

## بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو و غلظت اندوکانبینوئیدهای سرم در افسردگی پس از زایمان

### چکیده

مینا رنجبران<sup>۱</sup>

حمیدرضا صادقی پور رودسری<sup>\*۱</sup>

سارا نیک‌سرشت<sup>۱</sup>

سحابه اعتباری<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات و درمان ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

دریافت: ۱۳۹۳/۰۸/۲۷ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۹ آنالیز: ۱۳۹۳/۱۱/۲۰

**زمینه و هدف:** به‌طور تقریبی ۸۰-۵۰٪ زنان، درجاتی از افسردگی پس از زایمان را تجربه می‌کنند. استرس اکسیداتیو در بسیاری از بیماری‌ها از جمله افسردگی نقش دارد. سیستم اندوکانبینوئید، سیستم تنظیم‌کننده عصبی است و به‌نظر می‌رسد سطوح اندوکانبینوئیدها در زنان افسرده کاهش می‌یابد. هدف مطالعه حاضر، ارزیابی فعالیت شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و اندوکانبینوئیدی در زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان بود.

**روش بررسی:** در یک بررسی مورد-شاهدی در مرکز بهداشتی درمانی ۱۲ بهمن از اردیبهشت تا شهریور ۱۳۸۹، ۱۳۰ نفر از زنان وارد مطالعه شدند. ۶-۴ هفته پس از زایمان، زنان بر مبنای امتیاز پرسشنامه افسردگی ادینبرگ به‌طور مساوی به دو گروه نرمال و مبتلا به افسردگی پس از زایمان تقسیم‌بندی شدند. در این افراد سطوح سرمی مالون‌دی‌آلدهید (MDA)، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC)، کاتالاز (CAT) گلوبول قرمز، آناندامید (AEA) و (N-arachidonoyl ethanolamine) و ۲-آراشیدونیل‌گلیسرول (2-AG) اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** براساس پرسشنامه ادینبرگ، شغل زنان ( $P < 0/001$ )، شغل همسر ( $P < 0/001$ )، رضایت از بارداری از سوی همسر ( $P < 0/05$ ) و مدت زمان ازدواج ( $P < 0/05$ ) با افسردگی پس از زایمان ارتباط معنادار نشان داد. در سطوح سرمی MDA و CAT در گلوبول قرمز بین دو گروه اختلاف معنادار مشاهده نگردید. TAC در بیماران مبتلا به افسردگی پس از زایمان به‌طور معناداری کاهش یافت ( $P < 0/05$ ). سطوح سرمی AEA و 2-AG در بیماران افسرده نسبت به افراد نرمال کاهش معنادار نشان داد ( $P < 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** شغل زنان، شغل همسران، رضایت از بارداری از سوی همسر و طول زندگی مشترک با افسردگی پس از زایمان ارتباط دارد. با مشاهده کاهش سطوح TAC، AEA و 2-AG، به‌نظر می‌رسد که سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی و غلظت اندوکانبینوئیدها هر دو در بروز افسردگی پس از زایمان نقش دارند.

**کلمات کلیدی:** مطالعه مورد-شاهدی، آنتی‌اکسیدان‌ها، سیستم اندوکانبینوئید، افسردگی پس از زایمان، استرس اکسیداتیو.

### مقدمه

سازمان بهداشت جهانی پیش‌بینی می‌کند که تا سال ۲۰۲۰، افسردگی و بیماری‌های قلبی شایعترین بیماری‌ها خواهند بود. افسردگی در زنان دو برابر شایعتر از مردان است. زنان در سنین تولید مثل در معرض خطر بالای افسردگی قرار دارند.<sup>۱</sup> افسردگی پس از

زایمان اختلالی است که با علائمی نظیر احساس تنهایی شدید، تحریک‌پذیری، ترس، عدم اعتماد به نفس، تغییر اشتها، احساس گناه، کاهش تمرکز و در موارد شدید با افکاری نظیر خودکشی همراه است.<sup>۲</sup>

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی شیوع افسردگی پس از زایمان ۱۵-۱۰٪ است<sup>۳</sup> و شواهدی وجود دارد که زنان آسیایی در

کانابینوئید و لیگاندهای داخلی آنها می‌باشد. تا به امروز دو نوع گیرنده کانابینوئیدی CB1 و CB2 شناخته شده است. مهمترین لیگاند داخلی این گیرنده‌ها، آناندامید (N-arachidonylethanolamine, AEA) و ۲-آراشیدونیل گلیسرول (2-Arachidonoylglycerol, 2-AG) هستند. آراشیدونیل گلیسرول آگونیست کامل CB1 و CB2 می‌باشد اما نسبت به آناندامید تمایل اتصالی کمتری به گیرنده‌ها دارد.<sup>۱۷،۱۶</sup>

