

Effect of menstrual cycle on inflammation markers in patients with acute appendicitis

Alizadeh Sh(M.D)^{1*}, Fatehi A(G.P)¹, Jand Y(G.P)², Mosayebi G(PhD)³, Rafiei M(PhD)⁴

1- Department of Surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Department of Immunology, Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

4- Department of Statistics and Epidemiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received:23 May 2011 , Accepted: 13 Jun 2011

Abstract

Background: Several studies have demonstrated that the levels of inflammatory markers in healthy women are under the influence of menstrual cycle changes. The aim of this study was to compare blood levels of inflammatory markers in women with appendicitis in different phases of menstrual cycle.

Materials and Methods: In this case-control study, 70 female and 12 male patients with appendicitis, and 61 healthy women were enrolled based on inclusion and exclusion criteria. Inflammatory markers, such as leukocyte count, CRP, ESR, and TNF- α were measured and compared using student t-test and one-way ANOVA based on different phases of menstrual cycle.

Results: There were no significant changes in the ESR, CRP, and TNF- α concentrations and the number of peripheral blood leukocytes in different phases of the menstrual cycle in women with appendicitis. The mean number of leukocytes and CRP concentrations were significantly higher in patients with appendicitis compared with the control group.

Conclusion: The findings show that there are not significant differences in the inflammatory markers in women with appendicitis during the different phases of menstrual cycles. It seems that day to day variation of sexual hormones in the menstrual cycle have led to very different conclusions about the change of inflammatory markers in different phases of menstrual cycle. Therefore, studies investigating inflammatory markers in women with acute appendicitis based on day of menstrual cycle, time of sampling in the day, and severity of appendicitis are suggested.

Keywords: Acute appendicitis, C - reactive protein, Leukocyte, Menstrual cycle

*Corresponding author:

Address: Department of Surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: val_asr@yahoo.com

تاثیر سیکل قاعدگی بر پارامترهای التهابی در آپاندیسیت حاد

شعبانعلی علیزاده^{1*}، ابوالفضل فاتحی²، یحیی ژند³، قاسم مسیبی⁴، محمد رفیعی⁵

- 1- استادیار، متخصص جراحی عمومی، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 2- رزیدنت جراحی عمومی، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 3- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 4- دانشیار، دکترای تخصصی ایمنی شناسی، گروه میکروبی شناسی و ایمنی شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی - مولکولی اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 5- دانشیار، دکترای تخصصی آمار حیاتی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 90/3/3 تاریخ پذیرش: 90/3/25

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعات متعددی مشاهده شده است که میزان فاکتورهای التهابی در زنان سالم، تحت تاثیر سیکل‌های قاعدگی تغییر می‌یابد. هدف از این مطالعه مقایسه میزان فاکتورهای التهابی خون در زنان دچار آپاندیسیت در فازهای متفاوت سیکل قاعدگی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، تعداد 70 زن و 12 مرد مبتلا به آپاندیسیت و 61 زن سالم براساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. پارامترهای التهابی شامل پروتئین واکنشی فاز حاد، میزان رسوب اریتروسیستی و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و تعداد لکوسیت‌ها مورد سنجش قرار گرفته و بر اساس فاز سیکل ماهیانه در گروه آپاندیسیت و گروه شاهد با آزمون‌های مقایسه میانگین و آنالیز واریانس یک طرفه، با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد تغییرات معنی‌داری در میانگین میزان پارامترهای التهابی و تعداد لکوسیت‌های خون در فازهای مختلف قاعدگی در زنان مبتلا به آپاندیسیت حاد وجود ندارد. همچنین میانگین تعداد لکوسیت‌ها و غلظت CRP در گروه مبتلا به آپاندیسیت در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که میزان فاکتورهای التهابی در زنان دچار آپاندیسیت در طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند. به نظر می‌رسد تغییرات روزانه هورمونی در طی سیکل قاعدگی باعث نظرات متناقض در مورد میزان فاکتورهای التهابی در زنان در طی فازهای متفاوت سیکل ماهانه شده است. لذا توصیه می‌شود که مطالعه‌ای با همسان سازی روز دقیق سیکل ماهانه و همچنین ساعت نمونه‌گیری و شدت آپاندیسیت انجام گیرد.

