مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۶، آبان ۱۳۹۶، ۷۸۸-۷۶۹

بررسی نقش ارکسین A در دوره بارداری و شیردهی و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد: مروری سیستماتیک

فاطمه رضوی نیا[۱]، راضیه فاضلی[۱]، فاطمه ترک تتاری[۱]، فتانه پهلوان[۱]، نجمه تهرانیان[۲]

دریافت مقاله:۹۶/۳/۱۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۷/۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۶/۷/۱۷ پذیرش مقاله: ۹۶/۷/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: بافت چربی هورمون‌هایی را از جمله ارکسین که در تنظیم متابولیسم انرژی، تغذیه، وزن بدن، کنترل سیستم اتونومیک، خواب، حساسیت به انسولین، تنفس، اعتیاد دارویی و محور تولید مثلی نقش دارد، آزاد می‌کند. از طرفی، بارداری با یک سری تغییرات متابولیک همراه است که انرژی و مواد مغذی مادر و جنین تأمین می‌شود. ارکسین سبب افزایش حساسیت به انسولین وکاهش دیابت، تنظیم متابولیسم و افزایش انرژی مصرفی و رشد و تکامل جنینی و نوزادی می‌شود. این مطالعه مروری با هدف خلاصه‌بندی مطالعات مرتبط با ارکسین A و بارداری نرمال و با عارضه، شیردهی و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، مروری ۳۲۰ مقاله از طریق جستجوی الکترونیکی در بانک‌های اطلاعاتی Pubmed، Google، Google Scholar، Yahoo، Iran Medex، Science Direct، SID از بازه زمانی ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۶ به دست آمد که در نهایت ۱۳ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد ارکسین A موجود در جفت نقش بسزایی در تنظیم متابولیسم انرژی در بارداری و حجم مایع-آمنیوتیک دارد و احتمالاً کاهش آن سبب پلی هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک و افزایش احتمال ابتلا به دیابت بارداری می‌شود و کاهش آن بعد زایمان نیز سبب افزایش پرولاکتین و شیردهی می‌گردد. کاهش ارکسین A در ساقه مغز با اختلال خواب همراه است که سبب مرگ ناگهانی نوزاد می‌شود.

نتیجه‌گیری: مطالعات نشان دادند ارکسین در بهبود مقاومت به انسولین و تنظیم سیکل خواب، رشد جنینی و نوزادی و بارداری بدون عارضه و شیردهی نقش دارد.

واژه‌های کلیدی: ارکسین A، بارداری، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، متابولیسم انرژی، شیردهی

مقدمه

سلول‌های چربی و ماکروفاژهای بافت چرب، مولکول‌های میانجی و از نظر بیولوژیکی فعالی را تولید و ترشح می‌کنند که آدیپوکین نامیده می‌شوند [۱]. آدیپوکین‌های مختلفی وجود دارند که از جمله می‌توان به رزیستین (Resistin)، واسپین (vaspin)، ارکسین (Orexin)، آدیپونکتین (Adiponectin)، لپتین (leptin) [۲]، آپلین

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی تربیت مدرس، تهران، ایران
۲- (نویسنده مسئول) استادیار گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی تربیت مدرس، تهران، ایران
تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۵۸۹، دورنگار: ۰۲۱-۸۸۰۰۶۵۳۴، پست الکترونیکی: n _ tehranian@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

(Apelin) [۳]، امنتین (Omentin)، گرلین (gerlin) [۴]، ویسفاتین (visfatin) [۵] و نیسفاتین (Nisfatin) [۶] اشاره کرد، که در تنظیم مکانیسم‌های مختلف بدن، بارداری، زایمان [۸-۷] و سندرم متابولیک بعد از آن [۹] نقش دارند. آدیپوکین‌ها در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیک از جمله هموستاز، متابولیسم لیپید، آترواسکلروز، تنظیم فشارخون، حساسیت به انسولین و آنژیوژنز درگیر می‌باشند. [۱۰]. آدیپوکین‌ها در فرآیندهای التهابی و ایمنی نیز در بارداری نیز نقش دارند به عنوان مثال لپتین، گرلین که از جمله آدیپوکین‌ها هستند، در فرآیند زایمان واژینال افزایش می‌یابند که به دلیل سیر التهابی زایمان است [۱۲-۱۱].

ارکسین نوروپپتیدی است که برای اولین بار از هیپوتالاموس موش صحرایی به وسیله دو گروه تحقیقاتی جداگانه شامل Sakurai و de lecea در سال ۱۹۹۸ جداسازی شد. یک گروه آن را ارکسین نامیدند، ارکسین در زبان یونانی به معنی (appetite) میل و اشتها است، گروه دیگر آن را هیپوکریتین نامیدند، زیرا در هیپوتالاموس تولید می‌شود و شباهت ضعیفی با ترشح دیگر پپتیدها دارد. با این‌حال در جامعه علمی برای نام‌گذاری آن اتفاق‌نظر وجود ندارد. پری پرو اکسین پپتید ۱۳۱ اسیدآمینه‌ای در انسان و ۱۳۰ اسیدآمینه در rat (موش)[۱۳]، پیش‌سازی است که در نهایت یک پپتید ۳۳ اسید آمینه‌ای (ارکسین A) به همراه یک پپتید ۲۸ اسید آمینه‌ای (ارکسین B) یا هیپوکریتین ۱ و ۲ [۱۴] از آن مشتق می‌شود. گزارش شده که ارکسین B حدود ۴۶ درصد شبیه به ارکسین A می‌باشد و رسپتور OX (ارکسین) در rat و انسان حدود ۹۴ درصد در OX1R (orexin 1 receptor) و ۹۵ در صد در OX2R(orexin 2 receptor) یکسان است [۱۵].

این دو پپتید دارای دو نوع گیرنده OX1R و OX2R به نام‌های G متصل به پروتئین می‌باشند [۱۷-۱۶] و ایزوفرم بیولوژیکی آن prepro – orexin است [۱۸]. ژن ارکسین در روی کروموزوم 17q21 قراردارد [۱۵] که مرکب از تنها دو آکسون و یک اینترون است و اولین نوروپپتید تحریکی کشف شده در قسمت هیپوتالاموس خلفی است. [۱۵-۱۴، ۲۰-۱۹]OXA (ارکسینA) یک پپتید ۳/۵ کیلودالتون(KDa) (mol. W t. 3562. Da) است که دارای یک pyroglutamyl N – terminal و یک آمید – C terminal با دو باند دی سولفید سیستئین (cys^{6-12} و cys^{7-14}) است. OXB (ارکسین B) یک پپتید پپتید KDa ۲/۹ (mol. W t. 2937. Da) است که دارای یک انتهای C terminal – است.

ارکسین عمدتاً از بافت چربی (سفید و قهوه‌ای) تولید و ترشح شده و وارد جریان خون می‌شود. مطالعات اخیر دریافتند که پپتید ارکسین و رسپتور آن در ساختار نورون‌های محیطی شامل عصب واگ، شبکه عصبی پانکراس و سلول‌های اندوکرین معده و روده کوچک و بافت‌های محیطی در سطح وسیعی در روده و زیر موکوس روده کوچک، معده، کلیه، غدد هیپوفیز، پانکراس، غدد آدرنال، کلیه، سیستم تولیدمثل و تستیس بیان می‌شوند. و نقش‌هایی را در آنجا ایفا می‌کنند [۲۳-۲۱].

توزیع بسیار زیاد نورون‌های ارکسیژنیک و گیرنده‌های ارکسین در بافت‌ها و نواحی مختلف، نقش آن را در تنظیم نورواندوکرینی مانند تغذیه، [۲۱] وضعیت سوخت‌وساز [۲۷-۲۴] و کنترل سیستم اتونومیک نشان می‌دهد [۲۹-

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

۲۸]. ارکسین در کنترل محورهای نورواندوکرینی مختلف شامل سیستم گنادوتروپ، محور تولید مثل داخلی و سوماتوتروپ و... دخالت دارد [۱۵،۲۴] و در میل به غذا، کنترل وزن بدن[۱۹]، گلیسمی و مصرف انرژی نقش دارد. [۳۲ – ۲۹] همچنین در شب زنده‌داری، تنفس، تنظیم انرژی، اعتیاد دارویی نقش‌هایی ایفا می‌کند. فقدان نورون ارکسین یا نقص در سیگنال‌های آن سبب اختلال خواب شامل نارکولپسی – کاتالپسی در انسان، سگ و جوندگان می‌شود. [۳۳] و سبب افزایش احتمال اختلال عصبی می‌گردد. [۳۵] به هر حال مطالعات زیادی نشان دادند که اختلال در بیان یا سطح پپتیدهای ارکسین می‌تواند باعث چاقی، آسیب به حساسیت به انسولین، هیپرانسولینمی و اختلال در عملکرد احشا ی شکمی شود.

