتمالاً در سازگاری‌های ناشی از افزایش توده عضلانی در زنان اهمیت دارد (۷). هورمون فاکتور رشد شبه انسولین^۲ که توسط تحریک هورمون رشد در کبد ساخته و در خون آزاد می‌شود نیز می‌تواند از طریق تحریک تمایز سلول‌های ماهواره‌ای، افزایش تعداد سلول‌های عضلانی و میوفیبریل-

^۱ Androstenedione

^۲ Insulin-like growth factor (IGF-1)



جنسی^۱ که در مهار فعالیت اندروژن‌ها نقش دارند، میزان تستوسترون را تنظیم نمایند (۱۹). از جهتی افزایش محیط آنابولیک که در نتیجه افزایش تستوسترون رخ می‌دهد، احتمالاً با کاهش میزان کورتیزول که در تخریب پروتئین دخالت دارد، همراه است (۱۸). به علاوه اثرات تستوسترون می‌تواند در نتیجه افزایش ترشح هورمون IGF-1 اعمال شود (۲۰) که این هورمون از طریق تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای در افزایش سطح مقطع عضله دخالت دارد (۲۱).

از سوی دیگر، مطالعات جدید نشان دادند که پلی فنول‌ها، به عنوان متابولیسم ثانویه گیاهان، با اثرات آنتی اکسیدانی خود، با کاهش سطح رادیکال‌های آزاد عضله به عنوان یکی از عوامل مداخله‌گر در آتروفی عضلانی، بر کاهش تخریب پروتئین‌ها و در نتیجه تاخیر در آتروفی عضلانی دخالت دارند (۲۲). این اثرات پلی فنول‌ها بر تاخیر تخریب پروتئین‌ها را می‌توان ناشی از تغییر در سطح هورمون‌ها دانست. به عنوان مثال مشاهده شده که پلی فنل‌های موجود در انگور و چای سبز در حفظ میزان سرمی تستوسترون (۲۳ و ۲۴) و پلی فنل‌های موجود در شکلات تلخ در کاهش میزان کورتیزول خون (۲۵) دخالت دارند. اثرات پلی فنول‌ها بر تستوسترون احتمالاً از طریق کاهش دفع ادراری آن اعمال می‌گردد (۲۳، ۲۴، ۲۶). از جهتی چنین به نظر می‌رسد که به دلیل شباهت ساختاری این ترکیبات با استروئیدها، می‌توانند با مهار آنزیم‌های درگیر در سنتز هورمون‌های استروئیدی، تولید کورتیزول را کاهش دهند (۲۷ و ۲۸). قهوه نیز به عنوان نوشیدنی محبوب دو سوم جمعیت جهان، حاوی مقادیر بالایی از پلی فنول‌هاست. عموماً قهوه به دو شکل بوده

داده و بو داده نشده یا سبز تهیه می‌شود. با توجه به آنکه بخش اعظم پلی فنول‌های قهوه در طی فرآیند بودادن از بین می‌رود، لذا مقادیر پلی فنول موجود در قهوه سبز بسیار بالاتر از قهوه بو داده می‌باشد. گزارش شده که پلی فنول‌های موجود در قهوه سبز طیف وسیعی از اثرات از جمله تاثیر بر کاهش وزن، بهتر شدن هموستاز گلوکز، متابولیسم چربی‌ها، کاهش فشار خون و بهتر شدن بیماری‌های مرتبط اعصاب را موجب می‌شوند (۲۹-۳۱). با این حال با توجه به مطالعات انجام شده، به نظر می‌رسد که تاکنون پژوهشی در خصوص بررسی تاثیر مصرف قهوه سبز بر تنظیم هورمون‌های تستوسترون و کورتیزول انجام نشده است. از جهتی با توجه به تاثیر تستوسترون بر ترشح IGF-1 (۲۰) این احتمال وجود دارد که تغییرات تستوسترون ناشی از مصرف قهوه سبز بر میزان هورمون IGF-1 نیز تاثیر گذار باشد.

مطالعات نشان دادند که تمرینات ترکیبی بر بهبود میزان تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول موثر است. همچنین گزارش شده که پلی فنل‌ها بر بهبود میزان تستوسترون و کورتیزول موثر بوده و احتمالاً می‌توانند از طریق تاثیر بر این دو هورمون بر تنظیم هایپرتروفی عضلانی تاثیر گذار باشند همچنین با توجه به ارتباط بین ترشح هورمون تستوسترون و IGF-1 و با توجه به بر اساس بررسی‌های پژوهشگر، به نظر می‌رسد که تاکنون تاثیر همزمان این دو عامل بر هورمون‌های یادشده، مورد بررسی قرار نگرفته، لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین ترکیبی به همراه مصرف قهوه سبز بر مقادیر سرمی هورمون تستوسترون، IGF-1 و کورتیزول در زنان دارای اضافه وزن و چاق بود.