واژگان کلیدی: آپاندیسیت حاد، پروتئین واکنشی فاز حاد، لکوسیت، سیکل قاعدگی

* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه جراحی

مقدمه

به تغییراتی در بیومارکرهای التهابی مانند ESR و CRP و اینترلوکین-6 (IL-6-Intrleukin) و فاکتور نکروز کننده تومور-آلفا (Tumor necrosis Factor-alpha) و TNF- α و لکوسیت‌ها شوند (10-17). همان طور که قبلاً ذکر شد میزان مثبت کاذب آپاندیسیت در زنان بالاتر از مردان می‌باشد (12) و تشخیص زود هنگام آپاندیسیت در زنان موجب کاهش ابتلا می‌شود. از سوی دیگر یافته‌های بسیار متنوعی در زمینه ارتباط فاکتورهای التهابی خون و آپاندیسیت عنوان شده است ولی در هیچ یک از این مقالات در ارتباط با تغییرات این فاکتورهای التهابی در طی سیکل قاعدگی در بیماران مبتلا به آپاندیسیت یافته‌ای وجود ندارد. هدف از این مطالعه بررسی نقش تغییرات سیکل ماهانه بر روی فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به آپاندیسیت حاد می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موردی - شاهدهی که از اردیبهشت 1389 تا فروردین ماه 1390 انجام شد تمام بیماران زنی که با تشخیص احتمالی آپاندیسیت در بیمارستان ولی عصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی اراک تحت عمل جراحی آپاندکتومی قرار می‌گرفتند و مبتلا به آپاندیسیت حاد بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از بیماران شکم حاد که مشکوک به آپاندیسیت بودند و برای شرکت در مطالعه رضایت داشتند، بیمارانی که در طی دو هفته اخیر یک شرح حالی از یک فرآیند التهابی یا عفونی نداشتند، بیمارانی که علاوه بر شکم حاد دچار بیماری عفونی یا التهابی یا بیماری اتوایمیون هم‌زمان نبودند، بیمارانی که سابقه‌ای از مصرف قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری (OCP) و ایمونوسپرسیوها در 6 ماهه اخیر نداشتند و بیمارانی که سابقه مصرف دراز مدت آسپرین را نمی‌دادند. همچنین بیمارانی که در جراحی دارای آپاندیس نرمال و یا پاتولوژی‌های دیگر داخل شکمی بود از مطالعه حذف گردیدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با شماره 81-89-2 تصویب و در کلیه مراحل تحقیق، مفاد بیانیه هلسینکی و

آپاندیسیت یکی از شایع‌ترین وضعیت‌هایی است که منجر به جراحی اورژانس در شکم می‌شود و احتمال ایجاد آن در طول عمر حدود 7 درصد بود و احتمال سوراخ شدن آن 17 الی 20 درصد می‌باشد. شایع‌ترین شکایت بیماران مبتلا به آپاندیسیت حاد، درد شکم بوده و تشخیص آن بیشتر بر مبنای علائم بالینی می‌باشد. علائم بالینی که بیشترین اختصاصیت را دارند شامل درد قسمت تحتانی و راست شکم، سفتی شکم و تغییر مکان درد از دور ناف می‌باشد. این یافته‌ها در کمتر از 50 درصد بیماران دیده می‌شود (1). علائم و نشانه‌های دیگری نیز در آپاندیسیت وجود دارد که شامل تب، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و علائم تحریک پریتون می‌باشد (2). در حدود 15 تا 30 درصد بیمارانی که آپاندکتومی می‌شوند دارای آپاندیس طبیعی می‌باشند. این میزان در زنان، حدود 50 درصد می‌باشد (3). در حال حاضر روش استاندارد برای تشخیص آپاندیسیت، استفاده از معیارهای آلوارادو می‌باشد. این معیار ترکیبی از معاینات بالینی و علائم آزمایشگاهی است. در مطالعات مختلف، این نکته به اثبات رسیده است که زنان نسبت به درد حساس‌تر از مردان می‌باشند و آن را زودتر و با شدت بیشتری بیان می‌کنند (4-9) و این نکته می‌تواند منجر به مثبت کاذب بیشتری در بیماران مبتلا به آپاندیسیت در زنان باشد. از سویی استفاده از روش‌های تشخیصی رادیولوژیکی علاوه بر هزینه‌های بالا و عدم دسترسی در تمامی مراکز درمانی، دارای محدودیت‌هایی برای استفاده در زنان در سنین باروری می‌باشند. به همین علت مطالعات مختلف، پارامترهای گوناگونی را در بیماران مشکوک به آپاندیسیت بررسی کرده‌اند، از آن جمله می‌توان به ارزیابی فاکتورهای التهابی خون مانند پروتئین واکنشی فاز حاد (C-reactive protein-CRP) و میزان رسوب اریتروسیت (Erythrocyte sedimentation rate-ESR) و تعداد زیادی از اینترلوکین‌ها اشاره کرد. از سوی دیگر مطالعات متعددی بر روی تغییرات هورمونی در طی سیکل‌های قاعدگی در زنان انجام شده که نشان می‌دهد تغییرات هورمونی در فازهای مختلف سیکل قاعدگی می‌تواند منجر