حاملگی که شامل ۳ ترایمستر (۰ تا ۱۴هفته، ۱۴ تا ۲۸ هفته و ۲۸ تا ۴۲ هفته) است و به عنوان یک وضعیت هیپرلیپیدمی، استرس اکسیداتیو و کاهش حساسیت به انسولین در نظر گرفته می‌شود و مستلزم تغییرات قلبی عروقی، حجم مایعات بدن و تغییرات متابولیک در انسان و جوندگان می‌باشد. که این تغییرات متابولیک سبب تأمین انرژی و مواد مغذی مادر و جنین می‌گردد. همچنین شیرخوارگی و نوزادی دوره‌ی بسیار حساسی است که باید انرژی در این دوران به ویژه تا ۶ ماهگی برای شیرخوار از طریق شیردهی تأمین شود. شیردهی نیز وضعیت فیزیولوژیک همراه با پرخوری و هیپرپرولاکتینمی است تا انرژی مورد نیاز شیرخوار و زن شیرده تأمین شود. از طرفی، برای شیرخوار دوره‌ی مهمی از نظر رشد و تکامل است. اما عوامل مختلفی از جمله افزایش ناگهانی لکومالاسی [۳۵]، gliosis (رشد بیش از اندازه بافت نورگلی) در نواحی تنفسی ساقه مغز [۳۸- ۳۶]، تأخیر تکاملی دندرتیک و سیناپس ستون فقرات [۳۹- ۳۷]، و تغییر میلین سازی در ساقه‌ی مغزی [۴۰] می‌تواند از رشد و تکامل صحیح این دوران جلوگیری کند و سبب شکست بیدار شدن از خواب [۴۱] و در نتیجه سبب SIDS (Sudden infant death syndrome) یا سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، که یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر نوزادی به ویژه در کشورهای در حال توسعه است، شود. همچنین پوزیشن در طی خواب می‌تواند در این سندرم که به صورت ناگهانی در کودک زیر یک سال و اغلب در طول خواب رخ می‌دهد، نقش داشته باشد، به‌طوری‌که شیوع SIDS در پوزیشن طاق‌باز کاهش و در پوزیشن دمر افزایش می‌یابد [۴۵-۴۲]. همچنین شیوع آن در ۲ تا ۴۴ ماهگی افزایش نشان می‌دهد که در نتیجه آسیب دیدن تکامل خواب و تنظیم ناحیه‌ی ریوی و قلبی است [۴۶]، اما مکانیسم اصلی و علت آن حتی با بررسی بقایای آن با آتوپسی، بررسی مرحله مرگ و مرور تاریخچه مطالعه مشخص نشده است [۴۸-۴۷].

با توجه به نقش گسترده ارکسین A در تنظیم خواب و انرژی و شناخت نقش آن در ارتباط با فیزیولوژی و پاتولوژی بارداری و پیامدهای نوزادی و به علت این که تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی بر روی سطح هورمون ارکسین تأثیر دارد و با توجه به عدم وجود مطالعه مروری در این زمینه یا زمینه‌های مشابه، برآن شدیم تا مروری در ارتباط با تأثیرات ارکسینA بر بارداری و پیامدهای نوزادی انجام دهیم. شاید راهنمونی باشد به سمت درمان‌های جدید و رویکردهایی برای بیماری‌ها و پیامدهای دوران بارداری.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری سیستماتیک همه مطالعات در ارتباط با تأثیرات ارکسین A بر بارداری و پیامدهای نوزادی از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۶ مورد بررسی قرارگرفتند. بانک‌های اطلاعاتی علمی و موتورهای جستجوی پژوهش‌گر شامل PubMed، Science Direct، Iran Medex، Yahoo، Google Scholar، google و (SID پایگاه اطلاعات علمی‌جهاد دانشگاهی) بودند. جستجوی مقالات در بانک‌های اطلاعاتی با کلید واژه‌های "ارکسین"، "بارداری"، "حاملگی"، "شیردهی"، "سندرم مرگ ناگهانی نوزاد" و معادل لاتین این کلید واژه‌ها انجام شد. کلیه مقالات موجود توسط ۴ پژوهشگر با تجربه مورد بررسی قرار گرفت.

معیارهای اصلی ورود مقالات به مطالعه جهت بررسی ارتباط ارکسین A با پیامدهای مادری و نوزادی عبارت بودند از: سنجش ارکسین A سرمی مادر، مایع آمنیون یا بند ناف، جفت، مغز و مایع مغزی در دوران بارداری و شیردهی و نوزادی، مطالعات انسانی و حیوانی (فقط موش). همچنین معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: مطالعات بررسی ارکسین در افراد غیر باردار و عدم دسترسی به متن کامل مقاله و دارا نبودن شرایط کیفی طبق چک لیست STORBE.

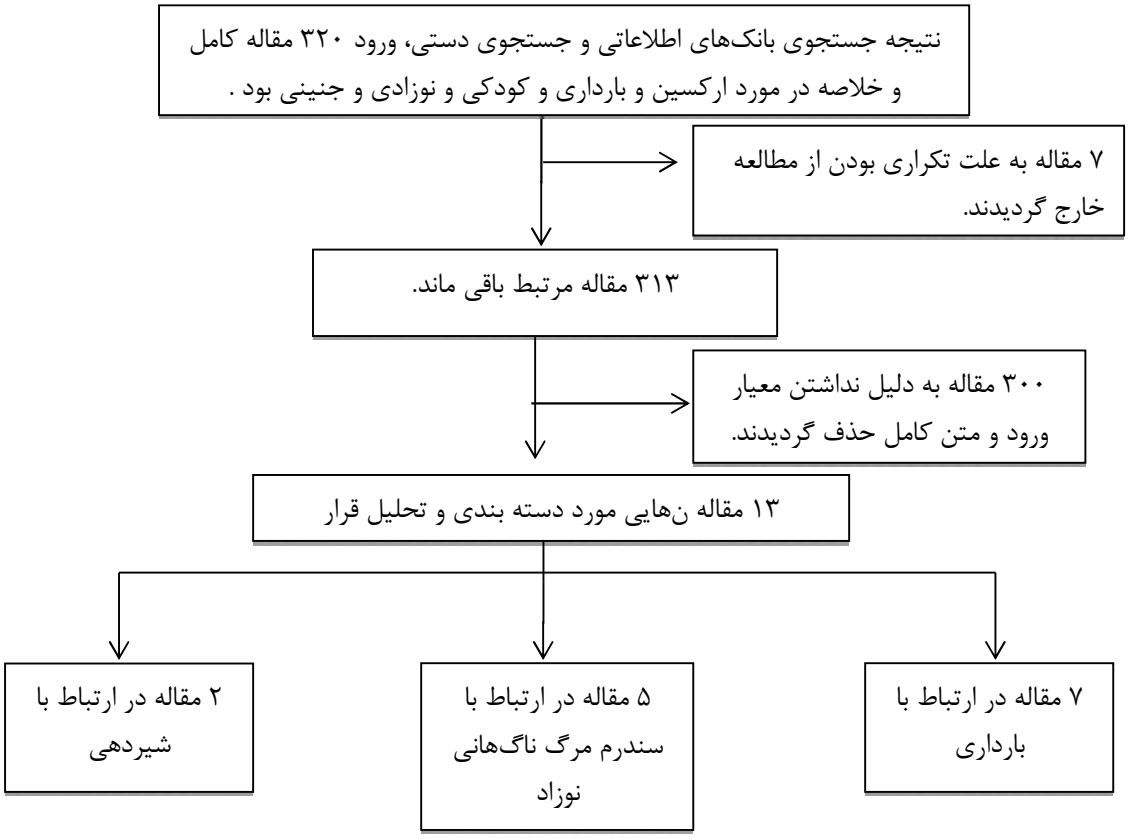
کل مقالات مورد بررسی شامل ۳۲۰ مقاله مرتبط با ارکسین و دوران بارداری بود. در نهایت ۱۳ مقاله لاتین با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه گزینش شدند که دارای طرح مطالعاتی مختلف از جمله کوهورت، کارآزمایی، مورد شاهدی، مقطعی بودند و سایر مقالات مرتبط با ارکسین که این شرایط را نداشتند، از بررسی حذف شدند.