شواهد زیادی نشان می‌دهد که در انسان‌ها سیگنالینگ اندوکانابینوئیدها، تنظیم‌کننده قوی خلق و احساسات است. مطالعات کلینیکی نشان‌دهنده نقش اندوکانابینوئیدها در پاتوفیزیولوژی افسردگی هستند و فعال‌سازی سیستم اندوکانابینوئیدی باعث ایجاد پاسخ ضد افسردگی در مدل‌های حیوانی شده است، همچنین دیده شده که سطوح در گردش اندوکانابینوئید به‌طور قابل توجهی در افراد افسرده کاهش می‌یابد.<sup>۱۹،۱۸</sup>

تاکنون مطالعات محدودی در رابطه با وضعیت استرس اکسیداتیو و سیستم اندوکانابینوئیدی در اختلالات افسردگی انجام شده است و تعداد این مطالعات هنگامی که به بررسی افسردگی پس از زایمان می‌رسد بسیار محدودتر می‌شود، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی فعالیت شاخص‌های اصلی آنتی‌اکسیدانی (ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و کاتالاز) و بررسی سطوح سرمی MDA به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون چربی‌ها در زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان در مقایسه با زنان نرمال انجام گردید.

## روش بررسی

مطالعه حاضر به‌صورت مورد-شاهدی (Case-Control) در ۶۵ نفر از زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان و ۶۵ نفر از زنان سالم انجام شده است. زنان حاضر در این پژوهش افراد باردار مراجعه‌کننده به درمانگاه پره‌ناتال مرکز بهداشت ۱۲ بهمن در اردیبهشت تا شهریور ۱۳۸۹ بودند. برای هر نمونه، اهداف پژوهش و آزادانه بودن شرکت در مطالعه، محرمانه ماندن اطلاعات پرسشنامه توضیح داده شد. همچنین به افراد گفته شد که در این مطالعه تهاجم یا مداخله‌ای وجود ندارد و هزینه اضافی به آنها تحمیل نمی‌گردد و در نهایت رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. در هفته ۴۰-۳۸ بارداری پرسشنامه مشخصات دموگرافیک و سابقه مامایی و پرسشنامه افسردگی بک<sup>۲۰</sup>

معرض خطر بیشتری قرار دارند.<sup>۴</sup> مطالعات نشان می‌دهد که افسردگی پس از زایمان در رابطه مادر با همسر و فرزندش اختلال ایجاد می‌کند.<sup>۵</sup> همچنین این نوع افسردگی بر رشد ادراکی، عاطفی، شناختی، رفتاری و اجتماعی کودکان اثرات زیانباری دارد.<sup>۶،۷</sup> حتی در بعضی موارد کشتن نوزاد توسط مادر افسرده گزارش شده است.<sup>۸</sup>

میزان پایین تشخیص (حدود ۵۰٪) سبب محدودیت در درمان مناسب زنان با افسردگی پس از زایمان می‌شود.<sup>۴</sup> با شناسایی این زنان می‌توان اقدام به پیشگیری کرد. غربالگری مناسب در این زمینه نیاز به شناسایی عوامل خطر دارد، بسیاری از عوامل روانی اجتماعی دخیل در ایجاد افسردگی پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفته و در بعضی مطالعات نتایج مثبتی گزارش شده است.<sup>۹</sup> به‌عنوان مثال استرس نگهداری از کودک، خلق و خوی نوزاد، اعتماد به نفس پایین و حمایت اجتماعی ضعیف به‌عنوان عوامل موثر در ایجاد افسردگی پس از زایمان شناخته شده‌اند اما در رابطه با عوامل بیولوژیک موثر، اطلاعات اندکی در دسترس است.<sup>۱۰-۸</sup>