مواد و روش‌ها

^۱ Sex hormone-binding globulin (SHBG)



پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی می‌باشد. جامعه آماری پژوهش حاضر شامل ۴۰ نفر از زنان چاق و دارای اضافه وزن یکی از مناطق منتخب شهر رشت با دامنه سنی ۲۵-۳۵ سال که طی یک سال گذشته فعالیت بدنی منظم نداشته و فاقد بیماری‌های متابولیک و ارتوپدی بودند (تشخیص توسط پزشک عمومی) که از طریق فراخوان، داوطلب شرکت در پژوهش شدند و از این میان تعداد ۳۰ نفر که از هیچ مکمل و یا داروهای کاهنده وزن طی شش ماه گذشته مصرف نکرده بودند، به عنوان نمونه انتخاب و به صورت نمونه‌گیری تصادفی ساده (قرعه‌کشی) به سه گروه ۱۰ نفره مصرف قهوه سبز، تمرین ترکیبی و قهوه سبز-تمرین ترکیبی تقسیم شدند و به مدت شش هفته مداخلات تمرینی ترکیبی، قهوه سبز و یا تمرین ترکیبی-قهوه سبز انجام شد. برای انتخاب تعداد نمونه‌ها در هر گروه از تعداد نمونه در پژوهش‌های پیشین در زمینه بررسی تاثیر قهوه سبز (۳۲) و تمرین ترکیبی (۳۳ و ۳۴) در نمونه‌های انسانی استفاده شد. پس از توضیح کامل روند پژوهش، رضایتنامه کتبی توسط تمامی آزمودنی‌ها امضا شد. معیارهای خروج از پژوهش شامل داشتن هر نوع رژیم غذایی، بیش از سه جلسه غیبت در تمرینات و نخوردن منظم وعده‌های قهوه سبز مصرفی بود. به آزمودنی‌ها توصیه شد که عادات غذایی خود و به ویژه میزان چربی، نمک، میوه و سبزیجات مصرفی و همچنین میزان فعالیت روزانه خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. سه نفر از گروه قهوه سبز-تمرین همزمان و یک نفر از گروه قهوه سبز به دلایل شخصی و عدم رعایت شرایط پژوهش حذف شدند.

پودر قهوه سبز به صورت بسته‌بندی خریداری شد. میزان قهوه سبز مصرفی روزانه دو وعده ۲۵۰ mg قبل از نهار و قبل از شام با توجه به اثر احتمالی قهوه سبز بر اشتها بود، در هر وعده ۱۲۵ mg پودر قهوه سبز در ۱۲۰ ml آب داغ

(نصف فنجان) مصرف شد. میزان قهوه سبز مصرفی از مطالعات انسانی برداشت شد که بیان داشتند مصرف طولانی مدت قهوه سبز اثر سوء ندارد (۳۲، ۳۵). به منظور اطمینان از مصرف مکمل، توزیع قهوه سبز به صورت هفتگی انجام و پیامک روزانه نیز جهت یادآوری مصرف وعده‌ها به تمامی آزمودنی‌ها داده شد. مقادیر کل پلی فنول‌ها موجود در قهوه سبز با استاندارد اسید گالیک (۳۶) اندازه‌گیری و نتایج آن توسط دستگاه اسپکتروفتومتر PG T1۰۰ سنتر آلمان در طول موج nm ۴۷۰ خوانده شد. میزان کل پلی فنول‌های موجود در هر گرم قهوه سبز مورد تحقیق ۴۲۰ mg محاسبه شد.

برنامه تمرین ترکیبی به مدت شش هفته، چهار جلسه در هفته بود که هر جلسه ابتدا با ۱۰ دقیقه گرم کردن شامل دوی نرم و حرکات کششی شروع، سپس تمرینات هوازی و در ادامه تمرینات مقاومتی انجام می‌شد. در انتهای جلسات نیز آزمودنی‌ها ۱۰ دقیقه دوی نرم و حرکات کششی را جهت سرد کردن انجام می‌دادند. تمرین هوازی شامل دویدن بود که در هفته اول با ۲۰ دقیقه دویدن با شدت ۵۵-۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب بر طبق فرمول (سن-۲۲۰) شروع، هر هفته ۲ دقیقه به زمان و هر دو هفته ۵ درصد به شدت افزوده شد (۳۳) تا در هفته ششم به ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۷۰-۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب برسد. برنامه تمرین مقاومتی شامل هشت حرکت به ترتیب شامل پرس سینه، پرس پا، لت، ساق پا نشسته دستگاه، نشر از جلو هالتر، پشت پا، صلیب و جلو بازو بود. ترتیب انجام تمرینات با توجه به رعایت انجام یک در میان تمرینات بالاتنه و پایین تنه و انجام تمرینات چند مفصله پیش از تک مفصله تنظیم شد (۳۷). تمرینات به صورت دایره ای در ۴-۲ نوبت با ۸۰-۶۵ درصد یک تکرار بیشینه، ۱۲-۸ تکرار، ۹۰-۶۰ ثانیه استراحت بین حرکات و ۳-۲ دقیقه استراحت بین دایره‌ها انجام شد. افزایش



شدت تمرینات به صورت پلکانی بود و در هفته چهارم جهت جلوگیری از بیش تمرینی یک دوره کاهش بار در نظر گرفته شد (۳۸). اندازه‌گیری یک تکرار بیشینه برای مشخص کردن شدت تمرینات در دو مرحله، قبل از شروع تمرینات (برای سه هفته اول) و در پایان هفته سوم (برای سه هفته دوم) انجام شد. بدین منظور پس از یک جلسه آشنایی با نحوه اجرای صحیح حرکات، اندازه‌گیری یک تکرار بیشینه با استفاده از آزمون برزیسکی محاسبه شد (۳۹).