بودند. در گروه شاهد تعداد 12 (19/67 درصد) نفر در فاز خونریزی قاعدگی، 22 (36 درصد) نفر در فاز فولیکولار، 16 (26/22 درصد) نفر در فاز تخمک گذاری و 11 (18/03 درصد) نفر در فاز لوتئال بودند. میانگین سنی گروه آپاندیسیت 25/24±8/42 و گروه شاهد 26/72±6 بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند. هم چنین میانگین سنی بیماران بر اساس فاز سیکل قاعدگی در گروه بیماران و در گروه شاهد نیز با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشت (جدول 1).

جدول 1. میانگین سنی (سال) بیماران در گروه آپاندیسیت و شاهد بر اساس فاز سیکل ماهانه

فاز ماهانه	سیکل	تعداد	گروه آپاندیسیت	گروه شاهد	p
فاز خونریزی	8	25±10/25	27±5/55	1	
فاز فولیکولار	15	26/92±8/38	25/77±4/21	1	
فاز تخمک گذاری	16	27/56±11/26	27/12±5/78	1	
فاز لوتئال	31	22/89±5/91	27/72±9/56	0/67	
مردان	12	26±8/02			

از لحاظ درجه آپاندیسیت 6 (7/3 درصد) بیمار آپاندیسیت التهابی اولیه، 64 (78/04 درصد) بیمار آپاندیسیت چرکی، 11 (13/41 درصد) بیمار آپاندیسیت گانگرنه و 1 (1/2 درصد) بیمار آپاندیسیت سوراخ شده داشت. توزیع درجه آپاندیسیت بر اساس فاز سیکل قاعدگی، اختلاف معنی داری را بین گروه‌ها نشان نداد ($p > 0/05$).

میانگین تعداد لکوسیت‌ها در فاز خونریزی قاعدگی برابر با 13112±3941 و تعداد نوتروفیل‌ها در این فاز برابر با 10668±3448 بود که از سایر فازها بالاتر بود ولی اختلاف آماری معنی داری بین تعداد لکوسیت‌ها در فازهای مختلف سیکل قاعدگی در بیماران دچار آپاندیسیت و کنترل مثبت وجود نداشت. با این حال تعداد مطلق لکوسیت‌ها در بیماران آپاندیسیت هم به طور کلی و هم به تفکیک فاز سیکل قاعدگی از موارد شاهد به طور معنی داری بالاتر بود ($p < 0/0001$) (جدول 2 و 3).

بخش‌نامه‌های کمیته اخلاق پزشکی وزارت بهداشت و درمان، رعایت گشت.

برای کنترل مثبت از 12 مرد مبتلا به آپاندیسیت مراجعه کننده به همین مرکز نمونه‌گیری شد و از گروه شاهد شامل 61 زن فاقد آپاندیسیت و دارای معیارهای ورود لازم، در فازهای مختلف سیکل ماهیانه نمونه‌گیری انجام شد.