استرس اکسیداتیو زمانی ایجاد می‌شود که تولید مواد واکنشی اکسیداتیو از ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی سلولی برای دفع مواد سمی اکسیداتیو فراتر رود.<sup>۱۱</sup> شواهدی وجود دارد که استرس اکسیداتیو در بیش از ۱۰۰ بیماری از جمله سرطان، بیماری‌های نورودژنراتیو و بسیاری از مشکلات روانپزشکی نقش دارد.<sup>۱۲،۱۳</sup> سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل اجزای آنزیمی (مانند کاتالاز) و غیرآنزیمی (مانند ویتامین C و ویتامین E) می‌باشد. پلاسمای خون انسان محتوی مقادیر بالای این آنتی‌اکسیدان‌هاست که اثر سینرژیک دارند.<sup>۱۴</sup> بنابراین سنجش هر یک از این عناصر به‌تنهایی وضعیت آنتی‌اکسیدانی را بیان نمی‌کند. سنجش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (Total Antioxidant Capacity, TAC) می‌تواند اطلاعاتی در رابطه با وضعیت آنتی‌اکسیدانی فرد بدهد. استرس اکسیداتیو به‌علت افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و یا ناکارآمدی سیستم آنتی‌اکسیدانی منجر به پراکسیداسیون چربی‌ها می‌شود. مالون‌دی‌آلدهید (Malondialdehyde, MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون چربی‌ها و یکی از شناخته‌شده‌ترین فاکتورها به‌منظور بررسی استرس اکسیداتیو می‌باشد.<sup>۱۵</sup>

سیستم اندوکانابینوئید، سیستم تنظیم‌کننده عصبی است که به‌تازگی شناسایی شده و همچنین در سیستم‌های ایمنی، قلبی و گوارشی نقش دارد. سیستم اندوکانابینوئیدی شامل گیرنده‌های

جذب همراه است.<sup>۳۳</sup>

آزمایش اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC): این آزمایش با روش اصلاح‌شده رنگ‌بری رادیکال کاتیون (2,2'-azino-di-(3-ethyl-benzthiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) آزمایش بر پایه احیا کردن یا از بین بردن رادیکال کاتیون ABTS است که بیشترین جذب نوری را در طول‌موج‌های ۶۶۰، ۷۳۴ و ۸۲۰ nm دارد. با احیای رادیکال مزبور که رنگ سبز-آبی دارد محلول بی‌رنگ شده و کاهش جذب نوری با اسپکتروفتومتری سنجیده و به‌صورت درصد مهار رادیکال بیان گردید.

شدت کاهش جذب نوری متناسب با TAC سرم یا پلاسما می‌باشد. به‌منظور ایجاد رادیکال کاتیون ABTS از رادیکال فریل میوگلوبین استفاده شد که رادیکال مزبور نیز از واکنش بین مت‌هموگلوبین و آب اکسیژنه حاصل می‌شود. هر یک از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی جذب نوری رادیکال کاتیونی را با شدت مشخص و در زمان مشخصی کاهش می‌دهند. به‌منظور رسم منحنی استاندارد به‌جای Trolox (مشابه محلول در آب ویتامین) از آلبومین سرم گاو (BSA) که با خواص آنتی‌اکسیدانی سرم همخوانی بهتری دارد، استفاده شد.<sup>۲۴</sup> برای اندازه‌گیری AEA و 2-AG از Liquid chromatography/ Mass spectrometry به این طریق استفاده شد که ۰/۵ ml سرم با ۲۰۰ μl اتانول به مدت ۳۰ s ورتکس گردید. آنگاه محلول فوق در مدت چهار دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سطح بالایی سرم را از ستون SPE (C18) که ابتدا با ۱ ml اتانول و سپس با ۳ ml آب مقطر دو بار تقطیر شستشو داده شده بود، عبور داده شد. سپس ۳ ml اتیل استات از ستون عبور داده و این قسمت در لوله آزمایش جمع‌آوری شد. در نهایت، محلول جمع‌آوری شده تحت گاز نیتروژن و دمای ۴۰ °C تبخیر شد و حاصل آن با ۱۰۰ μl متانول حل و سپس ۵۰ μl آن به High-performance liquid chromatography (HPLC) تزریق شد.<sup>۲۵</sup>

داده‌ها براساس SPSS software version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) بررسی شدند. جهت ارزیابی ارتباط بین افسردگی و متغیرهای کیفی در پرسشنامه از Chi-square test و ارتباط بین افسردگی و متغیرهای کمی از آزمون Regression استفاده شد. در مقایسه سطوح MDA، TAC، CAT، 2-AG و AEA بین دو گروه نرمال و افسرده از Independent sample t-test استفاده شد.  $P < ۰/۰۵$  معنادار به‌حساب آمد.