متغیرهای ترکیب بدن آزمودنی‌ها شامل قد (توسط متر نواری در کنار دیوار)، وزن (توسط ترازوی دیجیتال Seca ساخت آلمان)، شاخص توده بدن (توسط تقسیم وزن بر مجذور قد) و چربی زیر جلدی (توسط کالیپر SAEHAN ساخت کره جنوبی با استفاده از نمودار جکسون-پولارک (۴۰)) یک هفته قبل از شروع تمرینات اندازه‌گیری شد. همچنین وزن توده بدون چربی نیز یک هفته قبل و همچنین بعد از اتمام مداخلات با تفاضل وزن توده چربی از وزن کل بدن بدست آمد (۴۱).

نمونه خون در روزهای ۵ تا ۱۲ مرحله فولیکولار صورت پذیرفت. ۲۴ ساعت قبل و ۴۸ ساعت پس از اتمام مداخلات، بین ساعت ۸ تا ۹:۳۰ صبح، به میزان ۱۰ cc از ورید بازویی با رعایت ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی و عدم انجام فعالیت بدنی به مدت ۲۴ ساعت گرفته، به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ، سرم آن جداسازی و تا زمان اندازه‌گیری در فریزر با دمای -28°C قرار گرفت. میزان تستوسترون به روش فتومتریک (توسط دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی ۹۰۲ ساخت ژاپن و با کیت بیوسیستم ساخت اسپانیا) و میزان کورتیزول و

فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) به روش الایزا (توسط دستگاه ایمونوالایزر لیاژون^۲ ساخت ایتالیا و به ترتیب با کیت مونوباند^۳ ساخت امریکا و کیت LND ساخت آلمان) اندازه‌گیری شدند. برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها آزمون کلموگراف-اسمیرنوف استفاده شد. بررسی تغییرات درون گروهی توسط آزمون تی همبسته و تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آنالیزواریانس یک‌طرفه انجام شد و در مواردی که تغییرات بین گروهی معنی‌دار بود، آزمون تعقیبی توکی جهت ارزیابی دو به دو گروه‌ها به کار رفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار SPSS v.۲۲ انجام و میزان α در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن آزمودنی‌ها در گروه‌های تمرین ترکیبی، قهوه سبز و تمرین ترکیبی-قهوه سبز به ترتیب $29/50 \pm 3/74$ ، $31/33 \pm 3/50$ و $28/28 \pm 3/09$ سال بود. نتایج آزمون کلموگراف-اسمیرنوف نشان داد که متغیرهای بررسی شده از توزیع طبیعی برخوردار بودند. نتایج آزمون واریانس یک‌طرفه جهت بررسی تغییرات بین گروهی در پیش آزمون نشان داد که تفاوت معنی‌داری در هیچ یک از متغیرهای اندازه‌گیری شده شامل قد، وزن، BMI، درصد چربی، وزن توده بدون چربی و هورمون‌های تستوسترون، کورتیزول و IGF-1 وجود نداشت ($P > 0/05$). توصیف ویژگی‌های ترکیب بدن و میزان سرمی هورمون‌ها و همچنین نتایج بررسی‌های بین گروهی متغیرهای پژوهش در پیش آزمون در جدول ۱ ارائه شده است.

^۱ Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

^۲ Liaison

^۳ Monobind



جدول ۱- توصیف ویژگی‌های ترکیب بدن و میزان هورمون‌های سرمی آزمودنی‌ها به همراه نتایج تغییرات بین گروهی در پیش‌آزمون

متغیر	تمرین ترکیبی	قهوه سبز	تمرین ترکیبی - قهوه سبز	تغییرات بین گروهی در پیش‌آزمون	
				F	P-Value
ترکیب بدن					
قد (m)	پیش‌آزمون	۱/۶۰±۰/۰۴	۱/۶۱±۰/۰۴	۲/۵۷	۰/۰۹
وزن (kg)	پیش‌آزمون	۷۵/۰۰±۱۲/۷۱	۷۷/۵۵±۹/۱۲	۰/۲۵	۰/۷۷
BMI (kg/m ²)	پیش‌آزمون	۲۹/۱۰±۴/۰۵	۲۹/۹۳±۲/۷۱	۰/۲۳	۰/۷۹
درصد چربی (%)	پیش‌آزمون	۲۹/۸۰±۲/۶۵	۲۹/۵۵±۲/۲۹	۰/۰۳	۰/۹۶
وزن توده بدون چربی (kg)	پیش‌آزمون	۴۵/۴۳±۶/۹۷	۵۳/۲۹±۷/۰۵	۰/۲۷	۰/۷۶
	پس‌آزمون	۵۵/۲۰±۵/۶۹	۵۴/۰۹±۶/۸۳		
هورمون‌های سرم					
تستوسترون (mg/dl)	پیش‌آزمون	۱/۱۷±۰/۴۴	۰/۹۱±۰/۲۲	۱/۲۰	۰/۳۱
	پس‌آزمون	۱/۴۵±۰/۴۱	۱/۱۴±۰/۴۲		
کورتیزول (mg/dl)	پیش‌آزمون	۱۷/۶۳±۷/۴۸	۱۸/۰۲±۶/۴۱	۱/۱۱	۰/۳۴
	پس‌آزمون	۱۸/۰۲±۷/۰۹	۱۴/۵۱±۴/۱۶		
IGF-1 (ng/ml)	پیش‌آزمون	۱۳۵/۴۰±۵۱/۱۸	۱۶۳/۵۵±۳۳/۰۳	۲/۰۰	۰/۱۵
	پس‌آزمون	۱۶۵/۴۰±۵۹/۵۳	۱۳۱/۸۳±۱۱/۰۶		

BMI: شاخص توده بدن؛ IGF-1: فاکتور رشد شبه انسولین-۱

ترکیبی (P=۰/۰۰۰۱) داشت، این در حالی بود که تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین ترکیبی-قهوه سبز دیده نشد (P>۰/۰۵) بود (جدول ۳).