از تمامی بیماران پس از اخذ رضایت آگاهانه، 10 میلی‌لیتر خون وریدی با استفاده از لوله خلا مخصوص ESR و لوله خلاء هپارینه مخصوص شمارش کامل سلول‌های خونی (Complete Blood Count-CBC) و لوله خلاء مخصوص جدا سازی سرم (ساخت شرکت BD-انگلیس) اخذ گردید. شمارش کامل سلول‌های خونی با استفاده از دستگاه خودکار شمارش سلول (Sysmex kx-21 - ژاپن) انجام شد و محاسبه ESR با استفاده از دستگاه LENA (اسپانیا) انجام گردید. سرم جدا شده از بیماران تا زمان انجام آزمایشات در دمای 80- درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید. میزان CRP و هورمون لوتئال-Luteinizing hormone (LH) و هورمون تحریک کننده فولیکول (Follicle Stimulating hormone-FSH) با استفاده از کیت‌های الیزا (Monobind آمریکا) و میزان TNF- α با استفاده از کیت تجاری الیزا eBioscience (آلمان) سنجیده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مقایسه میانگین و آنالیز واریانس یک طرفه، توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه 19 با یکدیگر مقایسه شدند. مقدار p کمتر از 0/05 سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با احتساب معیارهای ورود و خروج، 82 زن و مرد مبتلا به آپاندیسیت و 61 زن نرمال وارد مطالعه شدند. از بیماران مبتلا به آپاندیسیت 12 (14/63 درصد) بیمار مرد و 8 (9/75 درصد) بیمار در فاز خونریزی قاعدگی، 15 (18/29 درصد) بیمار در فاز فولیکولار، 16 (19/51 درصد) بیمار در فاز تخمک گذاری و 31 (37/8 درصد) بیمار در فاز لوتئال

جدول 2. میانگین تعداد لکوسیت ها (10^6 عدد در میلی لیتر) در بیماران در گروه آپاندیسیت و شاهد بر اساس فاز سیکل ماهانه

p	مردان	فاز لوتال	فاز تخمک گذاری	فاز فولیکولار	فاز خونریزی	آپاندیسیت
p>0/05	11508±2437	12496±3307	11343±3120	12560±5577	13112±3941	آپاندیسیت
p>0/05		6163±900	6368±1221	6831±1494	6008±1314	شاهد
		p<0/0001	p<0/0001	p<0/0001	p<0/0001	p

جدول 3. میانگین تعداد نوتروفیل ها (10^6 عدد در میلی لیتر) در بیماران در گروه آپاندیسیت و شاهد بر اساس فاز سیکل ماهانه

p	مردان	فاز لوتال	فاز تخمک گذاری	فاز فولیکولار	فاز خونریزی	آپاندیسیت
p>0/05	9365±2076	9814±3115	8827±3095	10010±5340	10668±3848	آپاندیسیت
p>0/05		3752±701	4247±955	4468±1270	3806±1035	شاهد
		p<0/0001	p<0/0001	p<0/0001	p<0/0001	p

میزان $TNF-\alpha$ در بیماران دچار آپاندیسیت در فازهای مختلف سیکل قاعدگی با یکدیگر اختلاف آماری معنی داری نداشتند. هم چنین بین افراد سالم نیز اختلاف معنی داری در طی فازهای مختلف قاعدگی مشاهده نشد (جدول 6). هم چنین میزان هورمون های LH و FSH طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی در زنان مبتلا به آپاندیسیت و زنان گروه شاهد در نمودار 1 و 2 آمده است.

میزان CRP و ESR در بیماران دچار آپاندیسیت در فاز خونریزی قاعدگی از سایر فازها بالاتر بود ولی این تفاوت معنی دار نبود. میزان CRP در طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی با گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری داشت ($p<0/0001$) (جدول 4) ولی میزان ESR در طی این فازها با گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری نداشتند (جدول 5).

جدول 4. میانگین میزان CRP (میکرو گرم در میلی لیتر) در بیماران در گروه آپاندیسیت و شاهد بر اساس فاز سیکل ماهانه

p	مردان	فاز لوتال	فاز تخمک گذاری	فاز فولیکولار	فاز خونریزی	گروه
p>0/05	30/79±15/21	24/82±20/31	23/43±18/24	26/77±21/16	29/20±20/12	آپاندیسیت
p>0/05		0/86±0/86	1/44±1/52	0/89±0/86	0/97±0/71	شاهد
		p<0/0001	p<0/0001	p<0/0001	p<0/0001	p

جدول 5. میانگین میزان ESR (میلی متر در ساعت) در بیماران در گروه آپاندیسیت و شاهد بر اساس فاز سیکل ماهانه

p	مردان	فاز لوتال	فاز تخمک گذاری	فاز فولیکولار	فاز خونریزی	گروه
p>0/05	8/08±7/65	10/50±7/33	12/19±11/04	9/93±5/67	13/71±9/08	آپاندیسیت
p>0/05		6/36±2/87	7/81±4/46	6/50±3/20	6/75±3/44	شاهد
		p=0/692	p=0/627	p=0/825	p=0/395	p