(به‌منظور بررسی افسردگی در دوران بارداری و پیش از آن) توسط افراد حاضر در مطالعه تکمیل شد و زنان مبتلا به افسردگی در این دوران از مطالعه حذف گردیدند. پرسشنامه بک دارای ۲۱ قسمت بوده که در هر قسمت سوالاتی وجود دارد. فرد به این سوالات پاسخ داده و بر مبنای امتیاز کسب شده، افراد مبتلا به افسردگی شناسایی شده و از مطالعه حذف شدند.<sup>۲۰</sup> علاوه بر سابقه ابتلا به افسردگی در دوران بارداری و پیش از آن، عدم رضایت جهت ورود به مطالعه، وجود اعتیاد به مواد مخدر و هر نوع بیماری زمینه‌ای سبب حذف افراد از مطالعه می‌گردید.

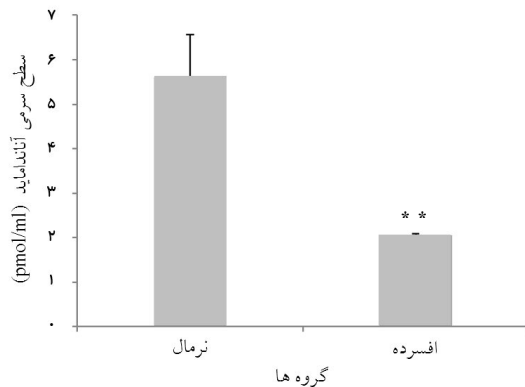
در هفته ۶-۴ پس از زایمان، پرسشنامه افسردگی ادینبرگ برای نمونه‌ها تکمیل شد. این پرسشنامه در تشخیص افسردگی مینور و ماژور استفاده می‌شود و ۱۰ سوال چهار قسمتی داشته و برای هر گزینه امتیاز مشخصی در نظر گرفته می‌شود. حساسیت این پرسشنامه ۷۹٪ و اختصاصیت آن ۸۵٪ است.<sup>۲۱</sup> امتیاز بالای ۱۰، به‌عنوان افسردگی پس از زایمان در نظر گرفته شد و بر این مبنای زنان به دو گروه افسرده و نرمال (غیر افسرده) تقسیم گردیدند. در همین زمان از نمونه‌ها ۵ ml خون وریدی به‌صورت ناشتا تهیه گردید. ۲/۵ ml از خون در لوله عاری از هپارین ریخته شد و به‌منظور جداسازی سرم، سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گردید و جهت اندازه‌گیری MDA و TAC در فریزر -۷۰ درجه سلسیوس نگهداری شد. ۲/۵ ml دیگر خون در لوله حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) ریخته شد و پس از سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه پلاسما جدا گردید و سپس سه بار شستشو با سرم فیزیولوژی بر روی قسمت باقیمانده سلولی صورت گرفت و جهت اندازه‌گیری کاتالاز گلوبول قرمز در فریزر ۷۰ °C -نگهداری شد.

آزمایش اندازه‌گیری MDA: این آزمایش به‌روش اسپکتروفتومتری انجام شد. MDA با تیوباربیتوریک اسید واکنش نشان داده و سبب تولید رنگدانه صورتی شده که حداکثر جذب آن در طول‌موج ۵۳۰ nm است.<sup>۲۲</sup>

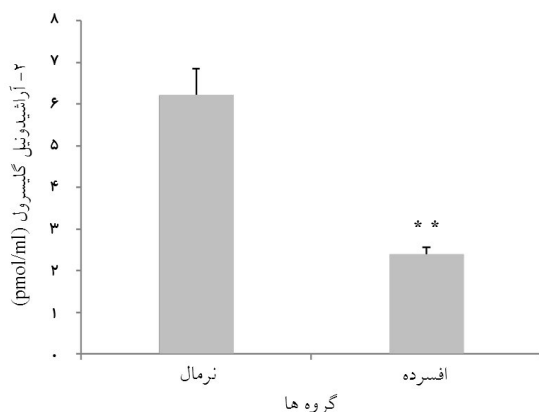
سنجش فعالیت کاتالاز (Catalase, CAT): فعالیت کاتالاز گلوبول قرمز به‌وسیله روش تعدیل‌شده Hygo Abei اندازه‌گیری شد. در این روش سرعت تجزیه سوبسترای H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> در طول‌موج ۲۴۰ nm با اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> توسط آنزیم کاتالاز به آب و اکسیژن تجزیه شده که در طول‌موج ۲۴۰ nm این تجزیه با کاهش