جهت بررسی تفاوت بین گروهی در پس‌آزمون ابتدا تفاضل پیش و پس‌آزمون گرفته و سپس تجزیه و تحلیل آماری انجام شد. آزمون آنالیزواریانس یک راهه در پس‌آزمون تفاوت معنی‌دار مقادیر IGF-1 را بین سه گروه نشان داد (P=۰/۰۰۲). با این حال بررسی متغیرهای تستوسترون، کورتیزول و وزن توده بدون چربی حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار بین سه گروه بود (P>۰/۰۵) (جدول ۲). از آزمون تعقیبی توکی به منظور بررسی دو به دو گروه‌ها برای متغیر IGF-1 در پس‌آزمون استفاده شد و نتایج آن در جدول ۳ ارائه شد. نتایج نشان داد که تغییرات IGF-1 در گروه قهوه سبز اختلاف معنی‌داری با گروه‌های تمرین ترکیبی-قهوه سبز (P=۰/۰۳) و تمرین



جدول ۲- نتایج آزمون واریانس یک طرفه به منظور بررسی تغییرات بین گروهی در پس آزمون

معنی داری	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	جمع مربعات	گروهی	
		۰/۰۵	۲	۰/۱۱	بین گروهی	تستوسترون
۰/۸۶	۰/۱۴	۰/۳۸	۲۳	۸/۸۸	درون گروهی	
			۲۵	۹/۰۰	کل	
		۵۰/۳۹	۲	۱۰۰/۷۸	بین گروهی	کورتیزول
۰/۲۳	۱/۵۲	۳۳/۰۵	۲۳	۷۶۰/۳۱	درون گروهی	
			۲۵	۸۶۱/۱۰	کل	
		۹۰۸۳/۷۱	۲	۱۸۱۶/۴۳	بین گروهی	IGF-1
۰/۰۰۲*	۸/۳۳	۱۰۸۹/۶۹	۲۳	۲۵۰۶۲/۹۱	درون گروهی	
			۲۵	۴۳۲۳۰/۳۴	کل	
		۶۸۳۴۱/۱۱	۲	۱۳۶۶۸۲/۲۲	بین گروهی	وزن توده بدون چربی
۰/۰۷	۲/۹۱	۱۷۶۷/۳۵	۲۳	۴۰۶۴۹/۱۵	درون گروهی	
			۲۵	۱۷۷۳۳۱/۳۸	کل	

IGF-1: فاکتور رشد شبه انسولین-۱

* اختلاف معنی دار ($P < 0.05$)

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی توکی متغیر IGF-1 به منظور ارزیابی دو به دوی گروه‌ها

معنی‌داری	فاصله اطمینان ۹۵٪		میانگین اختلافات	گروه‌ها	
	حد بالا	حد پایین			
۰/۰۳*	-۲/۹۵	-۷۱/۷۷	-۳۷/۳۶	قهوه سبز	تمرین ترکیبی - قهوه سبز
۰/۱۴	۵۸/۰۰	-۹/۲۹	۲۴/۳۵	تمرین ترکیبی	تمرین ترکیبی - قهوه سبز
۰/۰۰۰۱*	۹۳/۰۹	۳۰/۳۴	۶۱/۷۲	تمرین ترکیبی	قهوه سبز

IGF-1: فاکتور رشد شبه انسولین-۱

* اختلاف معنی دار ($P < 0.05$)

غیر معنی دار در گروه تمرین ترکیبی- قهوه سبز بود ($P > 0.05$). همچنین بررسی وزن توده بدون چربی بیانگر افزایش معنی دار در گروه‌های تمرین ترکیبی ($P = 0.01$) و قهوه سبز ($P = 0.02$) و عدم تغییر معنی دار در گروه تمرین ترکیبی- قهوه سبز بود ($P > 0.05$) (جدول ۴).

در بررسی تغییرات درون گروهی از آزمون t همبسته استفاده شد. تغییر معنی داری در هیچ یک از گروه‌های مطالعه برای دو هورمون تستوسترون و کورتیزول مشاهده نشد ($P > 0.05$). ارزیابی هورمون IGF-1 حاکی از افزایش معنی دار آن در گروه تمرین ترکیبی ($P = 0.01$)، کاهش معنی دار در گروه قهوه سبز ($P = 0.03$) و افزایش ناچیز و