جهت ارزیابی کیفی مطالعات و تجزیه و تحلیل داده‌ها از چک لیست ۲۲ موضوع STORBE استفاده شد. این چک لیست اولین بار در سال ۲۰۰۷ توسط ۱۰ محقق از کشورهای هلند، آلمان، سوئیس، آمریکا، انگلیس و دانمارک ارائه شد و دارای ۱۸ موضوع عمومی و ۴ موضوع اختصاصی است، که این ۲۲ موضوع به ۵۶ مورد کوچکتر تقسیم می‌شوند. در این چک‌لیست به بررسی نکات مختلفی از جمله: عنوان، خلاصه، مقدمه، روش، نتایج و بحث پرداخته شده است. در مطالعه حاضر از معیارهای ارزشیابی زیر نیز استفاده شد: ۱. نوع مطالعه و چارچوب انجام کار۲. پیشینه علمی‌و اساس تحقیق ۳. مکان، زمان مطالعه و مدت مواجه و پیگیری.

در این مطالعه‌ی مروری، طبقه‌بندی مقالات بر اساس نمودار شکل۱ انجام گرفت. نتایج مطالعات فیش‌برداری، تحلیل محتوا و دسته‌بندی گردید.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]



نمودار ۱- فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

نتایج

۳۲۰ مقاله مورد بررسی اولیه (بررسی چکیده) قرار گرفتند. بر اساس معیارهای ورود، ۱۳ مقاله بررسی شدند.که ۷ مقاله در ارتباط با بارداری، ۵ مقاله در زمینه سندرم مرگ ناگهانی نوزاد و ۲ مقاله مرتبط با شیردهی بودند. بر اساس مطالعات بررسی شده در زمینه ارکسین A و دوران بارداری و مرگ ناگهانی نوزاد و شیردهی نتایج زیر استخراج شد که تمامی مطالعات ارتباط مثبت ارکسین A و دوره بارداری و جنینی و نوزادی و شیردهی را بیان کردند.

مطالعات مورد بررسی به این قرار بود:

مطالعات بررسی شده در زمینه بارداری به سه بخش تقسیم می‌شوند، مطالعاتی در زمینه ۱- نقش ارکسین A در تنظیم متابولیسم انرژی، ۲- تنظیم حجم مایع آمنیوتیک و وضعیت غیرعادی آن و در نهایت ۳- نقش ارکسین A در طی بارداری پرخطر شامل دیابت بارداری و اثر آن بر جنین و مادر. چهار مطالعه به بررسی نقش ارکسین در متابولیسم انرژی در دوره بارداری پرداخته بودند. در مطالعه Nakabayashi و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام شد، نشان داده شد که ارکسین A در جفت انسان وجود دارد و از آن ترشح می‌شود و نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی در طول بارداری با تغییر الگوی تغذیه‌ای دارد [۲۱]. در مطالعه‌ای که توسط Kanenishi و همکاران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

بر روی ۵ rat غیر باردار و ۱۰ rat باردار (۵ عدد در روز ۱۰ بارداری و ۵ عدد در روز ۲۰ بارداری) انجام شد، گزارش گردید که سطح prepro – orexin mRNA در مغز موش باردار نسبت به موش غیر باردار افزایش می‌یابد و در متابولیسم انرژی در طول بارداری نقش دارد [۵۲].

مطالعه ای دیگر که توسط Sun و همکاران بر روی ۲۰ زن با بارداری نرمال و ۵۳ زن غیر باردار در ۳ گروه (۱۲ هفته، ۲۶-۱۳ هفته و ۴۰-۲۷ هفته) و ۳ گروه rat (غیر باردار ،۲۱ – ۱۶ روزبارداری و ۲۶ – ۱۳ هفته بارداری) انجام شد، نشان داد که ارکسین در تنظیم تغذیه و تولید مثل در طول بارداری نقش دارد. سطح سرمی ارکسین A (۲ و۲/۲ برابر) در ratها در روز ۱۶ و ۲۱ بارداری نسبت به rat های غیرباردار و سپس (۱/۹ و ۲ برابر) در هفته‌های ۱۳ تا ۲۶ در ratهای باردار و در ۲۷ تا ۴۰ هفته در زنان باردار نسبت به دختران و زنان غیرباردار افزایش یافت. به همراه ارکسین A، لپتین نیز افزایش نشان داد، به طوری که سطح سرمی ارکسین A و لپتین ارتباط مثبتی با سن حاملگی در زنان باردار داشت. و همچنین دریافتند که ارکسین A سرمی و مرکزی ممکن است در تنظیم غذا و متابولیسم انرژی در طول بارداری نقش داشته باشد. و تغییر در واکنش‌پذیری ایمنی ارکسین A مرکزی وابسته به افزایش غلظت سرمی‌لپتین است [۵۰].

مطالعه‌ی تجربی که بر روی موش‌های باردار و غیر باردار، توسط Brunton و همکاران انجام شد، نشان داد که ارکسین در تطابق آنابولیک و متابولیسم انرژی در بارداری نقش دارد. به‌طوری‌که به نظر می‌رسد تغییرات بارداری به‌واسطه ارکسین به استرس پاسخ می‌دهد تزریق داخل بطنیOXA سبب پاسخ کوتاه به ACTH (adrenocorticotropic hormone) و کورتیکواسترون در موش‌های باردار در مقایسه با گروه کنترل (موش‌های غیرباردار)می‌شود. [۵۱] همچنین سیگنال‌های OXA سبب افزایش بیانCRH mRNA(Corticotropin-releasing hormone)در PVN(paraventricular nucleus) در گروه غیرباردار می‌شود.و در طول بارداری در ratها، پاسخ‌دهی محور HPA به محرک تنش زا، ضعیف کردن آن است [۵۱]. در مطالعات بررسی شده در مطالعه حاضر دو مطالعه به بررسی ارتباط ارکسین A و مایع آمنیوتیک پرداخته بودند. مطالعه‌ای که توسط Nakabayashi انجام شد، نشان داد ارکسین A از هفته ۲۶ بارداری در شبکه‌ی عصبی myentric یافت می‌شود که احتمالاً در تنظیم حجم AF(Amnionic Fluid= مایع آمنیوتیک) و درنتیجه وضعیت غیر عادی آن نقش دارد [۲۱]. در مطالعه دیگرکه توسط Joon Cho و همکاران بر روی ۱۰ زن ترم با پلی‌هیدرامنیوس ایدیوپاتیک و ۲۰ زن با AF نرمال (کنترل) انجام شد، نشان داده شد که سطح سرمی ارکسین A بندفاف به طور مثبتی وابسته به سطح سرمی ارکسین A مادری است. اما به طور منفی وابسته به شاخص مایع آمنیوتیک (Amnionic Fluid Index)AFI) و وزن زمان تولد می‌باشد. سطح ارکسین A بندناف در پلی‌هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک نسبت به حاملگی با AF نرمال کمتر بود، اگرچه تفاوتی در سطح ارکسین A سرم مادری در دو گروه پلی‌هیدرآمنیوس و حاملگی با AF نرمال وجود نداشت. در نتیجه احتمالاً ارکسین A در تنظیم AF نقش دارد و پلی‌هیدرآمنیوس ناشی از تنظیم ضعیف توسط ارکسین A و در نتیجه کاهش آن در بند ناف می‌باشد [۵۲].

مطالعه در زمینه چگونگی ایفای نقش و رفتار ارکسین A در دیابت بارداری تنها یک مطالعه یافت شد. مطالعه‌ای

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

که توسط Yilmaz و همکاران بر روی ۳۵ زن باردار با GDM (Gestatinal Diabet Malignant = دیابت حاملگی) و ۳۵ زن باردار سالم انجام شد نشان داد سطح ارکسین A سرم مادری به طور مثبت با ارکسین A سرم جنینی و سطح گلوکز مادری ارتباط دارد. غلظت ارکسین A در سرم مادری ارتباط منفی با گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا، و مدل هموستازیز در ارتباط با ایندکس مقاومت به انسولین داشت. در زنان با GDM سطح ارکسین A مادری کاهش و سطح ارکسین A جنینی افزایش نشان داد [۱۹].

دو مطالعه به بررسی نقش ارکسین در دوره شیردهی پرداخته بودند. مطالعه انجام شده توسط Russell و همکاران، نشان داد که، تزریق intracerebroventricular، OXA، آزادسازی پرولاکتین را مهار می‌کند [۵۶].