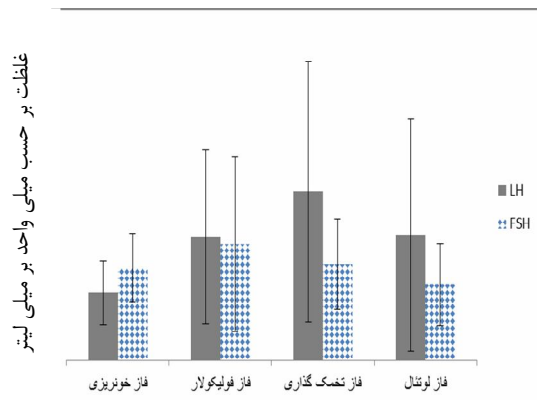
جدول 6. میانگین میزان $TNF-\alpha$ (پیکوگرم در میلی لیتر) در بیماران در گروه آپاندیسیت و شاهد بر اساس فاز سیکل ماهانه

p	مردان	فاز لوتال	فاز تخمک گذاری	فاز فولیکولار	فاز خونریزی	گروه
p>0/05	0/57±0/22	0/49±0/27	0/50±0/13	0/63±0/36	0/55±0/15	آپاندیسیت
p>0/05		0/38±0/07	0/37±0/06	0/36±0/07	0/54±0/52	گروه شاهد

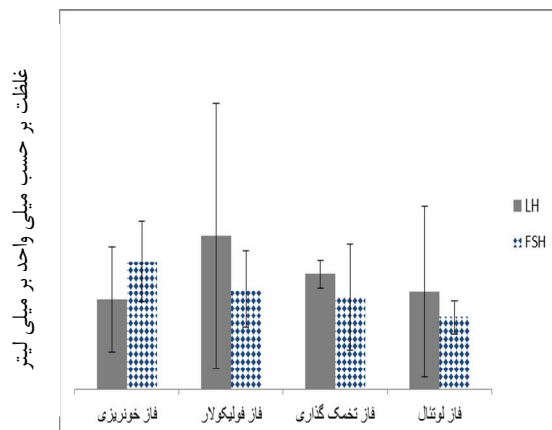
بالاتر از فاز فولیکولار است (19) در حالی که بین و همکاران عنوان کرده‌اند که در تمامی زنان تعداد نوتروفیل‌ها در حین فاز خونریزی قاعدگی کاهش دارد (20). نورترن و همکاران تعداد لکوسیت‌ها را بر اساس زمان نمونه‌گیری در طول روز و در طی فازهای مختلف قاعدگی با یکدیگر مقایسه کرده و اختلاف معنی‌داری بین تعداد لکوسیت‌ها بر این اساس پیدا کردند (21).

بر اساس یافته‌های این مطالعه بین میزان ESR در بیماران دچار آپاندیسیت و افراد نرمال و هم‌چنین بین فازهای مختلف سیکل قاعدگی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. دکاوالو و همکاران نیز در سال 2003 عنوان کردند که میزان ESR نمی‌تواند شاخص مناسبی جهت تشخیص آپاندیسیت باشد (22). هم‌چنین ساک و همکاران نیز این یافته را تایید کردند ولی بیان داشتند که میزان ESR در بعد از یک ساعت می‌تواند شاخص مناسبی برای شدت آپاندیسیت باشد (23). دایر و همکاران عنوان داشتند که میزان ESR در زنان سالم در طی فازهای قاعدگی و لوتئال بالاتر از مقدار آن در طی فازهای فولیکولار و تخمک‌گذاری است (10) در حالی که در مطالعه حاضر این میزان در طی فازهای خونریزی و لوتئال بالاتر بود ولی اختلاف معنی‌داری نداشتند و هم‌چنین در اختلاف میزان ESR در زنان و مردان یافته ما و آنها مشابه بود. میزان ESR در مردان دچار آپاندیسیت از زنان دچار آپاندیسیت پایین‌تر بود ولی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

در مطالعه حاضر میزان CRP در طی فازهای مختلف قاعدگی در زنان دچار آپاندیسیت با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. وندر و همکاران با مطالعه بر روی 36 زن جوان و سالم نشان دادند که غلظت CRP تحت تأثیر سیکل قاعدگی نمی‌باشد (24) از طرفی جیلما و همکاران اظهار داشتند که میزان CRP در فاز لوتئال افزایش می‌یابد (14). این در حالی است که وندر و همکاران با مطالعه بر روی نمونه خون و ادرار 8 زن در طی دوازده روز اول قاعدگی و طی 11 دوره سیکل قاعدگی در سال 2008 مخالف این نظریه را عنوان کردند (15).