جدول ۴- تغییرات درون گروهی میزان هورمون‌های سرم و وزن توده بدون چربی

متغیر	گروه	اختلاف میانگین	t	معنی‌داری
تستوسترون	تمرین ترکیبی	-۰/۲۷	-۱/۶۲	۰/۱۴
	قهوه سبز	-۰/۲۳	-۱/۲۹	۰/۲۳
	تمرین ترکیبی - قهوه سبز	-۰/۳۹	-۱/۲۶	۰/۲۵
کورتیزول	تمرین ترکیبی	-۰/۳۹	-۰/۲۸	۰/۷۸
	قهوه سبز	۳/۵۱	۱/۵۱	۰/۱۶
	تمرین ترکیبی - قهوه سبز	۱/۴۰	۰/۶۳	۰/۵۴
IGF-1	تمرین ترکیبی	-۳۰/۰۰	-۳/۰۳	۰/۰۱*
	قهوه سبز	۳۱/۷۲	۲/۴۸	۰/۰۳*
	تمرین ترکیبی - قهوه سبز	-۵/۶۴	-۰/۵۴	۰/۶۰
وزن توده بدون چربی	تمرین ترکیبی	-۰/۵۵	-۳/۲۰	۰/۰۱*
	قهوه سبز	-۰/۸۰	-۲/۷۷	۰/۰۲*
	تمرین ترکیبی - قهوه سبز	-۰/۷۷	-۱/۵۲	۰/۱۷

IGF-1: فاکتور رشد شبه انسولین-۱

* اختلاف معنی‌دار بین پیش و پس آزمون در گروه مورد نظر ($P < 0.05$)

بحث

در بررسی تغییرات بین گروهی در پس آزمون IGF-1 تفاوت معنی‌داری داشت، اما کورتیزول، تستوسترون و وزن توده بدون چربی تفاوت معنی‌داری را در بین گروه‌ها نشان ندادند. معنی‌داری بین گروهی IGF-1 را می‌توان ناشی از کاهش در گروه قهوه سبز و افزایش در گروه‌های تمرین ترکیبی و تمرین ترکیبی- قهوه سبز دانست. در خصوص تغییرات درون گروهی، نتایج نشان داد تمرین ترکیبی بر افزایش میزان IGF-1 و وزن توده بدون چربی موثر بود. با این حال، اثر معنی‌داری بر میزان تستوسترون و کورتیزول سرم چربی نداشت. این یافته‌ها با نتایج روسا و همکاران (۳۴)، هاکینین^۱ و همکاران (۱۸)، جلیبتر^۲ و همکاران (۴۲)، بورست^۳ و همکاران (۱۳) وال^۴ و همکاران (۱۵) همسو و با نتایج القدیر^۵ و همکاران (۴۳)، مارکس^۶ و

همکاران (۱۲)، کرامر^۷ و همکاران (۷) و ناسیس^۸ و همکاران (۱۴) ناهمسو می باشد. القدیر و همکاران دریافتند چهار هفته تمرین هوازی با شدت متوسط در افزایش تستوسترون و کاهش کورتیزول بزاق افراد ۱۵-۲۵ سال موثر بود (۴۳). مارکس و همکاران نشان دادند تمرین با شدت کم پس از ۱۲ هفته و تمرین با شدت بالا بعد از ۱۲ و ۲۴ هفته توانستند بر بهتر شدن تستوسترون زنان موثر باشند. کورتیزول در تمرینات با شدت بالا کاهش، اما در تمرینات با شدت کم تغییر معنی‌داری نداشت (۱۲). کرامر و همکاران نشان دادن ۸ هفته تمرینات مقاومتی شدید، دو جلسه در هفته شامل سه حرکت پایین تنه، با افزایش میزان تستوسترون و کاهش میزان کورتیزول در زنان با وزن طبیعی در فاز فولیکولار همراه بود (۷). ناسیس و همکاران نیز کاهش میزان IGF-1 سرم را در پاسخ به ۱۲ هفته تمرین هوازی نشان دادند

^۱Häkkinen

^۲Geliebter

^۳Borst

^۴Vale

^۵Alghadir

^۶Marx

^۷Kraemer

^۸Nassis



(۱۴). دلیل اختلاف نتایج بدست آمد را می‌توان ناشی از شیوه اندازه‌گیری، زمان اندازه‌گیری، شیوه تمرینی و مدت تمرین و همچنین تفاوت‌های جنسیتی دانست. انجام فعالیت بدنی از طریق مکانیسم‌های متعددی بر تغییرات غلظت تستوسترون در پاسخ به تمرین تاثیر می‌گذارد (۴۴). یکی از این مکانیسم‌ها تنظیم گیرنده‌های آندروژنی است و عواملی مثل نوع فیبر عضلانی، فعالیت انقباضی و غلظت تستوسترون در تنظیم آن موثرند (۴۵). انجام فعالیت بدنی می‌تواند با توجه به نوع فیبر عضلانی باعث افزایش ظرفیت اتصال گیرنده‌ها (۴۶) و افزایش میزان mRNA گیرنده‌ها (۴۷) گردد. از جهتی اگر تمرینات با شدت بالا انجام گیرند، با کاهش میزان گیرنده‌های آندروژن و در نتیجه کاتابولیسم پروتئین‌ها همراه است (۴۸). علاوه بر این اگر تمرینات به میزان کافی انجام گیرند، ممکن است ابتدا کاهش و در ادامه افزایش محتوای پروتئین گیرنده‌های آندروژن روی دهد (۴۷). مکانیسم دوم تاثیر احتمالی آندروستندین در بهتر شدن توده بدون چربی است. با توجه به آنکه تستوسترون زنان در مقایسه با مردان کمتر و از جهتی عضلات زنان دارای مقادیر نسبتاً بالای از دی‌هیدرواپی آندروسترون^۱ و پیش ساز آن یعنی سولفات DHEA می‌باشد که می‌تواند به آندروستندین^۲ و تستوسترون تبدیل شوند، لذا احتمالاً آندروستندین نقش بیشتری را در سازگاری‌های هایپرتروفی ناشی از تمرین در زنان ایفا می‌کنند (۱۹). مکانیسم سوم تاثیر فعالیت بدنی در تنظیم میزان تستوسترون، به دلیل تنظیم میزان گیرنده پروتئینی SHBG است. گیرنده پروتئین SHBG در دیواره سلولی با تعامل با گیرنده‌های استروئیدی دیواره، می‌تواند در