## یافته‌ها

بارداری از سوی همسر ( $P < 0/05$ ) بر افسردگی پس از زایمان تاثیر معنادار داشت. بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو: نتایج این مطالعه نشان داد که بین دو گروه زنان نرمال (غیرافسوده) و افسرده اختلاف معنادار در سطوح MDA (افراد نرمال:  $5/91 \pm 0/24$ ، افراد افسرده:  $6/5 \pm 0/4$  و  $P = 0/22$ ) مشاهده نشد در حالیکه TAC در گروه زنان افسرده کاهش معنادار نسبت به گروه نرمال نشان داد (افراد نرمال:  $2/37 \pm 0/11$ ، افراد افسرده:  $2/1 \pm 0/06$  و  $P < 0/05$ ) (نمودار ۱). در بررسی سطوح CAT گلوبول قرمز نیز اختلاف معنادار بین دو گروه مشاهده نشد (افراد نرمال:  $24/48 \pm 3/94$ ، افراد افسرده:  $26/59 \pm 3/94$  و  $P = 0/67$ ).



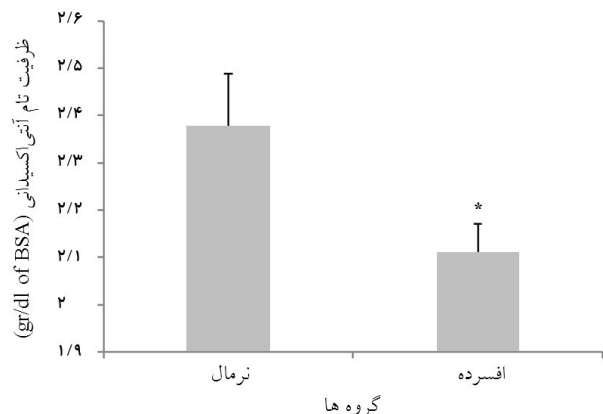
نمودار ۲: تاثیر افسردگی بر سطوح سرمی آنتاداماید در مقایسه با گروه نرمال  
مقادیر: mean±SEM (n=65 در هر گروه) \*\* اختلاف از گروه نرمال بود ( $P < 0/01$ ).



نمودار ۳: تاثیر افسردگی بر سطوح سرمی آراشیدونیل گلیسرول در مقایسه با گروه نرمال  
مقادیر: mean±SEM (n=65 در هر گروه) \*\* اختلاف از گروه نرمال بود ( $P < 0/01$ ).

بررسی اطلاعات دموگرافیک: سن فرد (افراد نرمال:  $26/54 \pm 0/6$ ، افراد افسرده:  $26/72 \pm 0/6$  و  $P = 0/84$ ،  $t = 0/01$ )، سن همسر (افراد نرمال:  $32/54 \pm 3/05$ ، افراد افسرده:  $31/83 \pm 0/75$  و  $P = 0/82$ ،  $t = 0/02$ )، تعداد ازدواج همسر (افراد نرمال:  $1/02 \pm 0/03$ ، افراد افسرده:  $1/05 \pm 0/02$  و  $P = 0/81$ ،  $t = 0/15$ )، تعداد بارداری (افراد نرمال:  $1/07 \pm 0/07$ ، افراد افسرده:  $1/07 \pm 0/13$  و  $P = 0/12$ ،  $t = 0/13$ )، تعداد فرزند (افراد نرمال:  $0/52 \pm 0/07$ ، افراد افسرده:  $0/72 \pm 0/11$  و  $P = 0/16$ ،  $t = 0/12$ )، میزان درآمد ماهانه (افراد نرمال:  $405000 \pm 80000$ ، افراد افسرده:  $386000 \pm 70000$  و  $P = 0/09$ ،  $t = 0/14$ ) و متراژ منزل مسکونی (افراد نرمال:  $117 \pm 60$ ، افراد افسرده:  $128 \pm 50$  و  $P = 0/2$ ،  $t = 0/11$ ) هیچ‌یک تاثیر معنادار بر افسردگی پس از زایمان نداشتند. در حالیکه مدت زمان ازدواج به‌طور معنادار بر افسردگی پس از زایمان تاثیر داشت (افراد نرمال:  $3/51 \pm 0/25$ ، افراد افسرده:  $4/88 \pm 0/56$  و  $P < 0/05$ ،  $t = 0/19$ ).