همچنین در مطالعه‌ای که توسط Garcia و همکاران بر روی موش‌های غیربارداردار، باردار و شیرده انجام شد، نشان داده شد که، کاهش بیان prepro – orexin در طول بارداری و شیردهی سبب انطباق و سازش مکانیسم هموستاتیک و بالا بردن پرولاکتین (prolactin= PRL) می‌شود [۵۴]. مطالعات در زمینه نقش و ارتباط ارکسین A با دوره جنینی و نوزادی و وضعیت‌های پاتولوژیکی از جمله سندرم مرگ ناگهانی نوزاد به شرح زیر می‌باشند:

پنج مطالعه به بررسی نقش ارکسین در دوره جنینی و نوزادی و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای که توسط Bastianini و همکاران بر روی ۸۵ موش خانگی فاقد ارکسین یا نورون آزادکننده ارکسین (ترانس ژنیک) به همراه دو گروه کنترل وحشی از آن‌ها انجام شد،گزارش گردید فقدان هیپوکریتین در بارداری ارتباط مثبتی با مرگ غیرقابل توجیه جنینی در طول بارداری و قبل از زایمان در موش‌های خانگی دارد [۵۵].

مطالعه‌ای که توسط Aran و همکاران بر روی ۲۸۴ نوزاد پره ترم (۳۷-۲۵ هفته) و ترم در ۴ ماه اول زندگی و ۳۵ شیرخوار با سن بیش از ۶ ماه انجام شد نشان داد که سطح ارکسین در مایع مغزی- نخاعی بعد از طفولیت ثابت و پایدار است و چگونگی تغییر سطح آن در نوزاد ترم و پره‌ترم ناشناخته است. آن‌ها همچنین یافتند که یک افزایش خطی در سطح ارکسین در دوران بارداری و اوایل نوزادی وجود دارد که در نوزاد ۲ تا ۴ ماه به اوج خود (pg / ml ۷۲±۴۷۶) می‌رسد و سپس بعد از ۴ ماهگی کاهش می‌یابد و به سطح بزرگسالی (pg / ml ۷۸±۳۵۳) می‌رسد. [۵۸ –۵۶].

مطالعه‌ای دیگر که توسط Kanbayashi و همکاران برروی ۲۷۲ نفر (۱۵۷ مرد و ۱۱۵ زن) در محدوده سنی ۷۹ – ۰ ساله انجام شد نشان داد سطح هیپوکریتین مایع مغزی – نخاعی در انسان وابسته به سن یا جنس نیست [۵۸]. اما نقص در هیپوکریتین در نوزادی سبب عوارضی می‌شود. سندرم مرگ ناگهانی نوزاد یکی از علل اصلی مرگ و میر نوزادی است اما مکانیسم اصلی آن مشخص نشده است [۵۶].

مطالعه‌ای که توسط Ozawa و همکاران بر روی ۲۰ نفر با SIDS و ۲۱ نفر کنترل با سن ۲۰ هفته تا ۱۳ سال انجام شد، نشان داد ارکسین A در ساقه‌ی مغز از دوره‌ی ابتدای جنینی ظاهر شد و ارکسین A در LC (locus coeruleus) در گروه SIDS نسبت به نوزادان سالم به شدت بیان شده است [۵۹]. در مطالعه‌ای که توسط Hunt و همکاران بر روی ۱۵ نفر با SIDS و ۲۷ نفر کنترل که از لحاظ سنی با هم همسان شده بودند (۱۰-۱ ماه) انجام شد، نشان داده شد که در نوزاد SIDS واکنش‌پذیری ایمنی ارکسین A و B در هیپوتالاموس و قسمت‌های مختلف مغزی از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

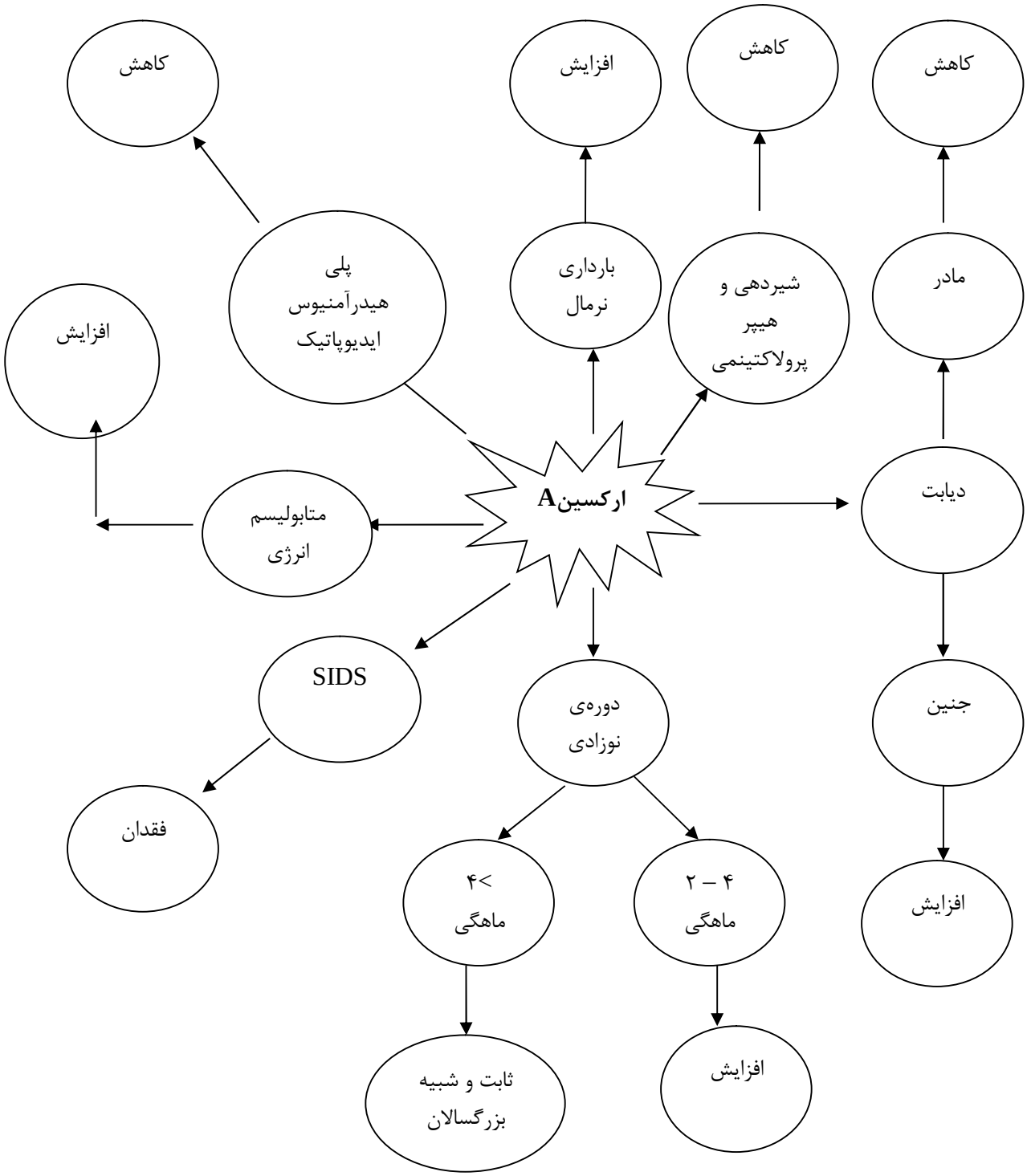
جمله هسته‌ی pons کاهش یافت که با اختلال خواب و آسیب بیدار شدن همراه است [۶۰]

جدول ۱- مطالعات بررسی شده در ارتباط با ارکسین و دوره بارداری و مرگ ناگهانی نوزاد در انسان و موش