کاهش ظرفیت اتصال تستوسترون، میزان تستوسترون آزاد برای انتشار از دیواره سلولی و تعدیل فعالیت آندروژن‌ها از طریق مکانیسم آندوزین مونوفسفات حلقوی تاثیر داشته باشد (۴۹). سازگاری‌های ورزشی می‌تواند موجب کاهش و یا عدم تغییر در میزان غلظت استراحتی SHBG گردد (۱۹).

یکی از روش‌هایی که تستوسترون می‌تواند در افزایش سطح مقطع عضلانی به تنهایی (مکمل‌سازی تستوسترون) یا به همراه تمرینات مقاومتی موثر باشد، افزایش رونویسی سایر سیستم‌های آنابولیک مانند تولید موضعی IGF-1 است (۲۰). از جهتی تمرین ورزشی نیز می‌تواند باعث افزایش پروتئین اتصال به IGF-1 شده و در نتیجه فعالیت IGF-1 را افزایش می‌دهد. هورمون IGF-1 با تحریک و تمایز سلول‌های اختصاصی واقع در فیبرهای عضلانی موسوم به سلول‌های ماهواره‌ای، موجب تحریک آنها شده و در نتیجه رشد عضله را در طول تمرینات بلند مدت ممکن می‌سازد (۲۱).

از جهتی تاثیرات فعالیت بدنی بر میزان کورتیزول عموماً از طریق تاثیر بر تستوسترون مسیر می‌گردد. تستوسترون می‌تواند با مهار اتصال کورتیزول به گیرنده خود، موجب ممانعت از فعال شدن کورتیزول شده (۵۰) و در نتیجه شاهد کاهش میزان کورتیزول در نتیجه فعالیت بدنی باشیم (۱۹). از جهتی، به دلیل آنکه هورمون تستوسترون پیش‌سازهای مشترکی با سایر هورمون‌ها از جمله کورتیزول و آلدسترون دارد، لذا تغییر در تستوسترون، بر میزان کورتیزول اثرات عکس خواهد داشت (۵۱). در پژوهش حاضر احتمالاً شیوه تمرین مورد استفاده تاثیر بارزی بر افزایش تستوسترون نداشت، بنابراین کاهش میزان کورتیزول نیز غیر معنی‌دار بود. در توجیه نتایج

^۱ Dehydroepiandrosterone (DHEA)

^۲ Androstenedione



بدست آمده در خصوص افزایش توده بدون چربی در نتیجه تمرینات همزمان می‌توان بیان داشت که هورمون‌های اندازه‌گیری شده در این پژوهش تنها بخشی از عوامل موثر بر تغییرات سنتز پروتئین و در نتیجه تغییرات توده بدون چربی را تشکیل می‌دهند و لذا نتایج بدست آمده را می‌توان ناشی از تاثیر سایر عوامل موثر بر سنتز پروتئین‌ها از جمله تاثیر تغییرات وزن توده چربی، هورمون‌های تیروئیدی و تغییر ذخایر گلیکوژن دانست (۵۲).

با توجه به بررسی‌ها، چنین به نظر می‌رسد که در این پژوهش برای نخستین بار تاثیر قهوه سبز بر میزان هورمون تستوسترون، IGF-1، کورتیزول و وزن توده بدون چربی ارزیابی شده است. نتایج حاکی از آن بود که مصرف ۶ هفته قهوه سبز بر کاهش میزان IGF-1 و افزایش وزن توده بدون چربی تاثیر معنی‌داری داشت. با این حال تاثیرات آن بر تستوسترون و کورتیزول معنی‌دار نبود. به نظر می‌رسد مکانیسمی که از طریق آن پلی فنول‌ها می‌توانند بر مقادیر تستوسترون تاثیر گذارند، مهار حذف تستوسترون است. گلوکوزیداسیون به عنوان یکی از روش‌های اصلی حذف تستوسترون می‌باشد که به مفهوم انتقال یک گروه گلوکوروئیل^۱ از UDP گلوکوروئیک اسید^۲ (UDPGA) برای تشکیل استروئید کونژوگه تستوسترون گلوکوروئید^۳ است که توسط ادرار دفع می‌شود (۵۳). بخش اعظم فرآیند گلوکوزیداسیون توسط آنزیم UGT^۲B^{۱۷} تنظیم شده و این احتمال وجود دارد که پلی فنل‌های موجود در قهوه سبز و به خصوص کلروژنیک اسید که حدود ۹۹ درصد پلی فنل‌های قهوه سبز را تشکیل می‌دهد (۵۴)، بتوانند مشابه با سایر پلی فنول‌ها، از طریق مهار آنزیم کونژوگه کننده تستوسترون، باعث افزایش سطوح در گردش تستوسترون شود (۲۶).