تحصیلات فرد ( $P = 0/77$ )، تحصیلات همسر ( $P = 0/78$ )، رضایت از بارداری از سوی فرد ( $P = 0/07$ )، جنسیت نوزاد ( $P = 0/18$ ) و رضایت از جنسیت آن از سوی فرد ( $P = 0/08$ )، رضایت از جنسیت نوزاد از سوی همسر ( $P = 0/1$ )، شیردهی به نوزاد ( $P = 0/39$ )، نوع زایمان ( $P = 0/06$ ) هیچ‌یک بر افسردگی پس از زایمان اثر معنادار نداشت اما شغل فرد ( $P < 0/001$ )، شغل همسر ( $P < 0/001$ ) و رضایت از



نمودار ۱: تاثیر افسردگی بر سطوح ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با گروه نرمال  
مقادیر: mean±SEM (n=65 در هر گروه) \* اختلاف از گروه نرمال بود ( $P < 0/05$ ).

به همین علت افزایش سطوح سرمی MDA معنادار نبود.

در مطالعه حاضر، TAC در زنان افسرده نسبت به گروه سالم کاهش معنادار نشان داد. در مطالعه Sarandol و همکاران، سطوح سرمی TAC در افراد مبتلا به افسردگی کاهش معنادار نشان داد. ما هم به نتایج مشابهی دست یافتیم که تاییدکننده نتیجه مطالعه وی بود و اختلال افسردگی با استرس اکسیداتیو همراه بود.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه حاضر تغییر معنادار در سطوح کاتالاز گلوبول قرمز در بین دو گروه مشاهده نگردید. این نتایج مشابه نتیجه Kodydkova و همکاران می باشد که در بررسی شاخص های استرس اکسیداتیو در زنان افسرده، سطح کاتالاز گلوبول قرمز تغییر معنادار نسبت به سایر گروه های آزمایشی نشان نداد.<sup>۲۸</sup> در ابتدای وقوع استرس اکسیداتیو، سطح آنزیم کاتالاز کاهش یافته اما با ادامه شرایط اکسیداتیو، پاسخ جبرانی ایجاد شده و بیان ژن و پروتیین کاتالاز افزایش می یابد.<sup>۲۸</sup> از آنجا که در مطالعه حاضر، نمونه گیری از خون زنان مورد مطالعه در هفته ۶-۴ پس از زایمان انجام گرفت، به نظر می رسد فرصت کافی برای ایجاد این پاسخ جبرانی فراهم گشته و بنابراین مقدار کاتالاز در مقایسه با گروه نرمال افزایش نشان داد اگرچه این افزایش معنادار نبود.

نتایج این پژوهش، بیانگر کاهش معنادار سطوح سرمی آنانداماید و 2-AG در زنان افسرده نسبت به زنان سالم بود. در مطالعه Hill و همکاران، سطوح اندوکائینوئیدیهای سرمی مورد مطالعه قرار گرفت و کاهش معنادار این دو فاکتور در افسردگی گزارش شد<sup>۱۶</sup> که این کاهش به طور معنادار و معکوس با مدت پیروزی افسردگی مرتبط بود<sup>۱۹</sup> که ما نیز به نتایج مشابهی دست یافتیم.

در بدن اندوکائینوئیدها در پاسخ به هورمون ها و نوروترانسمیترها آزاد شده و با اثر بر گیرنده های CB1 و CB2 سبب فعال شدن اعمال فیزیولوژیک می گردند. از آنجا که مقدار اندوکائینوئیدها در طول سیکل ماهانه در زنان با تغییر در هورمون های استروژن و پروژسترون تغییر می کند، بنابراین می توان نتیجه گرفت که هورمون های استروئیدی در تنظیم غلظت آنانداماید و ۲-آراشیدونیل گلیسرول نقش دارند. به نظر می رسد که کاهش غلظت استروژن و پروژسترون پس از زایمان، سبب کاهش غلظت اندوکائینوئیدها گشته که این مسئله می تواند نقش موثری در بروز افسردگی داشته و احتمال ابتلا به افسردگی پس از زایمان را تشدید کند.<sup>۲۹</sup> بنابراین می توان نتیجه گرفت که سیستم های

بررسی اندوکائینوئیدها: کاهش معنادار در غلظت AEA (افراد نرمال:  $5/76 \pm 0/96$ ، افراد افسرده:  $2/06 \pm 0/03$  و  $P < 0/01$ ) و 2-AG (افراد نرمال:  $6/2 \pm 0/65$ ، افراد افسرده:  $2/4 \pm 0/15$  و  $P < 0/01$ ) در زنان افسرده نسبت به زنان نرمال (غیرافسوده) مشاهده شد (نمودار ۲ و ۳).

## بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که افسردگی در زنان زایمان کرده با شغل فرد، شغل همسر، رضایت از بارداری از سوی همسر و مدت زمان ازدواج ارتباط داشت. به نظر می رسد که استرس های شغلی در این زمینه اهمیت بالایی دارد. در مطالعه Kawakami و همکاران، استرس های شغلی و شغل نامناسب به عنوان عوامل موثری در بروز افسردگی ماژور در افراد گفته شده اند.<sup>۳۰</sup> در مطالعه Gotlib و همکاران، مدت زمان ازدواج و استرس های ناشی از زندگی متاهلی، در بروز افسردگی به ویژه در زنان موثر شناخته شد.<sup>۳۱</sup> به نظر می رسد هر یک از عوامل عدم اشتغال، ناخواسته بودن حاملگی از سوی همسر و مدت زمان ازدواج به دلیل استرس ها و نگرانی هایی که برای زنان به دنبال دارد، می تواند سبب افسردگی و یا تشدید علایم آن گردد.

در مطالعه حاضر به بررسی سطوح سرمی MDA پرداخته شد. MDA در زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان نسبت به گروه نرمال افزایش نشان داد که این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود. Sarandol و همکاران به بررسی سطوح سرمی MDA در افراد مبتلا به افسردگی ماژور پرداختند و به این نتیجه رسیدند که MDA در سرم این افراد به طور معنادار افزایش نشان داد. از آنجا که استرس اکسیداتیو در پاتورژن افسردگی موثر است، بنابراین انتظار می رود که در افسردگی ماژور سطوح بالاتر فاکتورهای اکسیداتیو مشاهده گردد.<sup>۱۵</sup>

در این مطالعه حاضر افزایش معنادار در سطح سرمی MDA مشاهده نکردیم. به نظر می رسد که علت، آن است که در مطالعه حاضر افراد با امتیاز بالای ۱۰ در پرسشنامه ادینبرگ، به عنوان افراد افسرده وارد مطالعه شده و در یک گروه گنجانده شدند. در این پرسشنامه افراد با امتیاز بین ۱۵-۱۰ دارای افسردگی منور و امتیاز بالای ۱۵، افراد مبتلا به افسردگی ماژور تلقی می شوند. در این مطالعه، بیش از ۹۹٪ از افراد مبتلا به افسردگی، امتیاز زیر ۱۵ داشته و بنابراین مبتلا به افسردگی منور بوده اند، از این روی به نظر می رسد که

مطالعه سپاسگزاری به عمل می‌آید. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو و غلظت اندوکannabinoidهای سرم در زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان، مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی منتخب شهر تهران سال ۱۳۸۹" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۸۹ به کد ۱۰۷۸۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

آنتی‌اکسیدانی و غلظت اندوکannabinoid هر دو در بروز افسردگی پس از زایمان نقش دارند. از آنجا که آگونیست‌های گیرنده CB1 می‌توانند منجر به افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی شوند، لذا پیشنهاد می‌شود که از این آگونیست‌ها، در درمان این بیماران استفاده شود. سپاسگزاری: از زحمات خانم دکتر بهجت سیفی و آقای دکتر علیرضا ایمانی در مراحل آماده‌سازی مقاله قدردانی می‌شود. همچنین از آزمایشگاه پاتوبیولوژی دانش در اندازه‌گیری برخی فاکتورها در این