ارکسینA	ردیف	سال	نویسنده	سطح معنی‌داری	روش مطالعه	نتیجه گیری
متابولیسم انرژی	۱	۲۰۰۳	Nakabayashi و همکاران (۲۱)	< ۰/۰۵	cohort	افزایش سطح سرمی‌ارکسین A در بارداری
	۲	۲۰۰۳	Brunton و همکاران (۵۱)	<۰/۰۳	experimental	افزایش بیان mRNA CRH در PVN در گروهvirgin و نه در گروه باردار
	۳	۲۰۰۴	Kanenishi و همکاران (۴۹)	<۰/۰۵	case - control	افزایش mRNA PPO در مغز rat در بارداری
	۴	۲۰۰۶	Sun و همکاران (۵۰)	۰/۰۰۱	cohort	افزایش سطح سرمی‌ارکسین A و نقش در تغذیه دوران بارداری
مایع آمنیوتیک	۱	۲۰۰۳	Nakabayashi و همکاران (۲۱)	< ۰/۰۵	cohort	افزایش سطح جفتی ارکسین A و تنظیم حجم مایع آمنیوتیک
	۲	۲۰۱۵	Joon Cho و همکاران (۵۲)	۰/۰۱	case - control	سطح OxA بند ناف در پلی‌هیدر آمنیوس ایدیوپاتیک نسبت به حاملگی با AF نرمال کمتر است و احتمالاًOxA در تنظیم حجم AF نقش دارد.
دیابت	۱	۲۰۱۳	Yilmaz و همکاران (۱۹)	< ۰/۰۵	case - control	در زنان با GDM سطح ارکسین A مادری کاهش و سطح ارکسینA جنینی افزایش می‌یابد.
دوره شیردهی	۱	۲۰۰۰	Russell و همکاران (۵۳)	<۰/۰۰۵	experimental	تزریق ارکسین سبب کاهش آزادسازی پرولاکتین می-شود.
	۲	۲۰۰۳	Garcia و همکاران (۵۴)	<۰/۰۱	experimental	کاهش بیانprepro - orexinسبب افزایش پرولاکتین و انطباق هموستاتیک می‌شود.
دوره نوزادی و جنینی و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد	۱	۲۰۱۴	Bastianini و همکاران (۵۵)	۰/۰۰۷	exprimental	فقدان ارکسین A ارتباط مثبتی با مرگ غیر قابل توجیه جنین درباردارى و بعد از زایمان در mice دارد.
	۲	۲۰۰۲	Kanbayashi و همکاران (۵۸)	< ۰/۰۵	cohort	سطح ارکسین CSF انسان وابسته به سن یا جنس نیست و سطح OxA در نوزاد بعد از ۴ ماه شبیه بزرگسالان می‌شود و فقدان آن سببSIDS می‌شود.
	۳	۲۰۱۲	Aran و همکاران (۵۷)	۰/۰۰۰۱	cohort	سطح OxA در CSF در دوران طفولیت ثابت پایداراست و اوج آن در ۲ تا ۴ ماهگی نوزادی است و سپس به سطح بزرگسالی می‌رسد که در تنظیم خواب و شب‌بیداری در این دوره نقش دارد.
	۴	۲۰۱۴	Yuriozawa و همکاران (۵۹)	<۰/۰۵	case – control	افزایش بیان OXA در LC در SIDS
	۵	۲۰۱۵	Hunt و همکاران (۶۰)	۰/۰۴	case – control	کاهش واکنش پذیری OX در هیپوتالاموس و هسته‌ی Pons در SIDS که با اختلال خواب و بیدار شدن همراه بود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]



نمودار ۲- تغییرات ارکسین A در دوره بارداری و نوزادی و SIDS و شیردهی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

بحث

به علت فقدان مطالعه مروری در این زمینه، این مطالعه مروری با هدف بررسی مطالعات مرتبط با نقش ارکسین در دوره بارداری و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد و شیردهی انجام شد. اگرچه تمامی مطالعات مورد بررسی، ارتباط ارکسین و این دوران را به گونه‌ای معنی‌دار مورد تأیید قرار دادند و نشان‌دهنده نقش ارکسین در پیامدهای بارداری و نوزادی بودند، اما از آنجایی که احتمال چاپ و انتشار مطالعاتی با نتایج مثبت معنی‌دار بیشتر وجود دارد، در نتیجه خطای انتشار دور از انتظار نیست که این از محدودیت‌های مطالعات مروری از جمله این مطالعه است.

مطالعات بسیاری نقش OxA را در ارتباط با متابولیسم انرژی در دوران بارداری نشان دادند. مطالعاتی از جمله مطالعه‌ای که توسط Nakabayashi و همکاران انجام شد، نشان داد OxA نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی با الگوی تغذیه‌ای در دوره بارداری دارد [۲۱]. مطالعات دیگر از جمله مطالعه‌ای که توسط Kanenishi و همکاران [۴۹]، Sun و همکاران [۵۰]، Brunton و همکاران [۵۱] انجام شد، این یافته را تأیید کردند به طوری‌که یافته‌ها حاکی از افزایش سطح mRNA prepro – orexin در مغز rat باردار نسبت به غیر باردار است که در متابولیسم انرژی در طول بارداری در انسان و موش نقش دارد. ارکسین هورمونی است که سبب افزایش میل غذایی می‌شود و همچنین جایگاه ارکسین در هیپوتالاموس خلفی (مرکز تنظیم متابولیسم و پذیرش غذایی) باعث شده که در بارداری در تنظیم متابولیسم انرژی و الگوی تغذیه‌ای نقش داشته باشد [۶۴-۶۱]، به طوری که، OX به طور مستقیم سبب تنظیم NPY (neuropeptide Y) (که نقش مهمی در پذیرش غذایی القا شده توسط ارکسین دارد) [۶۵]، POMC (proopiomelanocortin)، پاسخ نورون به گلوکز در ARC (arcuate hypothalamic nucleus) و VMH (ventromedial hypothalamic nucleus) می‌شود. همچنین Deoxy – D – glucose سبب افزایش بیان C – Fos در نورون‌های OXA موجود در DMN (dorsomedial nucleus) خواهد شد که در کنترل اشتها و تنظیم NPY و CCK (cholecystokinin) (نقش در پرخوری) دخیل است. [۶۶] از طرفی، سیگنال‌های رسپتور - ۲ ارکسین از القای رژیم غذایی چاقی جلوگیری می‌کند و سبب بهبود حساسیت به لپتین می‌شود [۳۱].

اخیراً Kelley و همکاران پیشنهاد کردند که یک محور جدید مغزی سبب تعادل انرژی با افزایش درگیری انکفالین‌ها در هنگام پاداش غذایی و به‌علاوه افزایش نشانگر انگیزشی می‌شود. جریان‌ها نشان دادند که نورون‌های striatal انکفالین‌ها توسط جسم مخطط رابط کولینرژیک در محور پایانی thalamic – striatal هیپوتالاموس میانی تعدیل می‌شود. [۶۷] پس احتمالاً ارکسین در بارداری با افزایش بیان NPY و لپتین و افزایش انکفالین‌ها در تنظیم انرژی و الگوی تغذیه‌ای نقش دارد.

در بررسی‌های انجام شده در ارتباط با تأثیر ارکسین بر تنظیم حجم مایع آمنیوتیک، نتیجه‌گیری کلی مبین ارتباط معنی‌دار بین ارکسین و تنظیم حجم مایع‌آمنیوتیک در انسان می‌باشد. مطالعاتی از جمله مطالعه‌ای که توسط Jon Cho وهمکاران [۵۲] و Nakabayashi [۲۱]و همکاران انجام شد، به نقش مهم ارکسین در تنظیم حجم

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

مایع آمنیوتیک اشاره کردند. احتمالاً ارکسین با تنظیم مکانیسم بلع، جذب و دفع در آن نقش دارد و کاهش غلظت ارکسین در طی بارداری در جفت و بندناف سبب عوارضی از جمله پلی‌هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک می‌شود. سطح OXA بندناف ارتباط مثبتی با سطح OXA مادری و ارتباط منفی با وزن جنین و شاخص مایع آمنیوتیک دارد و احتمالاً OXA سبب تنظیم حجم مایع آمنیوتیک می‌شود در واقع، ارکسین در تحریک ترشح گاستریک‌اسید و تعدیل حرکت معدی – روده‌ای نقش دارد [۷۳-۷۲]، از طرفی Kunii و و همکاران و Kis و همکاران نشان دادند که، OXA با اثر بر هیستامین و یا افزایش تولید اسموئید در حجم مایعات و پذیرش آن‌ها نقش بازی می‌کند [۷۰-۶۸] جنین هم در بارداری با بلعیدن مایع آمنیون سبب تنظیم حجم آن می‌شود [۷۲-۷۱] کاهش سطح OXA سبب کاهش بلعیدن و کاهش جذب مایع آمنیوتیک و یا کاهش حرکت معده در جنین و افزایش پلی‌هیدرآمنیوس می‌شود. از طرفی، کاهش OXA در جنین سبب افزایش وزن تا حدود ۴۰۰۰ گرم و یا بیشتر می‌شود و چون جنین‌های بزرگتر برونده ادراری بیشتری دارند و ادرار جنین بیشترین سهم را در حجم مایع آمنیون دارد، می‌توانند سبب پلی هیدرآمنیوس شود. از محدودیت‌های مطالعات حاضر در این زمینه حجم پایین نمونه است. لذا پیشنهاد می‌شود در طراحی چنین مطالعاتی به حجم نمونه توجه ویژه‌ای گردد و تعداد نمونه‌ها افزایش یابد.