جنکینسون^۴ و همکاران در سال ۲۰۱۲ پژوهشی را با هدف بررسی اثر شراب قرمز در سطح سلولی و در محیط آزمایشگاهی بر گلوکوزیداسیون^۵ تستوسترون انجام دادند. تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که پلی فنول‌های کورستین، کافئیک اسید و گالیک اسید موجود در شراب قرمز به ترتیب به میزان ۲۲، ۷۲ و ۹ درصد در مهار آنزیم UGT^۲B^{۱۷} موثر بودند. با وجود این، کلروژنیک اسید تاثیر بر مهار آنزیم UGT^۲B^{۱۷} نداشت (۲۳). در پژوهش آزمایشگاهی دیگر اثر چای سبز و سفید بر مهار حذف ادراری تستوسترون بررسی و پژوهشگران مشاهده کردند که پلی فنول‌های موجود در چای شامل اپی کاتچین، اپی کاتچین گالات و کاتچین گالات و بخصوص اپی گالوکاتچین گالات همگی توانستند بر مهار گلوکوزیداسیون تستوسترون از طریق مهار آنزیم UGT^۲B^{۱۷} موثر باشند (۲۴). با توجه به نتایج بدست آمده چنین به نظر می‌رسد که تاثیرات کلروژنیک اسید بر میزان تستوسترون ناچیز و غیر معنی‌دار بوده است. با توجه به آنکه در پژوهش حاضر میزان آنزیم UGT^۲B^{۱۷} اندازه‌گیری نشد، از این رو نمی‌توان نتیجه‌گیری درستی از این فرآیند داشت.

در خصوص تاثیر پلی فنول‌ها بر کورتیزول، در پژوهشی اثر ۲ هفته شکلات تلخ حاوی ۵۰۰ و یا ۱۰۰۰ mg پلی فنول در افراد دارای اضافه وزن و چاق بررسی و نتایج حاکی از آن بود که اپی کاتچین و کاتچین موجود در شکلات تلخ موجب کاهش محدود و غیر معنیداری میزان کورتیزول سرم گردید (۲۵). پلی فنول‌ها با داشتن بیش از یک حلقه فنولی، ساختاری مشابه استروئیدها داشته و به دلیل همین شباهت ساختاری، به عنوان عاملی بالقوه برای تنظیم آنزیم‌های سازنده استروژن محسوب می‌شود. بیان

^۴ Jenkinson

^۵ Glucuronidation

^۱ Glucuronosyl

^۲ UDP glucuronic acid

^۳ Testosterone glucuronide



شده که پلی فنول‌ها می‌توانند توسط مهار فعالیت آنزیم ۳ بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز^۱ (آنزیم درگیر در سنتز کورتیکواستروئیدهای آدرنال) (۲۷) و مهار فعالیت آنزیم ۱۷ آلفا (۲۸) و ۲۱ آلفا-هیدروکسیلاز^۲ (۲۷) (آنزیم‌های درگیر در بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی کورتیزول و آلدسترون)، موجب کاهش تولید کورتیزول شوند. در پژوهش حاضر نیز با وجود تاثیر پلی فنول‌های قهوه سبز بر کاهش کورتیزول سرم، اما این میزان به اندازه‌ای نبود که از نظر آماری معنی‌دار گردد. از جهتی بررسی پیشینه‌های موجود نشان دهنده این موضوع بود که مطالعه‌ای در خصوص بررسی مکانیسم تاثیر پلی فنول‌ها بر تغییرات IGF-1 انجام نشده است. به علاوه، بر اساس نتایج حاصل از پژوهش افزایش معنی‌دار وزن توده بدون چربی در نتیجه مصرف قهوه سبز، را می‌توان ناشی از تاثیر قهوه سبز بر IGF-1 دانست.

نتایج بدست آمده نشان داد که تمرینات ترکیبی و مصرف قهوه سبز بر میزان تستوسترون و کورتیزول سرم تاثیری معنی‌دار نداشتند و در نتیجه انجام تمرینات ترکیبی به همراه مصرف قهوه سبز نیز نتایج مشابهی را نشان داد که این نتایج اشاره به این موضوع دارند که احتمالاً پروتکل تمرینی و یا دوز قهوه سبز مصرفی استفاده شده تاثیر کافی را بر تستوسترون و کورتیزول سرم ندارد. از جهتی تمرینات ترکیبی به همراه مصرف قهوه سبز بر بهتر شدن مقادیر IGF-1 نیز تاثیری نداشت که این موضوع را می‌توان ناشی از تاثیرات متضاد احتمالی تمرین ترکیبی و قهوه سبز دانست که در دو گروه تمرین ترکیبی و قهوه سبز دیده شدند. از سویی در دو بخش قهوه سبز و تمرین ترکیبی افزایش توده بدون چربی دیده شد که این موضوع