نمودار 1. میزان هورمون‌های LH و FSH (میلی واحد در میلی لیتر) در زنان دچار آپاندیسیت در طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی



نمودار 2. میزان هورمون‌های LH و FSH در زنان گروه شاهد در طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین تعداد لکوسیت‌ها در طی فازهای مختلف قاعدگی در زنان مبتلا به آپاندیسیت با یکدیگر و با مردان مبتلا به آپاندیسیت اختلاف معنی‌داری ندارد. میکینودا و همکاران در مطالعه‌ای که در سال 1996 انجام دادند نیز عنوان کردند که در افراد طبیعی شمارش تعداد لکوسیت‌ها در طی سیکل قاعدگی تغییر معنی‌داری نداشته است و هم‌چنین شیرایی و همکاران در سال 2002 نیز این یافته را تایید کردند (13، 18). ولی یافته‌های شینودا و همکاران مخالف نتایج این مطالعه است؛ آنها عنوان کرده‌اند که تعداد لکوسیت‌ها در طی فاز لوتئال

نتیجه گیری

یافته‌های ما در این مطالعه نشان داد که میزان فاکتورهای التهابی در زنان دچار آپاندیسیت در طی فازهای متفاوت سیکل قاعدگی و هم‌چنین در مقایسه با مردان گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند. با توجه به یافته‌های فوق و نظرات متناقض در مورد این فاکتورهای التهابی در زنان در طی فازهای متفاوت سیکل ماهانه، توصیه می‌شود که مطالعه‌ای با همسان سازی روز دقیق سیکل ماهانه و هم‌چنین ساعت نمونه‌گیری و شدت آپاندیسیت انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر ابوالفضل فاتحی رزیدنت جراحی عمومی تحت عنوان "مقایسه پارامترهای التهابی ESR, CRP, TNF- α در آپاندیسیت حاد طی فازهای مختلف سیکل قاعدگی" می‌باشد که بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. هم‌چنین از همکاری جناب آقای ربیعی، کارشناس آزمایشگاه بیمارستان ولی عصر (عج) و تمامی شرکت کنندگان در مطالعه که در پیشبرد اهداف پژوهشی این طرح ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Old JL, Dusing RW, Yap W, Dirks J. Imaging for suspected appendicitis. *Am Fam Physician*. 2005;71(1):71-8.
2. Sheu BF, Chiu TF, Chen JC, Tung MS, Chang MW, Young YR. Risk factors associated with perforated appendicitis in elderly patients presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2007;77(8):662-6.
3. Amini M, Hosseini SA, Jand Y, Zandbaf T, Eshrati B, Alizadeh S, et al. The diagnostic value of blood antioxidants in the diagnosis of acute appendicitis. *Arak University of Medical Sciences Journal*. 2011;13(4):8-14.
4. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*. 2009;146(1-2):47-55.
5. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain

میزان TNF- α در فازهای مختلف سیکل قاعدگی در گروه آپاندیسیت با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند و در گروه شاهد نیز در فاز خونریزی قاعدگی از سایر فازها بالاتر بود ولی اختلاف معنی‌داری نداشت. ویلیس و همکاران با جدا کردن منوسیت‌های خون محیطی افراد سالم در فازهای مختلف سیکل قاعدگی نشان دادند که میزان این مارکر متعاقب تخمک‌گذاری افزایش می‌یابد (16). در مطالعه‌ای دیگر بر روی زنان نابارور نشان داده شد که غلظت TNF- α در طی سیکل قاعدگی دچار تغییر می‌شود (17). مطالعات دیگر نیز نشان دادند تغییرات سطح TNF- α با فاز سیکل قاعدگی ارتباط دارد و در طی فاز لوتال غلظت TNF- α به بالاترین سطح می‌رسد (25, 26).