مطالعه‌ای که توسط Yilmaz و همکاران [۱۹] در دوره بارداری انجام شد، نشان داد سطح OXA سرم مادری به طور مثبتی با سطح OXA سرم جنینی و سطح گلوکز مادری ارتباط منفی با گلوکز ناشتا و انسولین ناشتا دارد. همچنین سطح سرمی OXA مادری در زنان GDM کاهش و سطح سرمی OXA جنینی در GDM مادری افزایش می‌یابد و احتمالاً فقدان ارکسین A سبب دیابت می‌شود. در واقع، ارتباط OXA در پاتوژنز GDM ناشناخته است، از طرفی ارکسین برای حمایت سیگنال‌های انسولین هیپوتالاموس ضروری است. سیگنال‌هایی که مانع آغاز پاسخ محیطی مقاومت به انسولین می‌شود که با افزایش سن افزایش می‌یابند و ممکن است علت افزایش انسیدانس دیابت نوع ۲ در بیماران با وزن نرمال و با نقص ارکسین باشد. [۳۱] مهمترین محدودیت در این زمینه کم بودن تعداد مطالعات انجام شده می‌باشد. در نتیجه پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری با حجم نمونه بیشتری در زمینه دیابت بارداری با سطح سرمی ارکسین در مادر و نوزاد انجام شود.

مطالعات نشان‌دهنده نقش ارکسین در دوران شیردهی است. به‌طوری‌که مطالع‌های که توسط Russell و همکاران انجام شد، نشان‌داد ارکسین به‌واسطه دوپامین سبب کاهش پرولاکتین می‌شود.[۵۳] مطالعه‌ی دیگری که توسط Garcia و همکاران انجام شد، یافته این مطالعه را تأیید کرد و نشان‌داد که هیپرپرولاکتینمی‌در ratها سبب کاهش MCH و PPO در هیپوتالاموس جانبی می‌شود [۵۴].

در شیردهی NPY mRNA در هسته‌ی arcuate افزایش می‌یابد و سطوح MCH و PPO کاهش می‌یابند. [۵۴]

از طرفی، ۷۲ – ۴۸ ساعت گرسنگی در شیردهی سبب کاهش سطح NPY mRNA و افزایش اندک حجم mRNA MCH و افزایش PPO و در نتیجه افزایش میل

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

غذایی و کاهش پرولاکتین و شیردهی مـی‌شـود [۷۳]، در نتیجه رژیم گرفتن در دوران شیردهی سبب کـاهش شـیر مادر می‌شود. مطالعات در زمینه نقـش ارکسـین در دوران شیردهی به ویژه در سطح انسانی محدود است و لـذا بهتـر است به بررسی وجود ارکسـین در ترکیبـات شـیر مـادر و نقش آن در رشد و تکامل دوره نوزادی و اهمیت شـیردهی پرداخته شود.

مطالعاتی که تا کنون انجام شده‌اند، نشان‌دهنده تأثیر ارکسین بر دوران نوزادی می باشند. در مطالعه حاضر ارتباط ارکسین با جنسیت و سن نیز بررسی شد. مطالعات متعددی از جمله مطالعه‌ای که توسط Newman و همکاران [۴۷] و Aran همکاران[۵۷] انجام شد، این یافته را تأیید کردند و نشان دادند که سطح ارکسین CSF وابسته به سن و یا جنس نیست و در ۲ تا ۴ ماهگی به اوج خود می‌رسد ، سپس کاهش می‌یابد و به سطح بزرگسالی می‌رسد. دوره‌ی نوزادی، دوره‌ای بسیار حساس و آسیب‌پذیر است ارکسین بر اساس نقش‌هایی از جمله، تنظیم سیکل خواب، تغذیه و ... که در این دوران دارد، سبب کاهش آسیب‌پذیری و افزایش ایمنی می‌شود و بر اساس نقش مهم آن در دوره‌های مختلف زندگی میزان آن در دوره‌های مختلف متفاوت است [۷۴].

مطالعات مختلفی نشان دادند که ارکسین در پیامدهای نوزادی نیز نقش‌هایی ایفا می‌کند. یکی از نقش‌های مهم ارکسین در مغز در دوره نوزادی و جنینی تنظیم سیکل خواب و شب بیداری و تنفس در طی خواب در این دوران است. کاهش ارکسین در ساقه مغزی، CSF، و افزایش بیان آن در LC (تغییرات هیپوکریتین در نقاط مختلف مغزی بسته به فاکتورهای سیناپتیک و پست سیناپتیک دارد [۵۷]). احتمالاًسبب عوارضی از جمله اختلال در خواب و مرگ ناگهانی می‌شود. مطالعه‌ای که توسط Bastiani و همکاران انجام شد، نشان داد فقدان هیپوکریتین چه در بارداری و چه پس از آن و در دوره نوزادی ارتباط مثبتی با مرگ غیر قابل توجیه جنین و نوزاد در موش دارد [۵۵].

از طرفی، مطالعات دیگر سبب تأیید این موضوع در سطح انسانی شدند، از جمله مطالعاتی که توسط Kanbayashi [۵۶] ، Ozawa [۵۹] و Hunt [۶۰] و همکاران انجام شد، بیانگر این موضوع بود که فقدان ارکسین در ساقه مغزی با اختلال خواب و بیدار شدن همراه است و احتمالاً سبب SIDS می‌شود. هیپوکسی و هیپرکاپنه و آسیفکسی سبب کاهش OXA immunoreactive می‌شود [۷۵] از طرفی، همین کاهش و فقدان immunoreactive OX سبب کاهش کلی محافظت نورونی در SIDS می‌شود که سبب آپوپتوز در چندین هسته در ساقه‌ی مغز [۷۸ – ۷۶] و صدمه به آکسون در این نوزادان و در نتیجه SIDS می-گردد [۴۱] . پیشنهاد می‌شود علاوه بر بررسی سطح ارکسین در CSF و ساختارهای مغزی، میزان سطح ارکسین در خون این نوزادان و مادرانشان سنجیده شود و ارتباط آن‌ها با هم بررسی گردد تا بتوان یک الگوی منطقی بین سطح خونی و مغزی در این نوزادان با مادرانشان پیدا کرد. به گونه‌ای که بتوان با پیشگویی به موقع از این اتفاق (SIDS) پیشگیری کرد.

نتیجه‌گیری

آدیپوکین‌ها در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک درگیرند و احتمالاً با عوارض بارداری و نوزادی مرتبط هستند. مرور مقالات مورد بررسی در این پژوهش، حاکی از ارتباط قوی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

ارکسین A و دوران بارداری و جنینی و نوزادی و شیردهی در موش‌ها و احتمالاً در انسان‌هاست. همانطور که در نمودار ۲ نشان داده شده است، غلظت ارکسین در طی بارداری افزایش می‌یابد و در تنظیم متابولیسم انرژی در طی بارداری نقش به‌سزایی دارد. فقدان ارکسین سبب عوارضی از جمله: مرگ ناگهانی نوزاد، اختلال در خواب، دیابت، و کاهش غلظت آن سبب عوارض بارداری از جمله: اختلال در حجم مایع آمنیوتیک، احتمالاً اختلال در حساسیت به انسولین و افزایش مقاومت به انسولین و اختلال در شیردهی می‌گردد. در واقع، به مطالعات بیشتری در رابطه با دیابت در دوران بارداری و ارکسین A نیاز می‌باشد و چون مطالعات در این زمینه بسیار محدود است، ارتباط بین ارکسین A و دیابت بارداری قابل استناد نیست.

از طرفی، با توجه به نیاز فزاینده علم مامایی به بیومارکرهای سرمی پیشگویی کننده خطرات و عوارض دوران بارداری، جنینی، نوزادی و شیردهی، اهمیت چنین بررسی‌هایی بیشتر آشکار می‌شود. البته بررسی این موضوع که آیا ارکسین یا اختلال در ترشح این هورمون به طور مستقیم در پاتوفیزیولوژی دیابت بارداری، پلی هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد درگیر است و آیا می‌تواند مارکر مفیدی جهت پیش‌بینی این عوارض باشد (باتوجه به عوامل اثرگذار مختلف بر سطح این هورمون از جمله نژاد و آب و هوا) مطالعات گسترده و دقیق‌تری را در آینده و به ویژه در ایران می‌طلبد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات اساتید گرامی، پژوهشگران، نویسندگان مقالات موجود در این مطالعه و عزیزانی که ما را در نگارش این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

[1] Hida, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue - derived serine protease inhibitor: a unique insulinsensitizing adipocytokine in obesity. *PNAS* 2005; 102 (30): 10610-5.