برای گروه تمرین ترکیبی- قهوه سبز مشاهده نشد. دلیل این موضوع را می‌توان ناشی از عدم تغییر معنی‌دار هیچ یک از هورمون‌های اندازه‌گیری شده دانست. پژوهش حاضر محدودیت‌هایی دارد که لازم است به آنها اشاره شود. نخست آنکه اندازه‌گیری آنزیم UGT2B17 و میزان تستوسترون ادراری انجام نشد. دوم آنکه با توجه به اهمیت رژیم غذایی، به افراد توصیه‌هایی در خصوص حفظ رژیم غذایی انجام گرفت. اما گزارش دقیقی از وضعیت تغذیه ارائه نشد. سومین محدودیت پژوهش حاضر را می‌توان حجم کم نمونه‌ها و فقدان گروه شاهد عنوان کرد که شاید عدم معنی‌داری نتایج پژوهش حاضر را بتوان تا حدودی ناشی از حجم کم نمونه‌ها دانست. از جهتی، در طول چرخه قاعدگی شاهد تغییرات میزان تستوسترون در گردش هستیم (۶) که در این پژوهش سعی شد نمونه-گیری خونی در دوره فولیکولار کنترل شد. همچنین از دیگر محدودیت‌های این مطالعه نداشتن گروه کنترل است که تمامی این موارد می‌توانند در افزایش کیفیت نتایج بدست آمده تاثیر گذار باشند و بهتر است در پژوهش‌های آتی مد نظر قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده حاکی از افزایش معنی‌دار احتمالی در میزان توده بدون چربی در هر دو گروه تمرین ترکیبی و قهوه سبز بود که این موضوع اشاره به تاثیری احتمالی هر دو متغیر بر افزایش توده عضلانی دارد. همچنین تمرین ترکیبی و قهوه سبز به ترتیب موجب افزایش و کاهش معنی‌داری را در میزان IGF-1 سرمی شدند که افزایش میزان هورمون IGF-1 توسط تمرینات ورزشی مورد تایید بسیاری از محققین می‌باشد. لیکن با توجه به آنکه تاثیر قهوه سبز بر هورمون‌هایی نظیر IGF-1 اخیراً مورد توجه

^۱ 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase
^۲ 17α and 21α-Hydroxylase



پژوهشگران قرار گرفته، لذا پژوهش‌های بیشتری برای اثبات یافته‌های این پژوهش لازم است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد با کد IR.IAU.RASHT.REC.۱۳۹۵.۶۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت اجرا و در مرکز کارآزمایی

بالینی با شماره IRCT۲۰۱۷۰۶۱۴۲۲۴۹۸N۱۳ ثبت گردید. بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را از کارکنان محترم آزمایشگاه گیل، آزمودنی‌های محترم و کلیه افرادی که در انجام این طرح پژوهشگران را یاری نمودند، اعلام می‌دارند.

References

- ۱- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* ۲۰۰۱; ۲(۳):۱۳۳-۴۰.
- ۲- Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology: Elsevier Health Sciences; ۲۰۱۲. Available from: URL: <https://www.elsevier.com/books/robbins-basic-pathology/kumar/۹۷۸-۱-۴۳۷۷-۱۷۸۱-۵>.
- ۳- Lauw MN, van Doormaal FF, Middeldorp S, Buller HR. Cancer and venous thrombosis: current comprehensions and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* ۲۰۱۳; ۳۹(۵):۵۰۷-۱۴.
- ۴- Bhavesh D, Kapil Dev N, Sudershan S, Jaswal S. Evaluation of Plasma D-Dimer Level as a Predictive Marker of Advanced Carcinoma Breast. *J Clin Case Rep* ۲۰۱۵; ۵(۶).
- ۵- Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* ۲۰۰۷; ۶۲(۲):۱۲۶-۳۶.
- ۶- Khan MZ, Khan MS, Raziq F, Khattak AM. Fibrinogen degradation products and D-dimers in patients with breast carcinoma. *Gomal Journal of Medical Sciences*. ۲۰۰۷; ۵(۱):۹-۱۲.
- ۷- Batschauer AP, Figueiredo CP, Bueno EC, Ribeiro MA, Dusse LM, Fernandes AP, *et al*. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer. *Ann Oncol* ۲۰۱۰; ۲۱(۶):۱۲۶۷-۷۲.
- ۸- Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, *et al*. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* ۲۰۰۲; ۸۶(۳):۳۸۹-۹۵.
- ۹- Dastjerdi MV, Ahmari S, Alipour S, Tehranian A. The comparison of plasma D-dimer levels in benign and malignant tumors of cervix, ovary and uterus. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* ۲۰۱۵; ۹(۳):۱۰۷-۱۱.
- ۱۰- Chaari M, Ayadi I, Rousseau A, Lefkou E, Van Dreden P, Sidibe F, *et al*. Impact of breast cancer stage, time from diagnosis and chemotherapy on plasma and cellular biomarkers of hypercoagulability. *BMC cancer* ۲۰۱۴; ۱۴(۱):۹۹۱.
- ۱۱- Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, *et al*. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* ۲۰۱۲; ۹۷(۸):۱۱۵۸-۶۴.
- ۱۲- Aliustaoglu M, Yumuk PF, Gumus M, Ekenel M, Bolukbas F, Bolukbas C, *et al*. D-dimer-can it be a marker for malignant gastric lesions?. *Acta Oncol* ۲۰۰۴; ۴۳(۸):۷۷۰-۱.
- ۱۳- Tas F, Ciftci R, Kilic L, Bilgin E, Keskin S, Sen F, *et al*. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in melanoma. *Melanoma Res* ۲۰۱۲; ۲۲(۵):۳۶۸-۷۵.
- ۱۴- Kwon H-C, Oh SY, Lee S, Kim S-H, Han JY, Koh RY, *et al*. Plasma levels of prothrombin fragment F۱+۲, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* ۲۰۰۸; ۳۸(۱):۲-۷.