به هر حال تناقض در نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از نوع مطالعه، جامعه مورد مطالعه و زمان نمونه‌گیری باشد. یافته‌های متفاوت ما با دیگر مطالعات احتمالاً به خاطر اختلاف در روز فاز سیکل قاعدگی می‌باشد. در طی سیکل قاعدگی تغییرات هورمونی به صورت روزانه اتفاق می‌افتد و این تغییرات روزانه باعث تغییرات متنوعی در میزان فاکتورهای التهابی می‌گردد، به عنوان مثال در فاز فولیکولار تغییرات به تدریج و روز به روز اتفاق می‌افتد و منجر به تخمک‌گذاری - وارد فاز تخمک‌گذاری - می‌شود و حتی ساعت نمونه‌گیری در طی روز می‌تواند بر این امر دخیل می‌باشد. از ویژگی بارز مطالعه حاضر این است که جامعه مورد مطالعه در این تحقیق افراد مبتلا به آپاندیسیت حاد بودند در حالی که در مطالعات دیگران از افراد سالم در فازهای مختلف سیکل قاعدگی جهت بررسی تغییرات سایتوکاینی و التهابی استفاده شده است. با توجه به این که آپاندیسیت ناشی از یک واکنش التهابی است این احتمال مطرح می‌شود که تغییرات هورمونی تحت شرایط التهابی بر عملکرد سلول‌های دفاعی و تولید برخی سایتوکین‌ها تأثیر چندانی نداشته باشد.

- and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132 Suppl 1:S26-45.
6. Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJ, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans. *Biol Psychol*. 2009; 81(3): 189-91.
 7. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain*. 2004;8(5):397-411.
 8. Robinson ME, Riley JL, Brown FF, Gremillion H. Sex differences in response to cutaneous anesthesia: a double blind randomized study. *Pain*. 1998;77(2):143-9.
 9. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005;2(3):137-45.
 10. Dapper DV, Didia BC. Haemorrhological changes during the menstrual cycle. *East Afr Med J*. 2002;79(4):181-3.
 11. Reid H. Sex variation in plasma fibrinogen levels in Enugu, Nigeria. *West Afr J Med*. 1984;3:195-9.
 12. Angstwurm MW, Gärtner R, Ziegler-Heitbrock HW. Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. *Cytokine*. 1997;9(5):370-4.
 13. Makinoda S, Mikuni M, Sogame M, Kobamatsu Y, Furuta I, Yamada H, et al. Erythropoietin, granulocyte-colony stimulating factor, interleukin-1 beta and interleukin-6 during the normal menstrual cycle. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;55(3):265-71.
 14. Jilma B, Dirnberger E, Löscher I, Rumplmayr A, Hildebrandt J, Eichler HG, et al. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein. *J Lab Clin Med*. 1997;130(1):69-75.
 15. Wander K, Brindle E, O'Connor KA. C-reactive protein across the menstrual cycle. *Am J Phys Anthropol*. 2008;136(2):138-46.
 16. Willis C, Morris JM, Danis V, Gallery ED. Cytokine production by peripheral blood monocytes during the normal human ovulatory menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2003; 18(6): 1173-8.
 17. Brännström M, Fridén BE, Jasper M, Norman RJ. Variations in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) throughout the menstrual cycle and secretion of TNFalpha from the human corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83(2):213-7.
 18. Shirai F, Kawaguchi M, Yutsudo M, Dohi Y. Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the ovulatory period are in an activated state. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;196(1-2):21-8.
 19. Shinoda R, Watanabe M, Nakamura Y, Maruoka H, Kimura Y, Iwatani Y. Physiological changes of Fas expression in peripheral lymphocyte subsets during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol*. 2003; 60(2):159-68.
 20. Bain BJ, England JM. Variations in leucocyte count during menstrual cycle. *Br Med J*. 1975; 2(5969):473-5.
 21. Northern AL, Rutter SM, Peterson CM. Cyclic changes in the concentrations of peripheral blood immune cells during the normal menstrual cycle. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994; 207(1):81-8.
 22. de Carvalho BR, Diogo-Filho A, Fernandes C, Barra CB. [Leukocyte count, C reactive protein, alpha-1 acid glycoprotein and erythrocyte sedimentation rate in acute appendicitis]. *Arq Gastroenterol*. 2003; 40(1): 25-30.
 23. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg*. 2006;6:15.
 24. Wunder DM, Yared M, Bersinger NA, Widmer D, Kretschmer R, Birkhäuser MH. Serum leptin and C-reactive protein levels in the physiological spontaneous menstrual cycle in reproductive age women. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(1):137-42.
 25. Amory JH, Lawler R, Hitti J. Increased tumor necrosis factor-alpha in whole blood during the luteal phase of ovulatory cycles. *J Reprod Med*. 2004;49(8):678-82.
 26. O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott LV, Dinan TG. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation*. 2007; 14(2):84-90.