[2] Sam Kan Z, Tehranian N, The Investigate correlation between maternal serum leptin levels in neonatal outcomes, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2015; 1-130. [Farsi]

[3] Pourali rod beneh SH, Tehranian N, The Relationship between level of apelin - 36 with anthropometric indicators of delivery and maternal, newborn and child over 2 years after birth, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2016; 1-149 [Farsi]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

[4] mosavi Z, Tehranian N, The correlation between ghrelin serum levels of maternal neonatal outcomes in vaginal delivery, elective cesarean section and emergency caesarean section, Master's Thesis, *Tarbiat Modares University* 2015; 1-145. [Farsi]

[5] Saber A, Tehranian N, Investigate the relationship between serum visfatin levels and anthropometric indices of weight gain during pregnancy, mothers with children up to one year after birth, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2016;1-135. [Farsi]

[6] Esmaeilzadeh M, Tehranian N, The Investigate the relationship between serum levels of Nesfatin - 1 with anthropometric indicators of delivery and maternal, newborn and child over 2 years after birth, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2016; 1-133. [Farsi]

[7] Gholami Y, Tehranian N, The relationship between maternal serum levels of ghrelin delivery, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2015; 1-133 [Farsi]

[8] Haji mirzaee S, Tehranian N, The Investigate correlation between serum leptin levels and elective cesarean and vaginal birth mother during labor, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2014; 1-140. [Farsi]

[9] Yousefi S, Tehranian N, The correlation between ghrelin serum levels in maternal weight gain during pregnancy and diabetes screening test result, Master's Thesis, Tarbiat Modares University. 2015; 1-130 [Farsi]

[10] Haji Mirzaee S, Sam Kan Z, Tehranian N, Browse the effects of leptin on pregnancy and neonatal outcome: systematic review, *Nursing Midwifery* 2015; 8, 73, 699-717. [Farsi]

[11] PHaghani Aghozi M, Tehranian N, The effects of leptin on weight gain in pregnant women : systematic review, *Obstetrics and Gynecology Mashhad* 2014: 17, 132, 16-27. [Farsi]

[12] Haji mirzaee S, Sam Kan Z, Tehranian N, To compare serum leptin levels in the third trimester of pregnancy and postpartum mothers in the two groups, vaginal delivery and caesarean section, *Endocrinology and Metabolism*, 2015; 17, 4, 274-81. [Farsi]

[13] Chen J, Randeva HS. Genomic organization of mouse orexin receptors: characterization of two novel tissue-specific splice variants. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2790-804.

[14] De lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al, The hypocretins: hypothalamus- specific peptides with neuroex – citatory activity, *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (1): 322-7.

[15] Sakurai T, Amemiy a A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaku H, et al. orexins and orexin reseptor a family of hypothalamic neuropeptids and G porotein coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.

[16] Plassart – schiess E, Baulieu EE, Neurosteroids: recent findings, *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 133-40.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

[17] Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W, Structural basis for androgen specificity and estrogen S ynthesis in human aromatase, *Nature* 2009; 457: 219-23.

[18] Komaki G, Matsumoto Y, Nishikata H, Kawai K, Nozaki T, Takii M, et al, Orexin-Aand leptin change inversely in fasting non - obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 645-51.

[19] Yilmaz Ercan, Onder Celik, Nilufer Celik, Ebru Celik, Ilgin Turkcuoglu, Yavuz Simsek, et al, Maternal and fetal serum orexin - A levels in gestational diabetes melitus, *Obestetrics and Gynaecology, Japan*, 2012; 10: 4-756.

[20] Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemeli RM, Sapor CB, Yanagisaw M, et al. Differential expressionof orexin receptors 1 and 2 in the rat brain . *J Comp Neurol* 2001; 435: 6-25.

[21] Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K , Totsune K, Muramatsu Y, Kanoko Ch, et al. Orexin-Aexpression in human peripheral tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 205: 43-50.

[22] Blanco M, Lopez M, Garcia-Caballero T et al Cellular localizationof orexin receptors in human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1616-19.

[23] Johren O, Bruggemann N, Dendorfer A, Dominiak P. Gonadal steroids differentially regulate the messenger ribonucleic acid expressionof pituitaryorexin type 1 receptors and adrenal orexin type 2receptors. *Endocrinology* 2003; 144: 1219-25.

[24] Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Mutsuzaki I, et al. orexin - induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 2000; 859: 404-9.

[25] Barreiro ML, Pineda R, Gaytan F, Archanco M, Burrell MA, Castellano JM, et al. Pattern of orexin expression and direct biological actions of orexin-a in rat testis. *Endocrinology* 2005; 146: 5164-75.

[26] Takahashi K, Arihara Z, Suzuki T, Sone M, Kikuchi K, Sasano H, et al. Expression of orexin-A and orexin receptors in the kidney and the presence of orexin-A-like immunoreactivity in human urine. *Peptides* 2006; 27: 871-77.

[27] Johren O, Neidert SJ, Kummer M, Dendorfer A, Dominiak P. Prepro-orexin and orexin receptor mRNAs are differentially expressed in peripheral tissues of male and female rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3324-31.

[28] Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Yanagisawa M, Matsukura S, et al. Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 495-99.

[29] Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Sinton CM, Sugiyama F, et al. Genetic ablation oforexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 2001; 30: 345-54.

[30] Hara J, Yanagisawa M, Sakurai T. Difference in obesityphenotype between orexin -knockout mice and orexin neurondeficientmice with same genetic background and environmentalconditions. *Neurosci Lett* 2005; 380: 239-42.

[31] Funato H, Tsai AL,Willie Jt , Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, et al. Enhanced orexin receptor -

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

2Signaling prevents diet -induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metab* 2009; 9: 64 - 76.

[32] Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function. *CellMetab* 2011; 14: 478-90 .

[33] Media M, Sakurai T, Integrative physiology of orexins and orexin receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8 (4): 281-95.

[34] Fronezek R, Baumann CR, Lammers GY, Bassetti CL, Overeem S. Hypocretin / orexin disturbances in neurological disorders, *Sleep Med Rev* 2009; 13 (1): 9-22.

[35] Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Huber J. Cerebral white matter lesions in the suddeninfant death syndrome. *Pediatrics* 1978; 62: 155-9.

[36] Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Bryan C. Cerebral hypoperfusion in the suddeninfant death syndrome? Brain stem gliosis and vasculature. *Ann Neuro* 1978; *l*4: 257-62.

[37] Quattrochi JJ, McBride PT, Yates AJ. Brainstem immaturity in sudden infant deathsyndrome: a quantitative rapid Golgi study of dendritic spines in 95 infants. *Brain Res* 1985; 325: 39-48.

[38] Takashima S, Becker LE. Prenatal and postnatal maturation of medullary "respiratorycenters. *Dev Brain Res* 1986; 26: 173-77.

[39] Takashima S, Becker LE. Developmental abnormalities of medullary respiratory centersin sudden infant death syndrome. *Exp Neurol* 1985, 90: 580-7.

[40] Kinney HC, Brody BA, Finkelstein SP, Vawter GF, Mandell F, Gilles FH. Delayed central nervous system myelinationin the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992, 51: 115-26.

[41] Jensen LL, Banner J, Ulhĭ BP, Byard RW. β-Amyloid precursor protein staining of the brain in sudden infant and early childhood death. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 385-97.

[42] Mitchell EA, Tuohy JM, Brunt JM, Thompson MS, Stewart AW, Ford RP, et al. Risk factors for sudden infant death syndromefollowing the prevention campaign in New Zealand: a prospective study. *Pediatrics* 1997; 100: 835-40.

[43] Dwyer T, Ponsonby AL. Sudden infant death syndrome: after the "back to sleep"campaign. *BMJ* 1996; 313: 180-1.

[44] Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, TogariH, Kahn A. Incomplete arousal processes in infants whowere victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; *168*: 1298-303.

[45] Horne RS, Ferens D, Watts A-M, Vitkovic J, Lacey B, AndrewS, Cranage SM, Chau B, Adamson TM. The prone sleepingposition impairs arousability in term infants. *J Pediatr* 2001; 138: 811-16.

[46] Thach BT. The role of respiratory control disorders in SIDS. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 343-53.

[47] Newman NM, Trindler JA, Phillips KA, Jordan K, Cruickshank J. Arousal defi cit: mechanisms of the

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

sudden infant death syndrome? *Aust Paediatr J* 1989; 25: 196-201.

[48] Willinger M, James LS, Catz C. Defi ning the sudden infant death syndrome (SIDS):deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and HumanDevelopment. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 677-84.