## References

- Bodnar LM, Wisner KL. Nutrition and depression: implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol Psychiatry* 2005;58(9):679-85.
- Noble RE. Depression in women. *Metabolism* 2005;54(5 Suppl 1):49-52.
- Wojcik J, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E, et al. Antepartum/postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels. *Pharmacol Rep* 2006;58(4):571-6.
- Werrett J, Clifford C. Validation of the Punjabi version of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS). *Int J Nurs Stud* 2006;43(2):227-36.
- Green AD, Barr AM, Galea LA. Role of estradiol withdrawal in 'anhedonic' sucrose consumption: a model of postpartum depression. *Physiol Behav* 2009;97(2):259-65.
- Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 2003;133(12):4139-42.
- Skalkidou A, Sylven SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundström-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(9):1329-37.
- Stowe ZN, Hostetter AL, Newport DJ. The onset of postpartum depression: Implications for clinical screening in obstetrical and primary care. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):522-6.
- Dennis CL, Chung-Lee L. Postpartum depression help-seeking barriers and maternal treatment preferences: a qualitative systematic review. *Birth* 2006;33(4):323-31.
- Beck CT, Gable RK. Further validation of the Postpartum Depression Screening Scale. *Nurs Res* 2001;50(3):155-64.
- Limon-Pacheco J, Gonshebb ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res* 2009;674(1-2):137-47.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
- Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R. Evidence that oxidative stress is linked to anxiety-related behaviour in mice. *Brain Behav Immun* 2008;22(8):1156-9.
- Moore K, Roberts LJ 2nd. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 1998;28(6):659-71.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatanserver E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(2):67-73.
- Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(8):1257-62.
- Micale V, Mazzola C, Drago F. Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res* 2007;56(5):382-92.
- Hill MN, Hillard CJ, Bambico FR, Patel S, Gorzalka BB, Gobbi G. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(9):484-93.
- Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(2):48-53.
- Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8(1):77-100.
- Cox JL, Chapman G, Murray D, Jones P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in non-postnatal women. *J Affect Disord* 1996;39(3):185-9.
- Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978;90(1):37-43.
- Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
- Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)* 1993;84(4):407-12.
- Schmidt A, Brune K, Hinz B. Determination of the endocannabinoid anandamide in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 2006;20(4):336-42.
- Kawakami N, Araki S, Kawashima M. Effects of job stress on occurrence of major depression in Japanese industry: a case-control study nested in a cohort study. *J Occup Med* 1990;32(8):722-5.
- Gotlib IH, Lewinsohn PM, Seeley JR. Consequences of depression during adolescence: marital status and marital functioning in early adulthood. *J Abnorm Psychol* 1998;107(4):686-90.
- Kodykova J, Vavrova L, Zeman M, Jirak R, Macasek J, Stankova B, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009;42(13-14):1368-74.
- Habayeb OM, Bell SC, Konje JC. Endogenous cannabinoids: metabolism and their role in reproduction. *Life Sci* 2002;70(17):1963-77.

## Antioxidant status and endocannabinoid concentration in postpartum depressive women

Mina Ranjbaran Ph.D. Student<sup>1</sup>  
Hamid Reza Sadeghipour  
Roudsari Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Sara Nikseresht Ph.D. Student<sup>1</sup>  
Sahabeh Etebary Ph.D.<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
2- Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

\* Corresponding author: Department of Medical Physiology, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-66419484  
E-mail: sadeghipour@tums.ac.ir

### Abstract

Received: 18 Nov. 2014 Accepted: 19 Jan. 2015 Available online: 09 Feb. 2015

**Background:** Approximately 50% to 80% of women experience varying degrees of postpartum depression. Oxidative stress is involved in many diseases, including depression. Common production of lipid peroxidation by oxidative stress is malondialdehyde (MDA). The endocannabinoid system is a nervous regulator and convey the impression that the circulatory levels of endocannabinoid is significantly reduced in depressed women. The major purpose of this paper was to evaluate activity of the major antioxidant and endocannabinoid index in postpartum depression.

**Methods:** A total of 130 women were entered in a case-control study in 12 Bahman Health Center from April 2011 to August 2011. In 4<sup>th</sup> to 6<sup>th</sup> week after delivery, women were equally divided into 2 groups based on Edinburg questionnaire (normal and postpartum depressive women). Serum MDA, total antioxidant capacity (TAC) and RBC catalase levels were determined to investigate the oxidative status. In addition, Mass spectrometry was applied for the analysis of serum anandamide (AEA) and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG).

**Results:** Based on Edinburg questionnaire, however, women age, husband age, husband marital number, gravidity, children number, salary and house size have no significant effect on postpartum depression, marital period was significantly increased postpartum depression ( $P < 0.05$ ). In addition, women education, husband education, wanted or unwanted pregnancy from women, neonatal sex, satisfaction of neonatal sex from women and husbands, breast feeding and delivery have no significant effect on postpartum depression, and women Job ( $P < 0.001$ ), husband job ( $P < 0.001$ ), wanted or unwanted pregnancy from husbands ( $P < 0.05$ ) were significantly changed postpartum depression. Serum MDA and RBC catalase levels were not significantly higher in depress compared with the normal group. TAC was significantly decreased in patients having postpartum depression ( $P < 0.05$ ). Serum AEA and 2-AG levels were significantly lower in depress compared with the normal group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** Women's Job, husband's job, wanted or unwanted pregnancy from husbands and marital period are associated to postpartum depression. In postpartum depression, TAC, AEA and 2-AG are reduced. So it can be concluded that both antioxidant system and endocannabinoid concentration involved in the development of postpartum depression.

**Keywords:** Antioxidants, case-control studies, depression, endocannabinoid system, oxidative stress, postpartum.