[49] Kanenishi, Kenji, Masaki Ueno, Shuji Momose, Hiroko Kuwabara, Hirokazu Tanaka, Chubun Sato, et al. prepro – orexin mRNA expression in the rat brain is increased during pregnancy, *Neuroscience Letters* 2004; japan , 368: 73-7.

[50] Sun G, Yao Y, H Li, Higuchi T. central and / or peripheral immunoreactivity of orexin A in pregnant rats and women, *Molecular Endocrinology*, china 2006; 36, 131-8.

[51] Brunton PJ, Rusell J. A. Hypothalamic – pituitary – Adernal Responses to centrally Administered orexin – A are suppressed in pregnant rats, *Neuroendocrinology* 2003; 15: 633-7.

[52] Jon cho , G Eum, Hye-Ri hong, Kim SW, Hong S, Jeong OH & Kim HJ, Decreas umblical orexin - A level is associated with idiopathic polyhydr amnios, *Acta obest Gynecol*, Korea 2014, 2; 94: 295-300.

[53] Russell SH, Kim MS, Small CJ, Abbott CR, Morgan DGA, Taheri S, et al. Central administration of orexin A suppresses basal and domperidone stimulated plasma prolactin. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1213-18.

[54] Garcia MC, Lopez M, Gualillo O, Seoane LM, Dieguez C, Senaris RM. Hypothalamic levels of NPY, MCH, and prepro-orexin mRNA during pregnancy and lactation in the rat: role of prolactin. *FASEB J* 2003; 15: 1392-1400.

[55] Bastianini S, Berteotti Ch, Martire V, S ilviani A, Zoccoli G, A critical role of hypocretin deficiency in pregnancy, *Sleep Res*, Italy, 2014; 23, 186-8.

[56] Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H. Hypocretin -1 (orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups: infants to elderly persons. *Sleep* 2002; 25: 337-9.

[57] Aran A, Irina Sh, Ling L, Emmanuel M, Michael S. S. CSFlevels of Hypocretin – 1 (orexin A) peak during early infancy in Humans, *sleep*, Israel 2012, 35: 171-2.

[58] Kanbayashi T, Tamami Y, Hideaki I, Kentoh K, Shigeru Ch, Rika A, Yukio S, et al. Hypocretin-1 (orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups: infants to elderly persons, *Sleep*, Japan 2002; 25: 3.

[59] Ozawa Y, Sachio T, Hiroko N, Naoki U. developmental alteration of Hypocretins (orexins) in the brainstem in the sudden infant death syndrome, *DOI*, Japan 2014, 10: 978-2.

[60] J. Hunt N, Karen AW, Michael LR, Rita M, Decreasd orexin (hypocretin) immunoreactivity in the hypothalamus and pontine nuclei in sudden infant death syndrom, *DOI*, Berlin 2015, 130: 185-98.

[61] Dube MG , Kalra SP, Kalra PS . Food intake elicited by central administration of orexins / hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res* 1999 ; 842: 473 – 7 .

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

[62] Muroya S, Funahashi H, Yamanaka A, Kohno D, Uramura K, Nambu T, et al. Orexins (hypocretins) directly interact with neuropeptide Y, POMC and glucose-responsive neurons to regulate Ca^{2+} signaling in a reciprocal manner to leptin: orexigenic neuronal pathways in the mediobasal hypothalamus. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1524-34.

[63] Broberger C, De Lecea L, Sutcliffe JG, Hokfelt T. Hypocretin / orexin - and melanin - concentrating hormone - expressing cells from distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J Comp Neurol* 1998; 402: 460-74 .

[64] Funahashi H, Yamada S, Kageyama H, Takenoya F, Guan JL, Shioda S. Co-existence of leptin - and orexin - receptors in feedingregulating neurons in the hypothalamic arcuate nucleus-a triple lebeling study. *Peptides* 2003; 24: 687-94.

[65] Moreno G, Perello M, Gaillard RC, Spinedi E. Orexin a stimulates hypothalamic-pituitary- adrenal (HPA) axis function, but not food intake, in the absence of full hypothalamic NPY-ergic activity. *Endocrine* 2005; 26: 99-106.

[66] Bellinger LL , Bernardis LL . The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav* 2002; 76: 431-42.

[67] Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE. A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *J Comp Neurol* 2005; 493: 72-85.

[68] Baccari BC . Orexins and gastrointestinal functions. *Curr Protein Pept Sci*. 2010; 11: 148-55.

[69] Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins / hypocretins regulate drinking behavior. *Brain Res* 1999; 842: 256-61.

[70] Kis GK, Moln_ar AH, Daruka L, Gardi J, R_akosi K, L_aszl_o F, et al. The osmotically and histamine - induced enhancement of the plasma vasopressin level is diminished by intracerebroventricularly administered orexin in rats. *Pflugers Arch*. 2012; 463: 531-6.

[71] Sherman DJ, Ross MG, Day L, Ervin MG. Fetal swallowing: correlation of electromyography and esophageal fluid flow. *Am J Physiol*. 1990; 258: R1386-94.

[72] Hirasawa G, Sasano H, Suzuki T, Takeyama J, Muramatu Y, Fukushima K, et al. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor in human fetal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1453-8.

[73] Nitkiewicz A. Expression of orexin receptors 1 (OX1R) and 2 (OX2R) in the porcine ovary during the oestrous cycle, Olsztyn, *Regulatory Peptides* 2010; 165: 186-90.

[74] Van Den Pol AN, Patrylo PR, Ghosh PK, Gao XB. Lateral hypothalamus: Early developmental expression and response to hypocretin (orexin). *J Comp Neurol* 2001; 433(3) :349-63 .

[75] Thach BT ,The role of respiratory control disorders in SIDS. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 343-53.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

[76] Machaalani R, Rodriguez M, Waters K . Active caspase-3 in the sudden infant death syndrome (SIDS) brainstem. *Acta Neuropathol* 2007; 113:577–84 .

[77] Machaalani R, Waters KA. Neuronal cell death in the sudden infant death syndrome brainstem and associations with risk factors . *Brain* 2008; 131: 218-28 .

[78] Yamanaka A, Tabuchi S, Tsunematsu T, Fukazawa Y, Tominaga M Orexin directly excites orexin neurons through orexin 2 receptor. *J Neurosci* 2010; 30: 12642–52.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]

The Role of Orexin A During Pregnancy and Lactation and Sudden Infant Death (SIDS) : A Systematic Review

F. Razavinia[1], R. Fazeli[1], F. Tatari[1], F. Pahlavan[1], N. Tehranian[2]

Received: 06/06/2017 Sent for Revision: 26/09/2017 Received Revised Manuscript: 09/10/2017 Accepted: 15/10/2017

Background and Objectives: Adipose tissue plays a role in releasing hormones including orexin, that regulates energy metabolism, nutrition, body weight, control system, autonomic, sleep, insulin sensitivity, breathing, drug addiction ,and reproductive axis. The pregnancy is associated with a series of metabolic changes that provide energy and nutrients for mother and fetus. Orexin increases insulin sensitivity and reduces diabetes and metabolism and increases energy expenditure and development of the fetus and newborn. This review aimed to summarize the studies related to orexin A ,normal and complicated pregnancy, lactation ,and sudden infant death (SID).

Materials and Methods: In this study, 320 articles were found through electronic search in Pubmed, Google, Google Scholar, Yahoo, Iran Medex, Science Direct, and SID databases during 1998 to 2016 and 13 articles were finally examined.

Results: The results showed that orexin A in the placenta plays an important role in the regulation of energy metabolism during pregnancy and AF volume and its reduction probably causes idiopathic polyhydramnius and increases the risk of gestational diabetes resolutions. And its reduction after delivery increases prolactin and lactation. Orexin A reduction in brain stem is associated with sleep disorders that causes sudden infant death to occur.

Conclusion: The study showed that, orexin plays a role in improving insulin resistance and sets the sleep cycle, fetal and infant growth , uncomplicated pregnancy ,and lactation.

Key word: Oraxin A , Pregnancy , SIDS , Energy metabolism, Lactation

Funding: This research was funded by Authors.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: None declared.

How to cite this article: Razavinia F, Fazeli R, Tatari F, Pahlavan F , Tehranian N. The Role of Orexin A During Pregnancy and Lactation and Sudden Infant Death (SIDS) : A Systematic Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2017; 16(8): 769-88. [Farsi]

1- MSc Student , Dept. of Midwifery & Reproductive Health , Tarbiat Modares Univercity of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Assistant Prof.Dept. of Midwifery & Reproductive Health, Tarbiat Modares Univercity of Medical Sciences, Tehran, Iran
(Corresponding Author) Tell: (021)82883589, Fax: (021) 88006534, Email: n_tehranian@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1396.16.8.4.0]